

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aquagen SQ® ALK 801 Bigift Apis mellifera 100 000 SQ-U/ml, Poudre et solvant pour solution injectable
Aquagen SQ® ALK 802 Hvepsegift Vespula spp 100 000 SQ-U/ml, Poudre et solvant pour solution injectable

Teneur en allergène : 100 000 SQ-U/ml (100 microgrammes/ml).

Poudre et solvant pour solution injectable et test cutané.

Dans le texte qui suit, Aquagen SQ® ALK 801 Bigift Apis mellifera 100 000 SQ-U/ml et Aquagen SQ® ALK 802 Hvepsegift Vespula spp 100 000 SQ-U/ml sont désignés ensemble par la dénomination Aquagen SQ®.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active

Aquagen SQ® contient des allergènes naturels purifiés de venin d'abeille (*Apis mellifera*) ou de venin de guêpe (*Vespula spp.*). La teneur en allergène est standardisée par immunochimie et immunobiologie et indiquée en unités SQ (SQ-U). Ces unités sont corrélées à la teneur en allergènes majeurs et à l'activité allergénique totale. Les méthodes de standardisation utilisées garantissent une composition constante des lots produits.

Tableau 1 : Teneur en allergène

| | SQ-U/flacon | Dissoudre avec | Concentration en SQ-U/ml | Correspond à une teneur en allergène de |
|------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|---|
| Flacon 4 (rouge) | 450 000 SQ-U par flacon | 4,5 ml de diluant ALK | 100 000 SQ-U/ml | 100 microgrammes/ml de venin d'insecte |

Excipients à effet notoire (après reconstitution avec du diluant ALK)

Chlorure de sodium (5,0 mg/ml)

Hydrogénocarbonate de sodium (2,5 mg/ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable et pour test cutané.

Substance blanche à brunâtre avant reconstitution.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Test cutané et traitement causal (immunothérapie allergénique/immunothérapie spécifique/hyposensibilisation/vaccination anti-allergique) des réactions allergiques de type immédiat (allergies de type I) dues à des piqûres d'abeille ou de guêpes

Aquagen SQ® est indiqué en particulier pour l'hyposensibilisation rapide à l'hôpital de patients présentant une réaction anaphylactique de grade \geq II aux piqûres d'abeille ou de guêpe ainsi que pour les patients présentant des réactions de grade I aux piqûres avec des facteurs de risque ou une réduction de la qualité de vie et une sensibilisation (prick-tests cutanées, IgE spécifique) au venin déclenchant la réaction.

4.2 Posologie et mode d'administration

Utiliser les préparations allergéniques uniquement lorsqu'un équipement de réanimation est à disposition (voir rubrique 4.4).

Posologie

Aquagen SQ® est utilisé pour l'immunothérapie allergénique et pour les tests cutanés.

Immunothérapie

Le traitement par immunothérapie allergénique de l'allergie au venin d'insecte inclut une phase initiale d'escalade de dose, suivie d'une phase d'entretien.

La phase initiale peut suivre quatre schémas différents : Schéma I : escalade de dose ultrarapide, schéma II : hyposensibilisation rapide, schéma III : hyposensibilisation rapide modifiée (escalade de dose en *cluster*) et schéma IV : escalade de dose classique.

Tous ces schémas d'administration sont des recommandations. Si un patient a présenté un effet indésirable après l'injection, ou si l'intervalle entre deux injections a été dépassé, la dose doit être adaptée au cas par cas (voir la rubrique concernant la réduction de dose). La dose ne peut être augmentée que si la dernière injection administrée a été bien tolérée.

Phase initiale d'escalade de dose

Pendant la phase initiale, la concentration en allergène administrée est augmentée progressivement, de la dose de départ jusqu'à une dose d'entretien, généralement de 100 000 SQ-U (correspondant à 100 microgrammes de venin d'insecte).

Escalade de dose ultrarapide, schéma I

Le patient est hospitalisé et reçoit au total 9 injections. Les sept premières injections ont lieu le jour 1, à 30 minutes d'intervalle, et les deux dernières injections ont lieu le jour 2, à 2 heures d'intervalle. Aquagen SQ® s'injecte habituellement au niveau du bras. Certaines injections, p. ex. les injections 6 et 7 (mais pas les injections 8 et 9), peuvent aussi être administrées dans la jambe. Le site d'injection doit être refroidi après injection. Après la dernière injection, le patient doit rester hospitalisé pendant 24 heures afin de s'assurer qu'il se repose et reste sous surveillance médicale.

Tableau 2 : Escalade de dose ultrarapide, schéma I

| Jour | N° de l'injection | Concentration | Volume de l'injection | SQ-U/inj. | Concentration de venin en microgrammes |
|------|-------------------|-----------------|-----------------------|-----------|--|
| 1 | 1 | 100 SQ-U/ml | 0,1 ml | 10 | 0,01 mcg |
| 1 | 2 | 1 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 100 | 0,1 mcg |
| 1 | 3 | 10 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 1 000 | 1 mcg |
| 1 | 4 | 100 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 10 000 | 10 mcg |
| 1 | 5 | | 0,2 ml | 20 000 | 20 mcg |
| 1 | 6 | | 0,4 ml | 40 000 | 40 mcg |
| 1 | 7 | | 0,8 ml | 80 000 | 80 mcg |
| 2 | 8 | | 1,0 ml | 100 000 | 100 mcg |
| 2 | 9 | | 1,0 ml | 100 000 | 100 mcg |

Hyposensibilisation rapide, schéma II

Le patient est hospitalisé et reçoit au maximum 4 injections par jour à intervalles de 2 heures.

