

FICHE D'INFORMATION DESTINEE A ETRE DELIVREE AVEC LES PREPARATIONS D'ALLERGENES

DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALUSTAL, suspension injectable d'extrait allergénique adsorbé sur hydroxyde d'aluminium pour immunothérapie allergénique

Allergène préparé spécialement pour un seul individu

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DE LA PREPARATION

Un flacon contient :

- 0,1 ; 1 ; 10 IR/mL d'extrait allergénique standardisé
- ou
- 0,1 ; 1 ; 10 IC/mL d'extrait allergénique non standardisé

d'un allergène ou d'un mélange de plusieurs allergènes.

Une concentration inférieure est disponible (0,01 IR/mL ou IC/mL) et peut être proposée par le médecin.

Une concentration à 50 IR/mL est proposée pour améliorer le confort du patient (permettant une diminution du volume injecté, gage de meilleure tolérance locale)

Le principe actif est un extrait allergénique mannitolé lyophilisé. Se référer à la section « LISTE DES REFERENCES ALLERGENIQUES ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « liste des excipients ».

- IR (Indice de Réactivité) : un extrait allergénique titre 100 IR/mL lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une Stallerpoint® chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène, il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique). La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au phosphate de codéine à 9 % ou au dichlorhydrate d'histamine à 10 mg/mL.

- IC (Indice de Concentration) : un extrait allergénique titre 100 IC/mL lorsque ses paramètres de fabrication conduisent au même rapport de dilution moyen que celui des extraits standardisés à 100 IR/mL de la catégorie à laquelle il est rattaché.

Lorsque la catégorie de rattachement ne contient pas d'extrait de référence standardisé, la valeur 100 IC/mL correspond à un extrait dont le rapport de dilution est établi d'après l'expérience clinique.

Les catégories de rattachement sont: pollens de graminées, pollens d'arbres, pollens d'herbacées, acariens, phanères, insectes, moisissures.

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable

DONNEES CLINIQUES

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Allergies du type I de la classification de Gell et Coombs, se manifestant notamment par une rhinite, une conjonctivite, une rhinoconjonctivite ou un asthme (léger à modéré), de caractère saisonnier ou perannuel.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

• Posologie et schémas d'administration

L'immunothérapie allergénique (désensibilisation) doit être proposée chez l'enfant ou chez l'adulte, dès que l'indication en a été posée. Ce traitement est d'autant plus efficace qu'il est entrepris précocement.

Chez l'enfant, ce traitement peut débuter dès l'âge de 5 ans.

La posologie ne varie pas en fonction de l'âge, mais elle doit être adaptée à la réactivité propre de chaque individu.

Pour les allergies saisonnières : il est recommandé de débuter le traitement 3 à 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique. Le traitement sera poursuivi jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Pour les allergies perannuelles : il est recommandé de maintenir le traitement tout au long de l'année.

Le traitement se déroule en 2 temps :

- un traitement initial à doses progressives,
- un traitement d'entretien à dose constante.

Les schémas thérapeutiques sont proposés à titre indicatif et doivent être modulés en fonction de l'état du patient et de ses réactions éventuelles.

1. Traitement initial : Montée de dose progressive

Le produit est injecté exclusivement par voie sous-cutanée profonde, à doses croissantes, à raison d'une injection par semaine jusqu'à la dose maximale tolérée, selon le schéma thérapeutique proposé :

Semaine	Injection	Flacon (concentration)	Volume (en mL)	Dose en IR ou en IC	Rythme
S1	1	0,1 IR/mL ou	0,10	0,01	1 injection par semaine
S2	2	0,1 IC/mL	0,20	0,02	
S3	3		0,40	0,04	
S4	4	(disque jaune)	0,80	0,08	
S5	5	1 IR/mL ou	0,10	0,1	1 injection par semaine
S6	6	1 IC/mL	0,20	0,2	
S7	7		0,40	0,4	
S8	8	(disque vert)	0,80	0,8	
S9	9	10 IR/mL ou	0,10	1	1 injection par semaine
S10	10	10 IC/mL	0,20	2	
S11	11		0,40	4	
S12	12		0,60	6	
S13	13	(disque bleu)	0,80	8	

La progression de dose décrite ci-dessus peut être poursuivie avec une concentration à 50 IR/mL. Cette concentration à 50 IR/mL est proposée pour augmenter la tolérance locale du traitement.

