



FAVIREPT

FRAGMENTS F(ab')₂ D'IMMUNOGLOBULINES ÉQUINES ANTIVENIMEUSES DE BITIS, ECHIS, NAJA, CERASTES ET MACROVIPERA



Dans cette notice :

- Qu'est-ce que FAVIREPT et dans quel cas est-il utilisé ?
- Informations nécessaires avant d'utiliser FAVIREPT
- Comment utiliser FAVIREPT
- Quels sont les effets non souhaités et gênants éventuels ?
- Comment conserver FAVIREPT ?

COMPOSITION

Les substances actives sont les fragments F(ab)₂ d'immunoglobulines équines antivenimeuses en quantité suffisante pour neutraliser au minimum :

– venin de <i>Bis arietans</i>	≥ 25 DL 50
– venin de <i>Echis leucogaster</i>	≥ 25 DL 50
– venin de <i>Naja haje</i>	≥ 25 DL 50
– venin de <i>Naja nigricollis</i>	≥ 20 DL 50
– venin de <i>Cerastes cerastes</i>	≥ 20 DL 50
– venin de <i>Macrovipera deserti</i>	≥ 20 DL 50

pour 1ml

Les autres composants sont : le chlorure de sodium, le polysorbate 80, l'eau pour préparations injectables.

L'acide chlorhydrique concentré ou l'hydroxyde de sodium sont utilisés pour ajuster le pH.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aventis Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
F-69007 Lyon

1. Qu'est-ce que FAVIREPT et dans quel cas est-il utilisé ?

FAVIREPT est une solution injectable par voie intraveineuse lente, disponible sous forme de boîte de 1 ampoule de 10 ml ou de boîte de 10 ampoules de 10 ml.

FAVIREPT est indiqué dans les traitements des envenimations provoquées par la plupart des serpents venimeux du Moyen Orient et d'Amérique du Nord (Bitis, Echis, Naja, Cerastes et Macrovipera).

L'utilisation du FAVIREPT est recommandée chez les sujets à risque tels que :

- les enfants car le rapport quantité de venin/poids corporel leur est défavorable,
- les femmes enceintes, certains composants du venin pouvant traverser la barrière placentaire et provoquer la mort fœtale.

En cas d'absence totale de troubles cliniques physiques et de troubles biologiques, l'immunothérapie n'est pas indiquée. Une surveillance clinique (la recherche de troubles neurologiques, d'un œdème ou de saignements) et biologiques (temps de coagulation sur tube sec) sera effectuée 3 heures puis 24 heures après l'admission.

En présence d'un œdème isolé, surtout discret (stade 1 ou 2), l'immunothérapie peut être envisagée. Dans tous les cas, la surveillance sera identique à celle recommandée lors d'un traitement par immunothérapie. Dans le cas d'un œdème de stade 3, une immunothérapie est indiquée.

La constatation d'un saignement quel qu'il soit et/ou d'un temps de coagulation (TC) sur tube sec supérieur à 30 minutes constituent une indication absolue d'immunothérapie.

Enfin, l'observation de troubles neurologiques objectifs signes d'une envenimation par un *Elapidae* (pûse palpébrale, chute du tonus musculaire et des réflexes tendineux, dysarthrie, dyspnée) exige également une immunothérapie.

L'indication de l'immunothérapie doit être réalisée suivant le tableau ci-après :

Clinique	Biologie	Conduite à tenir
Pas d'œdème Pas de saignement	TC* < 30 min TC > 30 min	Mise en observation Envenimation vipérine Immunothérapie en perfusion
Oedème isolé Pas de saignement	TC < 30 min TC > 30 min	Mise en observation Envenimation vipérine Immunothérapie en perfusion [∅]
Saignement (quel que soit le stade) avec ou sans œdème	TC < 30 min TC > 30 min	Envenimation vipérine Immunothérapie en perfusion Envenimation vipérine Immunothérapie en IVD
Signes neurologiques : pûse, trismus, dyspnée....	TC < 30 min	Envenimation cobraïque Immunothérapie en IVD

* : temps de coagulation sur tube sec.

[∅] : pouvant être remplacé par de l'IVD selon les conditions d'équipements de la structure de soin/ou de la prise en charge de l'envenimation.

2. Informations nécessaires avant d'utiliser FAVIREPT Ne pas utiliser FAVIREPT

Si le patient présente des antécédents allergiques connus aux protéines hétérologues d'origine équine.

Cette contre-indication est relative si l'envenimation présente un risque vital, à condition de pouvoir mettre en œuvre sans délai le traitement d'un éventuel choc anaphylactique.

Prendre des précautions particulières avec FAVIREPT

Dans le but de détecter les personnes pré-sensibilisées 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 sérums hétérologues ayant provoqué (ou non), d'éventuelles réactions à d'autres fragments F(ab)₂ équins. Les allergies au contact d'animaux, notamment les chevaux, voire des allergies alimentaires seront aussi recherchées.

Compte tenu de la nature hétérologue du FAVIREPT, le risque d'effets non souhaités et gênants de type anaphylactique devra toujours être évalué par rapport à celui de la sévérité de l'envenimation. Ce risque doit être considéré comme rare compte tenu de la haute pureté du FAVIREPT.

La perfusion devra toujours être débutée sous surveillance étroite a un rythme lent de 15 gouttes/min ou 50 ml/heure. En cas de signes d'intolérance, réduire la vitesse de perfusion ou l'interrompre si nécessaire. Une seringue d'adrénaline et des moyens appropriés de réanimation doivent être immédiatement disponibles.

Grossesse - Allaitement

La femme enceinte représente une population à risque, le venin pouvant passer la barrière placentaire. L'administration de FAVIREPT n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune donnée concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est disponible.

Utilisation d'autres médicaments

Pas d'interaction connue.

3. Comment utiliser FAVIREPT

Gradation clinique de l'Envenimation

En présence d'un sujet mordu par Bitis, Echis, Naja, Cerastes ou Macrovipera, la gradation clinique de l'envenima-tion doit être réalisée suivant le tableau ci-après :

Oedème	Grade	Saignements
RAS	0	RAS
Remonte à la jambe ou à l'avant-bras sans atteindre le genou ou le coude	1	Persistance d'un saignement pendant plus d'une heure au point de morsure
Atteint le genou ou le coude	2	Apparition d'un saignement au niveau de lésions cutanées autres que le point de morsure (scarification, œdème)
Dépasse le genou ou le coude sans atteindre la racine du membre	3	Apparition d'un saignement au niveau d'une muqueuse (gingivorragie, épistaxis)
Atteint la racine du membre	4	Saignement au niveau de la peau non lésée (purpura)
Dépasse la racine du membre	5	Extériorisation d'un saignement viscéral profond (hémoptysie, hématémete, melæna)

Manent P, Mouchon D., Nicolas P. Med. Trop. 1992 ; 52 : 415-421.

Le tableau clinique pouvant évoluer, il est recommandé de répéter l'évaluation du grade.

Premiers soins

Tous les gestes de premiers secours tels que la cautérisation, l'amputation, le tourniquet... sont vivement déconseillés. Restent l'aspiration et la pose de la pierre noire sur l'opportunité desquelles on laisse juger le secouriste, sous réserve de ne pas retarder le transfert du patient vers un centre de santé. On recommande de limiter les premiers secours aux gestes suivants :

- nettoyage rapide mais soigneux de la plaie (alcool, antiseptiques ou savons),
- compression légère par un bandage du membre mordu (sauf en cas d'œdème),
- immobilisation du membre mordu,
- traitement antalgique et sédatif peu agressif (paracétamol et antihistaminique),
- évacuation vers un centre de santé.

Facteurs de gravité particulière de l'envenimation

La présence d'un choc hypovolémique, d'un œdème pulmonaire, d'une insuffisance rénale, d'une coagulation intravasculaire disséminée, d'un choc anaphylactique ou d'une hyperleucocytose supérieure à 20 x 10⁹/l sont des signes de gravité de l'envenimation.

Prise en charge hospitalière

Dans tous les cas d'envenimation, le sujet doit être rapidement dirigé vers un centre de santé.

La confirmation d'une envenimation comprend la recherche de symptômes physiques patents (œdème, saignement) et la réalisation d'un test de coagulation sur tube sec. Enfin, la gradation clinique du patient doit être réalisée avant l'instauration du traitement.

La victime doit être immobilisée, rassurée et soulagée par l'emploi d'antalgiques (à l'exception des antalgiques et anti-inflammatoires salicylés). La désinfection locale doit être réalisée ou complétée. En cas de surinfection, une antibiothérapie générale couvrant les germes anaérobies doit être envisagée. La vaccination et l'immunoprophylaxie passive antitétanique doivent être systématiquement réalisées pour les sujets non protégés.

La pose d'une voie veineuse périphérique de gros calibre, contro-latérale au membre mordu, lors de signes d'envenimation est impérative afin de permettre un apport liquidiens adapté à la situation hémodynamique.

En cas de collapsus, procéder à un remplissage vasculaire et si nécessaire, administrer des amines vasopressives.

Si on suspecte un choc anaphylactique au venin, injecter 0,5 mg d'adrénaline par voie sous-cutanée, ou 1 à 2 µg/kg par voie intraveineuse, à renouveler en fonction de l'évolution, avec relais au pousse seringue (0,001 à 0,005 µg/kg/min).

Posologie

Aspirer le produit dans une seringue et injecter immédiatement par voie intraveineuse directe ou dans une solution pour perfusion.

Vous devez utiliser FAVIREPT d'après la posologie suivante :

Posologie initiale

Pour les adultes et les enfants, quel que soit le poids, la dose initiale recommandée est de 20 ml (2 ampoules de 10 ml) pour les grades ≥ 2. Les grades 0 et 1 devront être surveillés étroitement pendant au moins 12 heures pour détecter une évolution vers un grade 2.

Selon les conditions d'équipements de la structure et/ou de la prise en charge de l'envenimation, la durée totale d'administration est de 5 minutes en intraveineuse directe lente et de 1 heure en perfusion diluée dans 250 ml de liquide de perfusion (solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %).

Pour les envenimations traitées tardivement, le bénéfice thérapeutique sera cependant moins marqué. Ceci renforce l'intérêt d'instaurer rapidement le traitement par FAVIREPT préférentiellement dans les 6 heures.

Posologie totale

La posologie totale dépend de l'évolution de l'état clinique du sujet et de la réponse clinique à la première perfusion. L'évolution du temps de coagulation sur tube sec (≥ 30 minutes), du stade de saignement (≥ 2) et/ou l'apparition ou la persistance de troubles neurologiques doivent être pris en compte dans la décision de réadministration.

S'il n'existe pas d'amélioration de l'état du sujet dans un délai de 2 heures après la fin de la perfusion, ou si elle est transitoire, une deuxième administration par perfusion intraveineuse doit être pratiquée.

Une troisième perfusion intraveineuse peut aussi être considérée sur ces mêmes critères avec un délai de 4 heures après la fin de la deuxième perfusion ou 6 heures après la fin de la première.

Le schéma d'administration est résumé sur la figure suivante :



||||| : administration de 20 ml (2 ampoules) en IVD pendant 5 minutes ou en perfusion diluée dans 250 ml de liquide de perfusion (solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %) pendant 1 heure.

↑ : examen clinique et biologique, et décision d'administration du FAVIREPT.

* : administration si temps de coagulation ≥ 30 min et/ou stade de saignement ≥ 2 ou apparition et/ou persistance des troubles neurologiques.

Puis visite de contrôle tous les matins avec réadministration si le stade de saignement ≥ 2.

4. Quels sont les effets non souhaités et gênants éventuels ?

Comme tous les médicaments, FAVIREPT est susceptible d'avoir des effets non souhaités et gênants : les réactions indésirables susceptibles de survenir après utilisation de fragments F(ab)₂ équins antivenimeux, sont essentiellement des réactions de type allergique immédiates ou retardées.

Réactions immédiates

Les réactions susceptibles d'être observées, sont des réactions anaphylactoides avec hypotension, dyspnée, urticaire. Des réactions plus graves telles qu'un œdème de Quincke ou un choc anaphylactique peuvent se produire. Cependant, le véritable choc anaphylactique reste exceptionnel.

Réactions retardées

Des réactions comparables à la maladie sérique décrite après administration de protéines hétérologues 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). Fièvre, prurit, érythème ou urticaire, adénoopathie et arthralgies en sont les symptômes cliniques. Les effets non souhaités et gênants doivent être traités de la façon suivante :

En cas de réaction sévère de type anaphylactique au cours de l'administration de FAVIREPT, l'injection doit être arrêtée immédiatement.

En cas de persistance de l'effet malgré l'arrêt de la perfusion, un traitement symptomatique doit être institué.

Le traitement du choc anaphylactique consiste essentiellement en :

- le remplissage vasculaire,
- l'administration d'oxygène au patient et, si nécessaire, intubation et placement sous respiration artificielle,
- l'injection de 0,5 ml d'une solution d'adrénaline à 1/1000 par voie sous-cutanée jusqu'à obtention d'une condition hémodynamique satisfaisante,
- l'administration d'antihistaminiques, éventuellement associés à des corticoïdes, si nécessaire, en traitement complémentaire.

La maladie sérique est traitée par administration de corticoïdes (1 mg/kg de méthylprednisolone par exemple, plus posologie dégressive) et d'antihistaminiques.

5. Comment conserver FAVIREPT ?

Conserver FAVIREPT à une température comprise entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

Ne pas congeler.

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

Dernière date de révision de cette notice : 03/2000