Tableau 3 : Hyposensibilisation rapide, schéma II

| | N° de l'injection | Concentration | Volume de l'injection | SQ-U/inj. | Concentration de venin en microgrammes |
|----------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|-----------|--|
| 4 injections par jour au maximum | 1 | 100 SQ-U/ml | 0,1 ml | 10 | 0,01 mcg |
| | 2 | | 0,2 ml | 20 | 0,02 mcg |
| | 3 | | 0,4 ml | 40 | 0,04 mcg |
| | 4 | | 0,5 ml | 50 | 0,05 mcg |
| | 5 | 1 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 100 | 0,1 mcg |
| | 6 | | 0,2 ml | 200 | 0,2 mcg |
| | 7 | | 0,4 ml | 400 | 0,4 mcg |
| | 8 | | 0,5 ml | 500 | 0,5 mcg |
| | 9 | 10 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 1 000 | 1 mcg |
| | 10 | | 0,2 ml | 2 000 | 2 mcg |
| | 11 | | 0,4 ml | 4 000 | 4 mcg |
| | 12 | | 0,5 ml | 5 000 | 5 mcg |
| | 13 | 100 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 10 000 | 10 mcg |
| | 14 | | 0,2 ml | 20 000 | 20 mcg |
| | 15 | | 0,3 ml | 30 000 | 30 mcg |
| | 16 | | 0,4 ml | 40 000 | 40 mcg |
| | 17 | | 0,5 ml | 50 000 | 50 mcg |
| | 18 | | 0,6 ml | 60 000 | 60 mcg |
| | 19 | | 0,8 ml | 80 000 | 80 mcg |
| | 20 | | 0,9 ml | 90 000 | 90 mcg |
| | 21 | | 1,0 ml | 100 000 | 100 mcg |

Hyposensibilisation rapide modifiée (escalade de dose en *cluster*), schéma III

Le patient reçoit 2 à 4 injections en un jour, à intervalles de 30 minutes, à l'hôpital. Les injections suivantes sont administrées une à deux semaines plus tard maximum.

Tableau 4 : Hyposensibilisation rapide modifiée (escalade de dose en *cluster*), schéma III

| Jour | Semaine n° | Concentration | Volume de l'injection | SQ-U/inj. | Concentration de venin en microgrammes |
|---------|------------|----------------|-----------------------|-----------|--|
| 1 | 1 | 100 SQ-U/ml | 0,1 ml | 10 | 0,01 mcg |
| | | 1 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 100 | 0,1 mcg |
| 8 | 2 | 10 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 1 000 | 1 mcg |
| | | | 0,3 ml | 3 000 | 3 mcg |
| | | | 0,25 ml | 2 500 | 2,5 mcg |
| 0,25 ml | 2 500 | | 2,5 mcg | | |
| 15 | 3 | | 0,5 ml | 5 000 | 5 mcg |
| | | | 0,5 ml | 5 000 | 5 mcg |

| | | | | | |
|----|---|-----------------|--------|--------|--------|
| 22 | 4 | 100 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 10 000 | 10 mcg |
| | | | 0,1 ml | 10 000 | 10 mcg |
| 29 | 5 | | 0,2 ml | 20 000 | 20 mcg |
| | | | 0,2 ml | 20 000 | 20 mcg |
| 36 | 6 | | 0,3 ml | 30 000 | 30 mcg |
| | | | 0,3 ml | 30 000 | 30 mcg |
| 43 | 7 | | 0,5 ml | 50 000 | 50 mcg |
| | | | 0,5 ml | 50 000 | 50 mcg |

Escalade de dose classique, schéma IV

Dans le cadre d'une escalade de dose classique, le patient reçoit les injections à des intervalles de 3 à 7 jours.

Tableau 5 : Escalade de dose classique, schéma IV

| Intervalle entre les injections | N° de l'injection | Concentration | Volume de l'injection | SQ-U/inj. | Concentration de venin en microgrammes |
|---------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|-----------|--|
| 3 à 7 jours | 1 | 100 SQ-U/ml | 0,1 ml | 10 | 0,01 mcg |
| | 2 | 1 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 100 | 0,1 mcg |
| | 3 | 10 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 1 000 | 1 mcg |
| | | | 0,5 ml | 5 000 | 5 mcg |
| | 3 à 7 jours | 100 000 SQ-U/ml | 0,1 ml | 10 000 | 10 mcg |
| | | | 0,2 ml | 20 000 | 20 mcg |
| | | | 0,3 ml | 30 000 | 30 mcg |
| | | | 0,4 ml | 40 000 | 40 mcg |
| | | | 0,5 ml | 50 000 | 50 mcg |
| | | | 0,6 ml | 60 000 | 60 mcg |
| | | | 0,8 ml | 80 000 | 80 mcg |
| | | | 0,9 ml | 90 000 | 90 mcg |
| 1,0 ml | | | 100 000 | 100 mcg | |

Augmentation de la dose de 100 000 SQ-U à 200 000 SQ-U, schéma V

Si un patient a une réaction allergique à une piqûre d'insecte après avoir atteint la dose d'entretien de 100 000 SQ-U (soit 100 microgrammes de venin), le médecin peut décider d'augmenter la dose d'entretien à une dose maximale de 200 000 SQ-U (soit 200 microgrammes de venin).

De plus, pour les patients avec des facteurs de risque de réaction anaphylactique sévère (antécédent de réaction sévère à une piqûre, mastocytose, concentration sérique basale de tryptase élevée, par exemple), il est possible d'envisager d'utiliser une dose de 200 000 SQ-U dès le début du traitement.

Pour ce faire, le patient doit être hospitalisé. La dose est portée à 200 000 SQ-U en trois jours. Trois injections par jour sont administrées pendant les deux premiers jours et une injection le troisième jour. Un temps d'attente de 30 minutes doit être respecté entre chaque injection.

Toute dose supérieure à 100 000 SQ-U doit être divisée en deux injections, car le volume injecté ne doit pas dépasser 1 ml (soit 100 000 SQ-U). Dans ce cas, une injection doit être faite dans le bras gauche et l'autre dans le bras droit, par voie sous-cutanée.

Si le patient suit un traitement d'entretien avec la préparation de venin d'insecte correspondante ALK-depot SQ, cette dose d'entretien (maximum 100 000 SQ-U correspondant à 100 microgrammes) peut être maintenue (voir schéma V) et l'augmentation de dose ultérieure peut être réalisée avec Aquagen SQ®. Si le traitement par ALK-depot SQ est complètement remplacé par Aquagen SQ®, une nouvelle montée en dose doit être réalisée avec Aquagen SQ® conformément à un des schémas d'escalade de dose.

Tableau 6 : Augmentation de la dose de 100 000 SQ-U à 200 000 SQ-U, schéma V*

| Jour | N° de l'injection | Concentration | Volume de l'injection** | SQ-U/inj. | Concentration de venin en microgrammes |
|------|-------------------|-----------------|-------------------------|-----------|--|
| 1 | 1 | 100 000 SQ-U/ml | 1 ml*** | 100 000 | 100 mcg |
| 1 | 2 | 20 000 SQ-U/ml | 0,2 ml | 20 000 | 20 mcg |
| 1 | 3 | 30 000 SQ-U/ml | 0,3 ml | 30 000 | 30 mcg |
| 2 | 4 | 150 000 SQ-U/ml | 1,0 ml*** + 0,5 ml | 150 000 | 150 mcg |
| 2 | 5 | 20 000 SQ-U/ml | 0,2 ml | 20 000 | 20 mcg |
| 2 | 6 | 30 000 SQ-U/ml | 0,3 ml | 30 000 | 30 mcg |
| 3 | 7 | 200 000 SQ-U/ml | 1,0 ml*** + 1,0 ml | 200 000 | 200 mcg |

*Schéma d'après Przybilla et al. ; Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie, Allergo J; 20: 318 - 339

**Les volumes d'injection supérieurs à 1,0 ml doivent être divisés en deux injections. Chaque injection doit être faite soit dans le bras gauche soit dans le bras droit, par voie sous-cutanée.