Semaine	Injection	Flacon (concentration)	Volume (en mL)	Dose en IR	Rythme
S14	14	50 IR/mL	0,10	5	1 injection par semaine
S15	15	(disque rouge)	0,20	10	

Dans certains cas, notamment pour des patients particulièrement sensibilisés à l'allergène, le traitement peut débuter avec un flacon à 0,01 IR/mL ou 0,01 IC/mL (disque gris), à raison d'une injection par semaine pendant 4 semaines (0,10 mL, puis 0,20 mL, puis 0,40 mL et puis 0,80 mL), ensuite le schéma ci-dessus peut être suivi.

2. Traitement d'entretien : dose constante

La dose maximale tolérée est par la suite renouvelée au moins tous les 15 jours sans que l'intervalle entre 2 injections ne dépasse 6 semaines.

Tout schéma thérapeutique est proposé à titre indicatif et doit être modulé en fonction de l'état du patient et de ses réactions éventuelles.

Il est recommandé de réduire la dose de moitié aux changements de flacon et éventuellement durant la saison pollinique.

- **Durée du traitement**

La durée recommandée d'une immunothérapie allergénique, si une efficacité est observée, est en moyenne de 3 ans. S'il n'y a pas d'amélioration des symptômes au cours de la première année suivant l'initiation du traitement, l'indication du traitement devra être réévaluée.

- **Interruptions de traitement ou dépassement du délai recommandé entre 2 injections (non liés à des effets secondaires)**

En cas d'oubli d'une dose, ne pas prendre de dose double pour compenser.

En cas d'interruption prolongée, le médecin doit déterminer les modalités de reprise du traitement sur la base des recommandations suivantes :

PHASE	DUREE DE L'INTERRUPTION depuis la dernière injection	CONDUITE A TENIR
PHASE D'INITIATION	2 semaines	Répéter le volume et la concentration injectés lors de l'injection précédente puis poursuivre la phase d'initiation
	Plus de 2 semaines à 1 mois	Reprendre à 0,1 mL de la même concentration puis poursuivre la phase d'initiation
	Plus d'1 mois	Reprendre la montée progressive des doses

		avec le flacon 10 fois moins concentré (si possible*), puis poursuivre la phase d'initiation
PHASE D'ENTRETIEN	Moins de 6 semaines	Aucun changement dans le volume et la concentration injectés
	De 6 semaines à 6 mois	Reprendre la phase d'initiation à partir de 0,1 ml du flacon à 1 IR/mL ou IC/mL jusqu'à la dose d'entretien, puis poursuivre le traitement.

*Pour les patients en traitement avec la concentration la plus faible, reprendre la phase d'initiation avec la même concentration.

• **Modalités pratiques d'utilisation**

Avant chaque injection :

- contrôler la date de péremption,
- vérifier que le flacon à utiliser correspond bien à la prescription (composition, nom du patient, concentration)
- respecter les règles habituelles d'asepsie,
- utiliser des seringues de 1 mL à usage unique, type « tuberculine », graduées à 1/100,
- bien agiter le flacon avant de prélever la dose prescrite,
- injecter très exactement la dose prescrite.

Le patient doit être gardé sous surveillance médicale dans une structure disposant de tous les moyens nécessaires (incluant de l'adrénaline injectable) au traitement des réactions locales et systémiques, pendant au moins 30 minutes après chaque injection d'allergènes.

Les efforts physiques ou la pratique d'un sport intense sont déconseillés pendant le reste de la journée.

CONTRE-INDICATIONS

L'administration d'allergènes en vue d'une immunothérapie allergénique (également appelé traitement de désensibilisation) est contre indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des excipients (cf. Liste des excipients) ;
- Maladies auto-immunes évolutives, déficits immunitaires ;
- Affection ou tumeur maligne ;
- Asthme non contrôlé (instable) ou sévère (VEMS \leq 70%) ;
- Insuffisance rénale ;
- Traitement par bêta-bloquants, y compris en collyre.

PRECAUTIONS ET MISE EN GARDE A L'UTILISATION DES ALLERGENES

Avant de commencer le traitement, les symptômes de l'allergie doivent être stabilisés avec un traitement symptomatique approprié si nécessaire.

