

## NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

#### **BOTHROFAV, solution pour perfusion**

Fragments F(ab')<sub>2</sub> de sérum antivenimeux de *Bothrops lanceolatus*.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fragments F(ab')<sub>2</sub> d'immunoglobulines IgG d'origine équine qs pour neutraliser le venin de *Bothrops lanceolatus* ..... ≥ 100 DL<sub>50</sub>

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion par voie intraveineuse stricte et lente.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des envenimations *modérées à majeures* provoquées par *Bothrops lanceolatus*. Ce diagnostic repose sur l'identification du serpent, la certitude d'une morsure (trace des crochets) avec inoculation de venin (développement d'un oedème local douloureux).

##### *Evaluation de la gravité de l'envenimation*

En présence d'un sujet mordu par un *Bothrops lanceolatus*, l'évaluation de la gravité clinique de l'envenimation doit être réalisée suivant le tableau ci-après :

Grade	Gravité	Symptômes	
1	"mineure"	Pas d'oedème ni de douleur Pas de signes généraux Coagulation normale	= Pas d'envenimation
2	"modérée"	Oedème local, douleur modérée Pas de signes généraux Coagulation normale	
3	"sévère"	Oedème régional (2 segments de membres), Douleur importante Pas de signes généraux Coagulopathie	
4	"majeure"	Oedème extensif, douleur majeure Signes généraux (vomissement, céphalée, Douleur abdominale ou thoracique, choc), Thrombose.	

Thomas, Tyburn, Bucher. *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, 1995.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Dans tous les cas d'envenimation, le sujet doit être rapidement dirigé vers un centre hospitalier. La perfusion intraveineuse de BOTHROFAV devra être commencée si possible avant la 6ème heure suivant le début de l'envenimation. Pour les envenimations traitées tardivement, le bénéfice thérapeutique risquera d'être moins marqué. Compte tenu du risque potentiel de réaction allergique sévère au BOTHROFAV, l'administration doit être pratiquée par des médecins familiarisés avec le diagnostic de l'envenimation et équipés pour traiter un choc anaphylactique.

## **Posologie**

Pour les adultes et les enfants, quel que soit le poids, la dose recommandée est fonction de la gravité de l'envenimation :

<b>Grade</b>	<b>Posologie</b>
1	pas de BOTHROFAV
2	5 ampoules (= 20 ml de BOTHROFAV)
3	10 ampoules (= 40 ml de BOTHROFAV)
4	15 ampoules (= 60 ml de BOTHROFAV)

La constatation, au cours des 24 premières heures suivant la morsure, d'une augmentation de la gravité, malgré la première dose de BOTHROFAV, doit faire prescrire la posologie complémentaire prévue pour la gravité acquise.

## **Mode d'administration**

BOTHROFAV doit être dilué dans 250 à 500 ml de solution de chlorure de sodium à 9 ‰. Cette solution est administrée par perfusion intraveineuse (adulte ou grand enfant), ou au pousse seringue (nourrisson, petit enfant), au fil du courant d'une perfusion intraveineuse.

La perfusion intraveineuse doit être débutée lentement : 10 gouttes/min en cas de perfusion ou 5 ml/heure en cas d'usage du pousse seringue, afin de détecter une réaction allergique immédiate. Le débit est augmenté en fonction de la tolérance jusqu'à délivrer environ 12 à 20 ml (3 à 5 ampoules) par heure.

## **4.3. Contre-indications**

Contre-indication relative en cas d'antécédents allergiques connus aux sérums hétérologues équins.

Cependant, cette contre-indication est relative, compte tenu du risque vital de cette envenimation et de l'efficacité habituelle des traitements dirigés contre les réactions allergiques sévères.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Précautions en cas de terrain allergique**

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. Les allergies au contact d'animaux, notamment les chevaux, voire les allergies alimentaires seront aussi recherchées.

Chez les personnes ayant des antécédents allergiques, une prudence particulière s'impose tout au long de la perfusion.

La surveillance du patient devra comporter le monitoring de la pression artérielle (méthode non invasive) et de l'électrocardiogramme (scope) compte tenu du risque de choc anaphylactique.

En cas de troubles respiratoires ou d'état de choc, la perfusion doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique de l'état de choc devra être mis en route.

### **Populations à risque**

L'enfant représente toujours un sujet à risque car le rapport quantité de venin/poids corporel lui est défavorable.

Chez la femme enceinte, le venin traverse la barrière placentaire et peut provoquer une mort fœtale. Cependant, l'administration de BOTHROFAV n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez la femme enceinte.

Les personnes âgées, ou les personnes ayant une maladie chronique (diabète, hypertension, antécédents cardio-vasculaires, insuffisance rénale) représentent une population à risque.

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

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'est disponible.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'administration de BOTHROFAV n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement.

BOTHROFAV ne sera administré chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

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

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

#### 4.8. Effets indésirables

Les réactions indésirables survenant après utilisation de fragments  $F(ab')_2$  équins (antirabiques, antitétaniques ou antivenimeux équins européens) sont essentiellement des réactions de type allergique immédiates ou retardées.

##### Réactions immédiates

Les réactions observées sont des réactions anaphylactoïdes 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 (< 1‰).

Après administration de BOTHROFAV, les signes précoces suivants ont été observés : éruptions cutanées urticariennes, prurit de la face, bronchospasme associé à une tachycardie.

##### 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 consécutive à la formation de complexes immuns (réaction d'hypersensibilité de type III). Fièvre, prurit, érythème ou urticaire, adénopathie et arthralgies en sont les symptômes cliniques. Ces réactions sont observées chez environ 1 % des sujets après administration de fragments  $F(ab')_2$  équins.

Après administration de BOTHROFAV, les signes retardés observés étaient une maladie sérique et une réaction fébrile associée à des myalgies.

##### 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.

#### 4.9. Surdosage

Aucune donnée concernant le surdosage n'est disponible.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Immunoglobulines antivenin de serpent d'origine équine, code ATC : J.**

BOTHROFAV est une préparation contenant des fragments  $F(ab')_2$  d'immunoglobulines IgG d'origine équine qui ont la propriété de neutraliser le venin de *Bothrops lanceolatus*.

Ces fragments  $F(ab')_2$  d'immunoglobulines antivenin d'origine équine lient les antigènes de venin présents dans la circulation sous la forme de complexes inactifs  $F(ab')_2$ -antigènes, diminuant la veninémie 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

Une étude\*, réalisée chez des patients envenimés par un *Crotalinae*, a montré que les fragments F(ab')<sub>2</sub> d'immunoglobulines antivenin d'origine équine administrés par voie intraveineuse avaient un volume de distribution apparent environ 3 fois plus élevé que le compartiment central, ce qui suggère une distribution tissulaire. La demi-vie d'élimination des F(ab')<sub>2</sub> était de 96 heures en moyenne.

(\*Réf. M. Ho et al, Am. J. Trop. Med. Hyg. 1990; 42(3) : 260-266)

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude de l'effet tératogène, mutagène ou cancérigène chez l'animal, n'est disponible.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

- Chlorure de sodium
- Polysorbate 80
- Eau pour préparations injectables
- Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium qsp pH 6.0 - 7.0

Traces de pepsine d'origine animale

### 6.2. Incompatibilités

Non documenté.

### 6.3. Durée de conservation

Produit dans le conditionnement de vente : 3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule (verre) de 5 ml contenant 4 ml de solution pour perfusion.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

BOTHROFAV doit être dilué dans 250 à 500 ml de solution de chlorure de sodium à 9 ‰. Cette solution doit être administrée par perfusion intraveineuse (adulte ou grand enfant), ou au pousse seringue, au fil du courant d'une perfusion intraveineuse (nourrisson, petit enfant).

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

**MICROPHARM LIMITED**  
40 MESPIL ROAD  
DUBLIN 4, D04 C2N4  
IRLANDE  
Tel: 01239 710529  
e-Mail: enquires@micropharm.co.uk

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03 Sept 2025

---

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.