***Si le patient a été préalablement traité avec ALK-depot SQ, la première injection de 100 000 SQ-U (soit 100 microgrammes de venin) de la journée est réalisée avec ALK-depot SQ et les montées en dose suivantes sont réalisées avec Aquagen SQ®. Si le patient suit déjà un traitement Aquagen SQ®, toutes les injections peuvent être faites avec Aquagen SQ®. Pour remplacer complètement ALK-depot SQ par Aquagen SQ®, une nouvelle escalade de dose doit être réalisée avec Aquagen SQ® conformément à un des schémas de traitement initial.

Phase d'entretien

Dose d'entretien

La dose d'entretien recommandée est de 100 000 SQ-U, correspondant à 100 microgrammes de venin d'insecte (1 ml de solution reconstituée). La dose maximum tolérée par les patients peut cependant être plus faible (dose d'entretien personnalisée). Si cette dose est significativement inférieure à la dose d'entretien recommandée, il n'est pas certain que l'effet thérapeutique sera suffisant.

Si un patient présente des réactions allergiques aux piqûres d'insecte après que la dose maximum recommandée a été atteinte, le médecin peut décider de porter la dose d'entretien à 200 000 SQ-U. Une dose d'entretien de 200 000 SQ-U peut aussi être envisagée pour les patients qui présentent des facteurs de risque de réactions anaphylactiques sévères, p. ex., les patients atteints de mastocytose.

Chez les patients atteints de mastocytose, l'efficacité peut être réduite comparativement aux autres patients souffrant d'allergie au venin d'insectes.

En cas de passage d'un traitement par Aquagen SQ® à la préparation de venin d'insecte correspondante ALK-depot SQ :

Au terme d'un traitement initial avec Aquagen SQ®, mais aussi à tout autre moment, il est possible de passer à l'utilisation du flacon correspondant d'ALK-depot SQ, sans réduction de dose. L'intervalle prévu entre les injections d'Aquagen SQ® ne doit pas être dépassé. Pour plus d'informations, consulter la notice et le RCP d'ALK-depot SQ préparations de venin d'insecte.

Intervalle entre les injections

Lorsque la dose d'entretien est atteinte, il est possible d'allonger les intervalles entre les injections par paliers de 1 semaine pour atteindre un intervalle compris entre 3 et 5 semaines.

Durée d'administration

Le traitement par Aquagen SQ® doit être suivi toute l'année pendant au moins 3 ans, de préférence 5 ans, voire, en présence de facteurs de risque particuliers, plus longtemps. Dans certains cas (p. ex., chez les patients atteints de mastocytose ou les patients présentant une concentration sérique basale de tryptase élevée), un traitement à vie peut être nécessaire.

Traitement concomitant avec plusieurs allergènes

En cas de traitement concomitant avec plusieurs allergènes, les injections peuvent être effectuées le même jour, dans différents sites sur les deux bras, en respectant un intervalle de 30 minutes entre les injections. Il est aussi possible d'administrer les préparations à des jours différents.

Intervalle de temps dépassé entre deux visites

Si l'intervalle de temps recommandé entre deux injections a été dépassé, la dose doit être adaptée conformément aux recommandations des tableaux 7 et 8.

Après réduction, la dose est à nouveau augmentée selon les recommandations pour l'escalade de dose jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte. Si la dose réduite calculée n'est pas prévue au tableau 5, la dose suivante doit être la dose immédiatement supérieure prévue par le schéma d'escalade de dose classique (tableau 5).

Dépassement de l'intervalle de temps entre deux visites pendant la phase initiale

Tableau 7 :

| Nombre de semaines entre les injections | Posologie |
|---|--|
| Plus de 1 à 2 semaines | Répétition de la dernière dose administrée |
| Plus de 2 à 3 semaines | Réduction de la dose à 1/2° de la dernière dose administrée |
| Plus de 3 à 4 semaines | Réduction de la dose à 1/10° de la dernière dose administrée |
| Plus de 4 semaines | Reprise du traitement au début |

Dépassement de l'intervalle de temps entre deux visites pendant la phase d'entretien

Tableau 8 :

| Nombre de semaines entre les injections | Posologie |
|---|---|
| Plus de 5 à 6 semaines | Réduction de la dose à 3/4° de la dernière dose administrée |
| Plus de 6 à 8 semaines | Réduction de la dose à 1/2° de la dernière dose administrée |
| Plus de 8 à 10 semaines | Réduction de la dose à 1/4° de la dernière dose administrée |
| Plus de 10 semaines | Reprise du traitement au début |

Réduction de la dose en cas de réactions allergiques

Réduction de la dose en cas de réactions locales

En cas de réactions au site d'injection, la dose doit être adaptée en fonction de l'importance de la réaction, suivant les recommandations du tableau 9.

Tableau 9 :

| Réactions locales | | Conduite à tenir |
|--|-----------------------------------|--|
| · Démangeaisons · Rougeurs | | La dose peut être augmentée |
| · Œdème au site d'injection (diamètre) | Enfant < 5 cm Adulte < 8 cm | La dose peut être augmentée |
| | Enfant 5-7 cm Adulte 8-12 cm | Répétition de la dernière dose |
| | Enfant 7-12 cm Adulte 12-20 cm | Réduction de la dose d'un palier dans le schéma posologique |
| | Enfant 12-17 cm Adulte > 20 cm | Réduction de la dose de 2 paliers dans le schéma posologique |
| | Enfant > 17 cm | Réduction de la dose de 3 paliers dans le schéma posologique |

Réduction de la dose en cas de réactions systémiques

Réactions systémiques légères à modérées (p. ex., démangeaisons, rougeurs ou urticaire) : Selon l'importance de la réaction, réduction de la dose de 1-5 paliers dans le schéma posologique et augmentation plus lente de la dose par mise en place de paliers intermédiaires.