En raison du risque de réactions allergiques systémiques après injection d'allergène(s), pouvant dans leur sévérité extrême (choc anaphylactique) avoir des conséquences létales, l'injection d'allergènes doit être réalisée par un médecin dans une structure disposant de tous les moyens nécessaires (incluant de l'adrénaline injectable) au traitement des réactions locales et systémiques.

EN CAS DE SURVENUE DE SYMPTOMES tels qu'une démangeaison importante au niveau de la paume des mains ou de la plante des pieds, une urticaire, un gonflement de la bouche et/ou de

la muqueuse, une sensation d'étouffement, de gêne respiratoire, de difficulté à avaler ou une modification de la voix **DANS LES HEURES QUI SUIVENT L'ADMINISTRATION DE CE PRODUIT, CONTACTEZ IMMEDIATEMENT UN MEDECIN.**

La prudence est requise lors de la prescription d'une immunothérapie allergénique chez les sujets présentant une maladie auto-immune en rémission.

En cas de fièvre ou d'aggravation des symptômes d'asthme, appréciée par la clinique et/ou la mesure du Débit Expiratoire de Pointe (DEP), le traitement d'immunothérapie allergénique par ALUSTAL doit être suspendu et ne sera repris qu'après amélioration et avis du prescripteur.

SIGNELEZ A VOTRE MEDECIN TOUTE AUTRE MALADIE INTERCURRENTTE ET TOUT ANTECEDENT PERSONNEL OU FAMILIAL DE MALADIE AYANT UN IMPACT SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE.

INFORMEZ VOTRE MEDECIN EN CAS DE DEGRADATION DE VOTRE MALADIE ALLERGIQUE SURVENANT AU COURS DE VOTRE IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE.

Les patients traités par bêta-bloquants, y compris en collyre, peuvent ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter une réaction allergique systémique sévère, tel que le choc anaphylactique. En particulier, les bêta-bloquants peuvent antagoniser l'activité cardiostimulante et bronchodilatatrice de l'adrénaline. La substitution par un traitement alternatif, si possible, est recommandée avant un traitement d'immunothérapie allergénique.

Les effets indésirables de l'adrénaline, qui est utilisée en cas de survenue de réactions allergiques systémiques sévères, tel que le choc anaphylactique, peuvent être potentialisés jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital chez les patients traités par antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Ce risque devra être pris en considération avant de débiter une immunothérapie allergénique.

Seul le respect des procédures de bonne pratique de l'immunothérapie allergénique pourra éviter la survenue d'éventuels incidents liés dans la plupart des cas :

- aux erreurs de flacon,
- aux erreurs de dose,
- aux injections intravasculaires accidentelles,
- aux modifications des intervalles prévus entre 2 injections,
- à une mauvaise évaluation de l'état clinique du patient.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par millilitre, c'est-à-dire « sans sodium ».

Ce produit contient de l'aluminium (4 mg par flacon), le risque d'accumulation d'aluminium dans les tissus (système nerveux central, os) doit être gardé en mémoire notamment en cas d'insuffisance rénale. Les effets de l'utilisation à long terme de l'aluminium sur le système immunitaire ne sont pas connus. En raison d'une quantité significative d'aluminium dans cette préparation il convient d'éviter la prise concomitante d'autres médicaments à base d'aluminium (exemple : traitements antiacides). N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Aucune interaction n'a été rapportée dans les études cliniques avec ALUSTAL.

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la vaccination au cours d'une immunothérapie allergénique. La vaccination pourra être envisagée sans interrompre ALUSTAL seulement après un examen médical évaluant l'état général du patient.

SIGNEZ TOUT TRAITEMENT EN COURS OU PRISES MEDICAMENTEUSES A VOTRE MEDECIN MEME S'IL S'AGIT D'UN MEDICAMENT SANS ORDONNANCE.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

- **Grossesse**

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour étudier la reprotoxicité d'ALUSTAL.

A ce jour, aucun effet délétère n'a été rapporté en cas de survenue d'une grossesse au cours d'un traitement d'immunothérapie allergénique.

Le risque de réaction allergique générale ne pouvant être exclu y compris en phase d'entretien, le médecin évaluera le bien-fondé de la poursuite du traitement d'immunothérapie allergénique pendant la grossesse.

Si le traitement d'immunothérapie allergénique est maintenu, en aucun cas la posologie (dose et rythme d'administration) devra être modifiée.

