

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VIPERFAV, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes neutralisant les :

Venin de *Vipera aspis*..... ≥ 1000 UE*

Venin de *Vipera berus*..... ≥ 500 UE*

Venin de *Vipera ammodytes* ≥ 1000 UE*

Pour 4 ml

* UE : Unité ELISA

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des envenimations (grade II ou III) par les vipères européennes (*Vipera aspis*, *Vipera berus*, *Vipera ammodytes*), chez les patients qui présentent un œdème rapidement extensible et/ou l'apparition de signes systémiques : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, hypotension.

Critères cliniques pronostiques de gravité

Grade II : œdème régional extensif s'étendant au membre mordu avec ou sans signes généraux (vomissements, diarrhée, hypotension artérielle).

Grade III : œdème étendu au-delà du membre mordu, atteignant le tronc, associé à des signes généraux sévères (collapsus prolongé, état de choc, vomissements, diarrhée, saignements).

Critères biologiques pronostiques de gravité

Une hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm³, une thrombopénie inférieure à 150 000/mm³, une fibrinémie inférieure à 2 g/l, un taux de prothrombine inférieur à 60% sont des éléments de gravité.

Les signes cliniques régionaux, généraux et biologiques pronostiques de gravité peuvent apparaître de façon dissociée dans les premières heures de l'envenimation et nécessitent des évaluations répétées toutes les 5 à 6 heures le premier jour.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par les fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes est à instaurer précocement dès l'apparition des signes de gravité et au mieux dans les 6 premières heures. Le bénéfice thérapeutique attendu risque d'être moins marqué si le traitement est instauré plus tardivement.

Il est important que le traitement par les fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes soit associé au traitement symptomatique.

L'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes est particulièrement recommandée chez les enfants (car le rapport venin/poids corporel est un facteur essentiel de gravité), chez les adultes porteurs d'une maladie chronique (diabète, hémophilie, antécédents cardio-vasculaires) et chez les femmes enceintes.

Posologie

La désinfection locale de la plaie doit être soigneusement réalisée.

La dose initiale totale recommandée est une perfusion de 4 ml de fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes.

Population pédiatrique

Quels que soient l'âge et le poids, il est recommandé d'utiliser la même dose que chez l'adulte.

Cette perfusion peut être renouvelée 2 fois à 5 heures d'intervalles selon l'évolution clinique.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Les 4 ml de la solution doivent être dilués dans 100 ml de NaCl à 0,9% et administrés en perfusion intraveineuse lente sous surveillance médicale. Au début, la vitesse de perfusion sera réduite à 15 gouttes/minute ou 50 ml/heure.

La durée totale de la perfusion est d'une heure.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Contre-indication relative en cas d'antécédents allergiques connus aux protéines hétérologues d'origine équine (voir rubrique 4.4) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le risque mortel lié à l'envenimation l'emporte sur toute contre-indication potentielle.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement doit être pris en charge en milieu hospitalier pour pouvoir contrôler au plus tôt toute réaction d'hypersensibilité immédiate.

Compte tenu de la nature hétérologue de l'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes, le risque d'effets indésirables de type anaphylactique devra toujours être évalué :

- dans le but de détecter les personnes présensibilisées aux protéines hétérologues, un interrogatoire minutieux sur les antécédents allergiques du patient doit être effectué systématiquement en recherchant tout particulièrement l'existence d'injections antérieures de protéines hétérologues ayant provoqué (ou non), d'éventuelles réactions.
- les allergies au contact d'animaux, notamment les chevaux, voire les allergies alimentaires seront aussi recherchées.

En cas de signes d'intolérance, réduire la vitesse de perfusion ou l'interrompre si nécessaire.

Les signes cliniques d'une réaction allergique ou anaphylactique peuvent se confondre avec ceux de l'envenimation. Si des réactions allergiques ou anaphylactiques apparaissent, l'injection doit être arrêtée immédiatement.

En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

La perfusion devra toujours être débutée sous surveillance médicale étroite, à un rythme lent de 15 gouttes/minute ou 50 ml/heure.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par unité de prise, c'est-à-dire "sans sodium".

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction des fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité du produit au cours de la grossesse n'a pas été établie lors d'essais cliniques chez l'Homme. Compte tenu du risque mortel lié à l'envenimation, la grossesse n'est pas une contre-indication à l'instauration du traitement antivenimeux en post-exposition.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rien ne suggère que ce médicament diminue l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Comme avec d'autres préparations de fragments F(ab')₂ équins, des réactions de type allergique immédiates ou retardées sont susceptibles de survenir.

Des réactions anaphylactoïdes associant urticaire, œdème de Quincke, hypotension, dyspnée, toux et érythème du visage ou un choc anaphylactique peuvent se produire. Cependant, le véritable choc anaphylactique reste exceptionnel.

Des réactions retardées comparables à la maladie sérique peuvent apparaître environ six jours après le début du traitement. Elles consistent en une réaction inflammatoire due à une activation du complément et à la formation de complexes immuns (réaction d'hypersensibilité de type III), parfois accompagnées de signes cliniques tels que fièvre, prurit, érythème ou urticaire, adénopathie et arthralgies. Ces réactions sont observées chez environ 1% des sujets après administration de fragments F(ab')₂ équins.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après administration de VIPERFAV :

Affections du système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes

Choc anaphylactique

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Réactions immédiates :

Sueurs

Eruption cutanée

Réactions retardées :

Urticaire

Affections gastro-intestinales

Nausées

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Arthralgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fièvre

Investigations

Chute de tension modérée

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Pas de risque de surdosage connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunoglobulines spécifiques, code ATC : J06BB.

VIPERFAV est une préparation de fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine qui ont la propriété de neutraliser le venin des trois espèces de vipères : *Vipera aspis*, *Vipera berus*, *Vipera ammodytes*.

Ces F(ab')₂ d'immunoglobuline équine séquestrent les antigènes de venin présents dans la circulation sous la forme de complexes inactifs F(ab')₂- antigènes, diminuant la concentration en venin libre.

Expérimentalement, ils sont responsables d'une redistribution des antigènes du venin des sites périphériques tissulaires vers le compartiment vasculaire où ils sont complexés et inactivés.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'analyse des résultats de 13 patients envenimés a permis de mettre en évidence une relation linéaire entre la dose administrée et les concentrations initiales, avec une estimation de la demi-vie d'élimination des F(ab')₂ d'immunoglobuline équine de 40 à 105 heures. Ces données sont à considérer avec beaucoup de prudence compte tenu des limites expérimentales et de l'absence de données indiscutables dans la littérature.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études précliniques n'ont montré aucun potentiel mutagène de VIPERFAV.

Aucune étude de reproduction, d'administration répétée, de tolérance locale ou générale n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

4 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) - boîte de 1.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) - boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les 4 ml de solution doivent être dilués dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent avant administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MICROPHARM LIMITED
MARINE HOUSE, CLANWILLIAM PLACE
DUBLIN 2, D02 FY24
IRLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 562 154 0 9 : 4 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) - boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.