Réactions systémiques sévères ou graves (p. ex., hypotension, perte de connaissance, dyspnée sévère, anaphylaxie) : Le traitement ne doit être poursuivi qu'après étude approfondie pour déterminer si une immunothérapie allergénique est adaptée pour le patient. En cas de poursuite du traitement, par mesure de précaution, reprendre avec le flacon 1.

Enfant et adolescent

Pour les enfants à partir de 5 ans et pour les adolescents, les doses recommandées sont les mêmes que pour les adultes. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 5 ans. Pour les enfants de moins de 5 ans, voir rubrique 4.4.

Test cutané

Le test cutané est habituellement effectué avec des concentrations de 1 - 1 000 SQ-U/ml (0,001 microgramme/ml – 1 microgramme/ml) ; en cas de suspicion de degré très élevé de sensibilisation, il peut être effectué avec des dilutions plus élevées. Pour le test, on injecte 0,02-0,05 ml de la solution en intra-cutané exclusivement.

Durée d'administration

Le test intra-cutané est habituellement réalisé une fois par patient. Le test peut être répété au besoin.

Enfant et adolescent

Pour les enfants à partir de 5 ans et pour les adolescents, les doses recommandées sont les mêmes que pour les adultes.

Pour les enfants d'âge préscolaire, un test intra-cutané supplémentaire n'est pas recommandé après un prick-test cutané négatif.

Mode d'utilisation

Pour la reconstitution d'Aquagen SQ® et pour la dilution de la solution obtenue, voir la rubrique 6.6. Après reconstitution, Aquagen SQ® se présente sous la forme d'une solution transparente.

Immunothérapie

Le traitement par Aquagen SQ® doit être effectué par un médecin expérimenté en immunothérapie allergénique.

Pour les patients allergiques au venin d'abeille et au venin de guêpe, le traitement doit être commencé avec un seul des allergènes. Lorsque la dose d'entretien est atteinte, la phase initiale avec le second allergène peut commencer. Dans le cadre de la phase d'entretien, un intervalle d'au moins 30 minutes doit être respecté entre les différentes injections de venin d'insecte (voir rubrique 4.5).

Puisque l'anamnèse doit être établie entre chaque injection et dans la mesure où un traitement médical immédiat est nécessaire en cas d'urgence, les injections doivent être administrées par un médecin.

L'injection se fait exclusivement par voie sous-cutanée. Afin d'éviter les réactions allergiques systémiques sévères, toute injection intravasculaire doit être soigneusement évitée. Aspirer !

Après chaque injection, le patient doit être surveillé pendant au moins 30 minutes ou pendant une durée déterminée par les directives médicales en vigueur.

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

- Vérifiez que l'intervalle prévu entre les injections a été respecté et interrogez le patient sur son état général, son utilisation de médicaments, ses symptômes allergiques actuels, les piqûres d'insectes ayant pu intervenir dans l'intervalle et sa tolérance des injections précédentes, pour exclure toute contre-indication et le cas échéant adapter la dose à administrer.
- Notez la date d'injection et la dose à administrer dans la documentation du patient.
- Choisissez le flacon approprié. Vérifiez les données du patient, l'allergène, la concentration et la date de péremption du flacon.
- Retournez le flacon plusieurs fois pour mélanger soigneusement son contenu. Évitez la formation de mousse et n'utilisez pas la préparation si elle a été congelée et décongelée (formation de glace et de précipités irréversibles respectivement).
- Désinfectez le bouchon avec un tampon imbibé d'alcool et prélevez le contenu approprié avec une seringue à usage unique stérile de 1 ml.
- Après avoir nettoyé et désinfecté le site d'injection, soulevez un pli de peau à une distance d'une main au-dessus du coude ou au milieu de la face ventrale de la cuisse, aspirez et injectez ensuite lentement, exclusivement en sous-cutané.
- Surveillez le patient après l'injection pendant au moins 30 minutes. Si, pendant cette période, des effets indésirables surviennent, l'observation doit être prolongée jusqu'au rétablissement du patient. Les effets indésirables sévères et durables peuvent nécessiter une hospitalisation.

8. Demandez au patient d'informer le médecin en cas de survenue de tout effet indésirable pendant la période d'observation. De plus, le patient doit immédiatement contacter son médecin ou les services d'urgence en cas de réaction systémique sévère survenant plus tard. Si nécessaire, prescrivez au patient des médicaments pour le traitement des réactions tardives.

Test cutané

Précaution à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

- Attention : Un test cutané peut donner un résultat faussement négatif jusqu'à deux semaines après une piqûre d'insecte.
- Chez les patients extrêmement sensibilisés et/ou en cas de résultat de prick-test inconnu, la série de tests doit commencer à des concentrations plus faibles que d'habitude (voir posologie pour le test cutané)
- Les tests cutanés réalisés pendant la première semaine puis environ quatre à six semaines après une piqûre d'insecte révèlent une sensibilisation plus fiable qu'un test unique.
- Lors du test intra-cutané, une nouvelle seringue et une nouvelle aiguille sont utilisées pour chaque allergène.

Réalisation du test cutané

Il est recommandé de procéder à un prick-test avant de réaliser un test intra-cutané avec les extraits de venin d'insecte. Si les résultats du prick-test ne sont pas clairs ou sont négatifs mais que l'anamnèse suggère l'existence d'une allergie, le test intra-cutané doit être réalisé avec des concentrations croissantes, à 15 à 20 minutes d'intervalles, jusqu'à obtention d'une papule histamine-équivalente.

La peau doit être nettoyée, séchée et désinfectée à l'alcool. L'injection doit être effectuée dans le derme supérieur. Le test est généralement réalisé du côté des fléchisseurs de l'avant-bras. L'injection doit être faite à une distance d'au moins 3 cm des poignets ou des coudes. Le test peut aussi être réalisé sur le haut du dos. Les sites de test doivent être distants d'au moins 6 cm les uns des autres pour éviter tout chevauchement des érythèmes. Pour le test, entre 0,02 et 0,05 ml de la solution est injecté en intra-cutané exclusivement. Le contrôle négatif est une solution d'albumine et le contrôle positif une solution de dichlorhydrate d'histamine à 0,1 mg/ml.

Évaluation du test cutané

Le résultat est interprété après 15 minutes. Une réaction positive se manifeste par une papule (œdème) claire entourée d'un halo rouge (érythème). Une réaction est considérée comme positive (+) lorsque le diamètre de la papule est ≥ 5 mm. De plus, l'ampleur de la réaction peut être évaluée et documentée cliniquement semi-quantitativement. L'évaluation du test intra-cutané sera réalisée en comparant le diamètre moyen de la papule avec le tableau ci-dessous.

Tableau 10 :

| Évaluation | Diamètre moyen de la papule (mm) |
|------------|----------------------------------|
| Ø | 0 |
| (+) | < 5 |
| + | ≥ 5 - < 8 |
| ++ | ≥ 8 - < 11 |
| +++ | ≥ 11 - < 15 |
| ++++ | ≥ 15 |

Ø, négatif ; (+), positivité incertaine ; +, positivité simple ; ++, positivité double ; +++ positivité triple ; ++++ positivité quadruple

Si le patient réagit au contrôle négatif, le test cutané ne peut pas être évalué en raison d'une sensibilité cutanée élevée. Ceci doit être pris en compte lors de l'évaluation du test ; dans certains cas le test ne doit pas être analysé en raison de la réaction non spécifique. Dans l'idéal, le test doit être répété ultérieurement.

Un test intracutané positif n'est pas synonyme d'allergie, car les sensibilisations infra-cliniques sans symptômes cliniques sont fréquentes. Le résultat du test doit être évalué seulement en rapport avec l'anamnèse allergologique et les symptômes cliniques du patient.

4.3 Contre-indications

Immunothérapie

- Patients souffrant d'affections auto-immunes actives ou mal contrôlées ou immunodéficientes.
- Patients fébriles ou présentant des signes d'infection aiguë ou chronique.
 - Patients asthmatiques avec risque d'exacerbation et/ou contrôle inadéquat des symptômes, défini comme une perte de contrôle des symptômes au cours des 4 semaines précédentes (p. ex., augmentation des symptômes diurnes, réveils nocturnes, besoin accru de médicaments, limitations d'activité).
- Lésions irréversibles des voies respiratoires, p. ex., emphysème ou dilatation des bronches (bronchiectasie).
- Maladies inflammatoires chroniques sévères.
- Patients suivant un traitement immunosuppresseur systémique (voir rubrique 4.5).
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Test cutané

- Maladie excluant la réalisation de tests cutanés, par exemple : Patients fébriles ou présentant des signes d'infection aiguë ou chronique.
- Infections de la peau (dissémination bactérienne).
- Maladies dermatologiques diffuses (urticaire, dermatite atopique, eczéma) – le test doit être effectué sur une peau saine normale.
- Urticaire généralisé ou dermographisme (perte de significativité du test cutané).
- Présence de lésions dans les régions où le test doit être effectué.
- Patients ne pouvant pas arrêter un traitement par antihistaminique et/ou médicaments qui interagissent avec le test.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le diluant ALK prêt à l'emploi contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose ; il est donc considéré sans sodium.

Immunothérapie

Le traitement par Aquagen SQ® doit être effectué par un médecin expérimenté en immunothérapie allergénique. Après chaque injection, le patient doit être surveillé pendant au moins 30 minutes.

Pour les patients présentant un risque accru d'anaphylaxie sévère (par exemple, apiculteurs ou patients ayant un antécédent de réaction sévère à une piqûre, concentration sérique basale de tryptase élevée, mastocytose, etc.), les tests cutanés et la phase initiale de l'immunothérapie allergénique (par immunothérapie rapide pendant une hospitalisation comme méthode de premier choix) doivent être réalisés dans des conditions de sécurité spéciales et suivis d'une période d'observation plus longue.

Réactions allergiques systémiques sévères

En raison du risque de réactions allergiques sévères, il est indispensable de disposer d'un accès immédiat à l'équipement de réanimation complet et aux médicaments, y compris de l'adrénaline pour injection, et le personnel formé à son utilisation. Si des symptômes de réaction systémique, comme l'urticaire, l'angioedème ou l'asthme sévère, se manifestent, un traitement symptomatique doit être initié immédiatement.

Asthme

L'asthme est un facteur de risque connu de réactions allergiques systémiques sévères. Chez les patients asthmatiques, les symptômes de l'asthme doivent être contrôlés de façon appropriée avant l'initiation du traitement avec Aquagen SQ®. L'asthme du patient doit être évalué avant chaque injection (voir rubrique 4.3). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin si leur asthme se détériore brusquement. L'expérience clinique dans le traitement des patients asthmatiques étant limitée, Aquagen SQ® doit être utilisé avec prudence.

Les patients asthmatiques doivent être traités selon une approche par étapes décrite dans la directive nationale sur l'asthme et être surveillés régulièrement par leur médecin traitant ou leur pneumologue. De plus, un contrôle de la fonction pulmonaire (p. ex., mesure du débit de pointe) doit avoir lieu avant et 30 minutes après l'injection. Si la fonction pulmonaire est déjà significativement réduite avant l'injection, l'injection doit être retardée. Si la fonction pulmonaire est réduite après l'injection, le patient doit faire l'objet d'une surveillance prolongée et recevoir un traitement médicamenteux si besoin.

Maladies cardio-vasculaires et/ou maladies inflammatoires des voies respiratoires

Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires et / ou de maladies inflammatoires des voies respiratoires peuvent présenter un risque accru en cas de réactions allergiques systémiques. La pathologie sous-jacente de ces patients doit être suffisamment traitée avant la mise en œuvre du traitement avec Aquagen SQ®. L'expérience clinique dans le traitement des patients souffrant de maladies cardiovasculaires et de maladies

inflammatoires des voies respiratoires est limitée, c'est pourquoi Aquagen SQ® doit être utilisé avec prudence.

Maladies auto-immunes

Il n'existe pas d'étude clinique contrôlée sur l'influence des maladies auto-immunes sur l'efficacité de l'immunothérapie allergénique. En cas de développement d'une maladie auto-immune, le traitement par Aquagen SQ® doit être interrompu.

Tumeurs malignes

Il n'existe pas d'études contrôlées sur l'influence des tumeurs malignes sur l'efficacité de l'immunothérapie allergénique, ou sur les tumeurs malignes en tant que facteur prédisposant pour les effets secondaires sévères pendant l'immunothérapie avec Alutard SQ®. Alutard SQ® doit dès lors être prescrit avec prudence chez ces patients.

Maladies du système immunitaire et infections

Les données concernant l'influence des infections chroniques, des déficits immunitaires et des maladies nécessitent un traitement immunosuppresseur sur l'efficacité et la sécurité d'Alutard SQ® sont limitées. Alutard SQ® doit donc être prescrit avec prudence chez ces patients.

Mastocytose et concentration sérique basale de tryptase élevée

Les patients présentant une concentration sérique basale de tryptase élevée et/ou une mastocytose peuvent présenter un risque accru de réactions systémiques allergiques et la sévérité de celles-ci peut être augmentée.

Traitement avec les inhibiteurs ECA

Les patients traités simultanément avec des inhibiteurs ECA peuvent être à plus haut risque de réactions anaphylactiques plus sévères. Il faut considérer soigneusement l'interruption temporaire du traitement aux inhibiteurs ECA (basé sur la demi-vie de l'inhibiteur ECA) face aux avantages de l'immunothérapie chez le patient. Les inhibiteurs ECA peuvent diminuer l'efficacité d'Aquagen SQ®.

Traitement avec les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs MAO, les inhibiteurs COMT ou les bêtabloquants

L'adrénaline est une option de traitement des réactions allergiques systémiques sévères. Les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés chez les patients traités avec des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) et/ou des inhibiteurs COMT avec d'éventuelles conséquences fatales. Les effets de l'adrénaline peuvent être diminués chez les patients traités avec des bêtabloquants (y compris en collyre). De plus, les effets de l'adrénaline peuvent exacerber la maladie cardiovasculaire, par ex. causer une arythmie cardiaque.

Co-facteurs

Le jour de l'injection, le patient doit éviter les efforts physiques, s'abstenir de se rendre dans un sauna et de prendre des douches chaudes, de consommer des repas lourds et de l'alcool, car ces cofacteurs sont susceptibles d'augmenter le risque d'anaphylaxie.

Population pédiatrique

Le traitement des enfants par Aquagen SQ® n'a pas été évalué lors d'études cliniques. Une attention particulière devra être portée à l'évaluation du rapport risques/bénéfices en ce qui concerne le traitement des enfants de moins de 5 ans. Pour les enfants de ≥ 5 ans, les données cliniques d'efficacité sont rares, cependant les données sur la sécurité n'indiquent pas un risque plus élevé que pour les adultes.

Sujets âgés

Chez les patients âgés, la présence de maladies concomitantes (p. ex., maladies cardio-vasculaires ou respiratoires) ou de facteurs de risque de réactions anaphylactiques systémiques sévères (augmentation de la tryptase sérique) doit être envisagée car elle pourrait entraîner des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des interactions (voir rubrique 4.5) avec d'autres produits médicaux et/ou nécessiter une adaptation posologique (voir rubrique 4.2).

Administration concomitante avec d'autres immunothérapies allergéniques

L'expérience clinique sur l'administration concomitante avec d'autres types d'immunothérapie allergénique est limitée. Voir rubrique 4.2.

Précautions d'emploi

L'injection doit être retardée lorsque :

- le patient est fébrile ou présente des signes d'une infection aiguë ou chronique.
- le patient a observé une aggravation de sa dermatite atopique.
- le patient a présenté des symptômes allergiques pendant les jours précédant l'injection.
- le patient a été vacciné dans la semaine précédant l'injection d'Aquagen SQ® ou doit être vacciné dans la semaine qui suit l'injection.

Avant l'injection :

- Procéder à une double vérification de l'allergène déclaré, de la concentration, du volume et de la date d'injection précédente (intervalle entre les administrations) avant chaque injection.
- Éviter toute injection intravasculaire.
- Les réactions allergiques (à la fois locales et systémiques) qui se sont produites pendant les injections précédentes doivent avoir été enregistrées et la dose doit être évaluée sur cette base (voir rubrique 4.2).
- L'état de santé du patient et son allergie doivent être évalués de même que tout changement d'autres médicaments depuis la dernière injection administrée.
- L'asthme chez les patients ayant des antécédents médicaux d'asthme doit être évalué avant l'injection (voir rubrique 4.3).

Après l'injection :

- Il faut recommander au patient de consulter un médecin ou de se rendre aux urgences immédiatement en cas de réactions systémiques sévères tardives.
- Il faut recommander au patient d'observer toute réaction locale ou systémique pouvant se produire par la suite, et d'en informer le médecin traitant à la visite suivante.
- Toute réaction allergique (à la fois locale et systémique) doit être consignée avant que le patient ne quitte l'hôpital.

Tests cutanés

Les tests immunologiques doivent être effectués en conjonction avec les anamnèses d'une réaction allergique systémique. En effet, les tests donnent fréquemment des réactions positives en raison du taux de sensibilisation élevé dans la population générale, ce qui peut entraîner des incertitudes quant à l'existence ou non d'une indication pour l'immunothérapie (voir rubrique 4.2, Évaluation des tests cutanés).

Le risque de réactions anaphylactiques sévères lors des tests cutanés est très faible. Toutefois, les tests cutanés doivent être réalisés uniquement dans des lieux où il sera possible d'administrer un traitement d'urgence. Dans ce contexte, il faudra donc disposer de personnel médical suffisamment expérimenté, de personnel d'assistance formé et de l'équipement d'urgence ou des médicaments qui peuvent être nécessaires (p. ex., adrénaline, bêta-sympathomimétiques, corticostéroïdes, antihistaminiques, substitution volémique, oxygène).

La prudence est de mise pour les patients asthmatiques, ayant des antécédents de réactions allergiques systémiques sévères ou de maladies cardio-vasculaires, les patients traités par inhibiteurs ECA ou lorsque les états pathologiques et troubles médicaux empêchent le traitement par l'adrénaline d'une éventuelle réaction anaphylactique.

Les patients asthmatiques doivent être traités selon l'approche par étapes décrite dans la directive nationale sur l'asthme et être surveillés régulièrement par leur médecin de famille ou leur pneumologue.

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

En cas de traitement simultané de l'allergie au venin d'abeille et au venin de guêpe : Aquagen SQ® 801 et Aquagen SQ® 802 ne doivent en aucun cas être mélangés.

Immunothérapie

En cas d'immunothérapie allergénique simultanée avec d'autres allergènes, la tolérance du traitement par Aquagen SQ® peut être modifiée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les interactions d'Aquagen SQ® n'ont pas été étudiées chez l'homme et aucune interaction potentielle avec d'autres médicaments n'a été identifiée dans toutes les sources.

Un traitement concomitant avec des médicaments antiallergiques symptomatiques, par ex. antihistaminiques, corticostéroïdes et stabilisateurs des mastocytes, peut augmenter le niveau de tolérance du patient envers les injections d'allergène. Il faut en tenir compte à l'arrêt de ces médicaments.

L'immunothérapie allergénique ne doit pas être administrée avec un traitement par des immunosuppresseurs à action systémique.

Pour de plus amples informations sur l'utilisation concomitante avec des vaccins ou des inhibiteurs ACE, IMAO, COMT, des antidépresseurs tricycliques, et des bêtabloquants, voir rubrique 4.4.

Tests cutanés

Les antihistaminiques symptomatiques ou les médicaments ayant un effet antihistaminique (p. ex., antidépresseurs tricycliques) peuvent supprimer la réaction immédiate et entraîner l'obtention de résultats faux négatifs.

Il est recommandé ce qui suit :

• Tout traitement par antihistaminiques d'action relativement courte doit être stoppé au moins 3 jours avant le test et tout traitement par antihistaminiques d'action prolongée environ 1 semaine avant le test.

• L'utilisation locale de glucocorticoïdes hautement efficaces dans la zone de test supprimera la réaction au test cutané, en fonction de la puissance de la préparation, pendant jusqu'à 3 semaines.

• Les glucocorticoïdes systémiques à faibles doses (< 10 mg d'équivalent prednisolone par jour) ne doivent pas être arrêtés avant les tests cutanés. L'utilisation à long terme de doses plus élevées peut influencer la réaction au test cutané jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement. En cas d'utilisation à court terme de doses allant jusqu'à 50 mg d'équivalent prednisolone par jour, les tests cutanés doivent être réalisés au plus tôt 3 jours après l'arrêt du traitement et, en cas de doses plus élevées, au plus tôt 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Pour plus d'informations, consulter le laboratoire pharmaceutique concerné.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Immunothérapie allergénique :

Les données cliniques sur l'utilisation d'Aquagen SQ® pendant la grossesse sont limitées. Ne pas initier un traitement d'escalade de dose pendant la grossesse. Si la grossesse survient pendant le traitement d'entretien, celui-ci peut être poursuivi en tenant compte des réactions aux injections précédentes et des antécédents de piqûres.

Test cutané :

Les tests cutanés ne doivent être réalisés chez les patientes enceintes que lorsqu'une décision thérapeutique importante dépend de leur résultat et qu'une réaction anaphylactique systémique due à la situation globale est fortement improbable.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion d'Aquagen SQ® dans le lait maternel.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet d'Aquagen SQ® sur la fertilité.

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

Alutard SQ® a une influence nulle ou négligeable sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Dans de rares cas, une injection d'Aquagen SQ® peut entraîner des vertiges ou une légère fatigue.

4.8 Effets indésirables

Immunothérapie allergénique

Résumé du profil de sécurité

Généralement, les réactions en rapport avec le traitement avec Alutard SQ® sont dues à une réaction immunologique (locale et/ou systémique) à l'allergène.

Les symptômes d'une réaction précoce apparaissent au cours des 30 premières minutes suivant l'injection. Des réactions allergiques tardives peuvent apparaître plusieurs heures après l'injection.

Réactions allergiques systémiques

Les réactions allergiques systémiques sont des symptômes touchant des organes éloignés du site d'injection. Les réactions allergiques systémiques peuvent aller d'une urticaire à un choc anaphylactique, qui est l'effet indésirable le plus grave pouvant survenir chez les patients traités par Aquagen SQ®. Le risque de choc anaphylactique est faible. C'est une réaction qui peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessite donc un traitement immédiat.

Réactions locales

Une réaction locale est une réaction qui intervient au niveau du site d'injection. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées chez les patients traités avec Aquagen SQ® sont des réactions locales au site d'injection (rougeur, gonflement, prurit).

Les données provenant d'essais cliniques avec Aquagen SQ® sont limitées. De ce fait, le tableau suivant est basé sur les réactions secondaires aux produits Aquagen SQ® (venin d'abeille et venin de guêpe) rapportées spontanément par les patients. La fréquence est indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 11 : Effets indésirables rapportées depuis le début de la commercialisation pour Aquagen SQ® (venin d'abeille et venin de guêpe) en administration sous-cutanée

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables |
|---|---|
| Affections du système immunitaire | Réactions allergiques systémiques incluant le choc anaphylactique |
| Affections oculaires | Conjonctivite, œdème palpébral, prurit oculaire |
| Affections du système nerveux | Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésie |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Vertiges |
| Affections cardiaques | Tachycardie, palpitations |
| Affections vasculaires | Hypotension, pâleur, flush (bouffées vasomotrices) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Asthme, sensation de constriction de la gorge, bronchospasme, toux sifflante, dyspnée, irritation de la gorge, rhinite allergique, éternuements, obstruction nasale |
| Affections de l'appareil gastro-intestinal | Diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Urticaire, prurit, rash, érythème, angio-œdème, gonflement du visage |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Arthralgie, gonflement articulaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Gonflement au site d'injection, urticaire au site d'injection, douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, décoloration au site d'injection, sensation de chaleur, sensation de corps étranger, gonflement périphérique, gêne thoracique, fatigue, malaise |

Le risque de réactions systémiques est plus élevé lors de la phase initiale du traitement que pendant la phase d'entretien. Le risque est également plus élevé chez les patients présentant une mastocytose ou des concentrations sériques basales de tryptase élevées, ainsi que lors du traitement par venin d'abeille comparativement au venin de guêpe.

En cas de réactions systémiques ou d'effets indésirables non présentés ici, le patient doit en informer immédiatement son médecin ou son représentant.

En cas de réactions locales importantes et de réaction systémique, le traitement doit être repensé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Une dermatite atopique présente peut être exacerbée pendant le traitement.

Tests cutanés

Les effets indésirables associés aux tests cutanés peuvent être attribués à une réponse immunologique (locale et/ou systémique) provoquée par l'allergène. Une réaction locale (au site d'application), p. ex., papule, érythème ou démangeaisons, doit être considérée comme une réaction positive aux tests cutanés. Le diamètre de la papule augmente continuellement et des modifications de la forme des cellules (pseudopodes) peuvent être observées après le test. Dans certains cas, une réaction retardée apparaît, sous forme de gonflement diffus, plusieurs heures après la réalisation du test cutané.

Dans ces cas, un traitement local ou systémique par antihistaminiques est indiqué.

Des réactions allergiques systémiques sévères, choc anaphylactique inclus, sont possibles mais rares et apparaissent quelques minutes après le test. Elles nécessitent un traitement immédiat par adrénaline et d'autres traitements intensifs contre l'anaphylaxie.

En cas de réactions systémiques ou d'effets indésirables non présentés ici, le patient doit en informer immédiatement son médecin ou son représentant.

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.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Si une dose plus élevée que prévu d'Aquagen SQ® est injectée, le risque d'effets secondaires augmente, y compris le risque de développer une réaction allergique grave. Le patient doit être placé sous observation et toute réaction doit être traitée avec les médicaments symptomatiques adéquats.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Extraits d'allergènes

Code ATC : V01AA07

Aquagen SQ® sont des préparations d'allergène purifiées sélectivement, définies qualitativement et quantitativement, pour injection sous-cutanée.

L'immunothérapie allergénique agit par administration de quantités croissantes de la substance responsable de l'allergie (allergène) avec pour objectif de normaliser la réaction immunitaire.

Les modulations immunologiques suivantes ont été observées lors du traitement avec les préparations d'ALK : Une modification du profil des cytokines altère la migration des lymphocytes T et des granulocytes éosinophiles vers les organes cibles. Le ratio entre cytokines TH2 et TH1 est décalé en faveur des cytokines TH1. De plus, le taux de synthèse d'IL-10 augmente, entraînant notamment une anergie des lymphocytes T. En raison du faible nombre de granulocytes basophiles recirculants dans le sang périphérique, la libération d'histamine est également réduite.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les allergènes contenus dans Aquagen SQ® sont principalement des polypeptides et des protéines. Les allergènes d'Aquagen SQ® sont supposés n'être absorbés qu'en quantités négligeables dans le système vasculaire. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études précliniques réalisées avec des extraits allergéniques administrés à des doses nettement supérieures à la dose maximale pour l'homme n'ont montré aucun effet autre que l'effet lié à l'allergène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de poudre :

Mannitol

Flacon de diluant :

Solution d'albumine humaine

Chlorure de sodium

Hydrogénocarbonate de sodium

Phénol

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

La durée de conservation d'Aquagen SQ® est de 24 mois.

La durée de conservation du diluant ALK est de 30 mois.

La durée de conservation de la solution reconstituée est de 28 jours entre 2°C et 8°C sans toutefois dépasser les dates de péremption figurant sur les flacons de lyophilisat et de diluant.

La date de reconstitution du lyophilisat et la date de péremption qui en résulte doivent être notées immédiatement sur l'étiquette du flacon.

Les dilutions obtenues à partir de la solution reconstituée ne doivent pas être conservées plus de 24 heures.

Ne pas utiliser Aquagen SQ® au-delà de la date de péremption inscrite sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2-8°C).
Ne pas congeler !
Conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Aquagen SQ® est fourni dans des flacons en verre (Type I) fermé par un bouchon en caoutchouc synthétique sans latex, scellé par une capsule en aluminium.

Kit d'entretien : 1 flacon n°4 + 1 flacon de 5 ml de diluant ALK

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après reconstitution, Aquagen SQ® se présente sous la forme d'une solution transparente.

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

Reconstitution du lyophilisat

Avant utilisation, ajouter 4,5 ml du flacon de 5 ml de diluant ALK au lyophilisat et mélanger doucement jusqu'à dissolution complète.

Dissoudre le lyophilisat directement dans le flacon utilisé.

La date de reconstitution et la date de péremption qui en résulte doivent être notées immédiatement sur l'étiquette du flacon.

Dilution de la solution pour la phase initiale de traitement

La solution 100 000 SQ-U/ml (100 microgrammes/ml) produite à partir du lyophilisat doit être **diluée** avant utilisation. La dilution doit être réalisée dans des conditions stériles. Pour cela, désinfecter le bouchon en caoutchouc du flacon de solution reconstituée. Prélever le volume nécessaire de solution reconstituée avec une seringue stérile de 1 ml, transférer dans le diluant et mélanger doucement. Préparer les autres dilutions de la même façon. Il est conseillé d'utiliser un diluant contenant de l'albumine.

Les dilutions suivantes sont nécessaires pour la phase initiale du traitement :

Tableau 12 :

| | Concentration | Correspond à une concentration d'allergène de |
|-----------------------|-----------------|---|
| Solution reconstituée | 100 000 SQ-U/ml | 100 microgrammes/ml de venin d'insecte |
| Dilutions | 10 000 SQ-U/ml | 10 microgrammes/ml de venin d'insecte |
| | 1 000 SQ-U/ml | 1 microgramme/ml de venin d'insecte |
| | 100 SQ-U/ml | 0,1 microgramme/ml de venin d'insecte |

Gamme de dilutions

- 0,55 ml de solution à la concentration 100 000 SQ-U/ml (100 microgrammes/ml) + 5 ml de diluant donnent 5,55 ml de solution à la concentration **10 000 SQ-U/ml (10 microgrammes/ml)**.
- 0,55 ml de solution à la concentration 10 000 SQ-U/ml (10 microgrammes/ml) + 5 ml de diluant donnent 5,55 ml de solution à la concentration **1 000 SQ-U/ml (1 microgramme/ml)**.
- 0,55 ml de solution à la concentration 1 000 SQ-U/ml (1 microgramme/ml) + 5 ml de diluant donnent 5,55 ml de solution à la concentration **100 SQ-U/ml (0,1 microgramme/ml)**.

Préparer les dilutions suivantes de la même façon.

Dilution de la solution reconstituée pour les tests cutanés

Les dilutions suivantes sont nécessaires pour les tests cutanés :

Tableau 13 :

| | Concentration | Correspond à une concentration d'allergène de |
|-----------|----------------|---|
| Dilutions | 1 000 SQ-U/ml* | 1 microgramme/ml de venin d'insecte |
| | 100 SQ-U/ml | 0,1 microgramme/ml de venin d'insecte |
| | 10 SQ-U/ml | 0,01 microgramme/ml de venin d'insecte |
| | 1 SQ-U/ml | 0,001 microgramme/ml de venin d'insecte |

*Préparation : voir la gamme de dilutions pour la phase initiale du traitement

Gamme de dilutions

- 0,55 ml de solution à la concentration 1 000 SQ-U/ml (1 microgramme/ml) + 5 ml de diluant donnent 5,55 ml de solution à la concentration **100 SQ-U/ml (0,1 microgramme/ml)**.
- 0,55 ml de solution à la concentration 100 SQ-U/ml (0,1 microgramme/ml) + 5 ml de diluant donnent 5,55 ml de solution à la concentration **10 SQ-U/ml (0,01 microgramme/ml)**.
- 0,55 ml de solution à la concentration 10 SQ-U/ml (0,01 microgramme/ml) + 5 ml de diluant donnent 5,55 ml de solution à la concentration de **1 SQ-U/ml (0,001 microgramme/ml)**.

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

Titulaire de l'AMM

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
DK-2970 Hørsholm
Danemark

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aquagen SQ® ALK 801 Bigift Apis mellifera 100 000 SQ-U/ml : n°12493
Aquagen SQ® ALK 802 Hvepsegift Vespula spp 100 000 SQ-U/ml : n°12499

9. DATE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A compléter

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

A compléter