Un traitement par ALUSTAL ne doit pas être initié pendant la grossesse.

- **Allaitement**

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour étudier le passage d'ALUSTAL dans le lait.

Le passage d'ALUSTAL dans le lait maternel n'est pas connu.

Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

Le médecin évaluera le bien-fondé de la poursuite du traitement d'immunothérapie allergénique en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice de l'immunothérapie allergénique pour la mère.

EFFETS INDESIRABLES

Lors d'un traitement par ALUSTAL, le patient est exposé à des allergènes pouvant provoquer des réactions au site d'injection, des réactions allergiques locales et/ou systémiques.

Comme avec toute immunothérapie allergénique, des réactions allergiques sévères incluant des chocs anaphylactiques (apparition brutale de réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses, d'une difficulté respiratoire, de symptômes gastro-intestinaux persistants ou d'une diminution de la tension artérielle et/ou de symptômes associés) ont été rapportées. Des cas de chocs anaphylactiques avec collapsus soudain nécessitant l'administration rapide d'adrénaline peuvent survenir. En cas de survenue de ces signes et symptômes, un avis médical doit être pris immédiatement et le traitement doit être interrompu. Le traitement ne pourra être repris qu'après avis médical.

La tolérance d'une dose n'est pas obligatoirement constante ; elle est susceptible de varier dans le temps en fonction de la réactivité spécifique de l'individu et de son environnement.

L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie (ex. antihistaminiques, corticostéroïdes...) peut améliorer la tolérance clinique de l'immunothérapie.

Des réactions retardées de type « maladie sérique » se manifestant par des arthralgies, des myalgies, de l'urticaire, des nausées, des adénopathies ou de la fièvre peuvent survenir et doivent faire interrompre l'immunothérapie allergénique.

Dans tous les cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés au traitement, la poursuite de l'immunothérapie doit être reconsidérée par le médecin prescripteur.

Les effets indésirables sont listés ci-après en fonction de leur fréquence de survenue:

Très fréquent (survient chez plus d'1 personne sur 10)

Rhinite

Fréquent (survient chez moins d'1 personne sur 10)

Réaction anaphylactique ; maux de tête ; conjonctivite ; asthme ; toux ; dyspnée ; bronchospasme ; urticaire ; prurit ; eczéma ; érythème ; réaction au site d'injection : œdème, prurit, inflammation

Peu fréquent (survient chez moins d'1 personne sur 100)

Vertige ; paresthésie ; affection de l'œil : irritation, œdème, prurit, rougeur ; douleur auriculaire ; palpitations ; diminution de la pression sanguine ; bouffées vaso-motrices ; irritation de la gorge ; laryngite ; douleur pharyngolaryngée ; sinusite ; bronchite ; œdème de la langue ; dysphagie ; douleur abdominale ; nausée ; diarrhée ; œdème de la face ; réaction au site d'injection : douleur, érythème, nodule ; œdème périphérique ; asthénie ; gêne thoracique

Fréquence indéterminée (effets indésirables spontanément rapportés depuis la commercialisation du produit et dont la fréquence de survenue ne peut être estimée)

Angio-œdème ; œdème laryngé ; sifflement respiratoire ; vomissement ; malaise ; granulôme au site d'injection ; érythème généralisé ; arthralgie ; myalgie ; syndromes de type maladie sérique, lymphadénopathie ; fièvre ; choc anaphylactique

Généralement, les réactions locales n'impliquent pas de modifier le schéma thérapeutique.

SIGNALEZ A VOTRE MEDECIN TOUT EFFET INDESIRABLE SURVENANT AU COURS D'UN TRAITEMENT D'IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : ANSM (www.ansm.sante.fr) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

SURDOSAGE

En cas d'injection d'une dose supérieure à la dose recommandée, le risque d'effets indésirables et leur sévérité peuvent augmenter. En cas de surdosage, la surveillance médicale doit être prolongée pour évaluer l'état du patient.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

LISTE DES EXCIPIENTS

- Mannitol,
- Hydroxyde d'aluminium,
- Chlorure de sodium,
- Phénol,
- Eau pour préparations injectables.

DUREE DE CONSERVATION

Ne pas utiliser ALUSTAL au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon.

CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C)

Ne pas congeler

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

NATURE ET CONTENU DU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Chaque flacon contient 5 mL de suspension injectable. Le conditionnement primaire est un flacon de verre blanc, de type I, avec un bouchon en chlorobutyl et une capsule en aluminium de type « tear off » recouverte d'un disque en plastique coloré.

Disque gris : 0,01 IR/mL ou 0,01 IC/mL

Disque jaune : 0,1 IR/mL ou 0,1 IC/mL

Disque vert : 1 IR/mL ou 1 IC/mL

Disque bleu : 10 IR/mL ou 10 IC/mL

Disque rouge : 50 IR/mL

NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION

Madame Isabelle GENIN

ADRESSE DU/DES LIEUX DE PREPARATION

STALLERGENES

6, rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

FRANCE

Service client : 01 55 59 20 60

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mars 2017

LISTE DES REFERENCES ALLERGENIQUES:

ACARIENS: *Blomia tropicalis* (3.a); *Dermatophagoides farinae* (3.d); *Dermatophagoides pteronyssinus* (3.d); *Lepidoglyphus destructor* (3.b).

POLLENS DE GRAMINEES: *Cynodon* (*Cynodon dactylon* (L.) Pers.) (3.d); Dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata* L.) (3.d); Fléole des prés (*Phleum pratense* L.) (3.d); Flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum* L.) (3.d); Ivraie vivace (*Lolium perenne* L.) (3.d); Pâturin des prés (*Poa pratensis* L.) (3.d); 5 graminées (pollen de dactyle aggloméré, de fléole des prés, de flouve odorante, d'ivraie vivace, de pâturin des prés) (3.d); Seigle (*Secale cereale* L.) (3.c).

POLLENS D'ARBRES : Aulne glutineux (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.) (3.d); Bouleau blanc (*Betula pendula* Roth.) (3.d); Charme (*Carpinus betulus* L.) (3.a); Châtaignier (*Castanea sativa* Mill.) (3.a); Chêne pédonculé (*Quercus robur* L.) (3.a); Cyprès d'Italie (*Cupressus sempervirens* L.) (3.c); Frêne élevé (*Fraxinus excelsior* L.) (3.b); Génévrier de Ashe (*Juniperus ashei* Buchholz) (3.c); Hêtre (*Fagus sylvatica* L.) (3.a); Noisetier (*Corylus avellana* L.) (3.d); Olivier (*Olea europaea* L.) (3.c); Peuplier blanc (*Populus alba* L.) (3.a); Platane hybride (*Platanus hispanica* x Mill ex Munchh.) (3.a); Saule marsault (*Salix caprea* L.) (3.a); Troène (*Ligustrum vulgare* L.) (3.a).

POLLENS D'HERBACEES : Ambrosie à feuilles d'armoise (*Ambrosia artemisiifolia* L.) (3.d); Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.) (3.b); Colza (*Brassica napus* L.) (3.a); Pariétaire officinale (*Parietaria officinalis* L.) (3.c); Plantain lancéolé (*Plantago lanceolata* L.) (3.a); Soude salsovie (*Salsola kali* L.) (3.a).

MOISSISSURES : *Alternaria alternata* (3.c)

PHANERES : phanères de chat (3.c); phanères de chien (3.b).

3.a : extraits allergéniques pour lesquels il n'y a pas d'étude clinique documentant l'efficacité et la sécurité de leur utilisation en traitement de désensibilisation.

3.b : extraits allergéniques pour lesquels les données de la littérature sont jugées insuffisantes pour documenter l'efficacité et la sécurité de leur utilisation en traitement de désensibilisation.

3.c : extraits allergéniques pour lesquels les données de la littérature rapportant une expérience clinique de leur utilisation en traitement de désensibilisation sont parcellaires.

3.d : extraits allergéniques pour lesquels des études cliniques d'immunothérapie allergénique publiées apportent des éléments en faveur d'un intérêt de leur utilisation pour la désensibilisation de sujets allergiques. Néanmoins, s'agissant de produits d'extraction d'origine biologique et de procédés de standardisation pouvant varier, le degré de similarité des caractéristiques et spécifications entre les préparations allergéniques de fabricants d'origine diverses ne peut être documenté dans tous les cas.

Les informations relatives aux extraits allergéniques entrant dans la composition de cette préparation d'allergènes sont accessibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr