360500-C04

# PRODUCT MONOGRAPH
# ALLERGENIC EXTRACT
# HYMENOPTERA VENOM PRODUCTS
## 13.0 mL MULTIDOSE

**COMPOSITION**

1. Sterile, freeze-dried, Honey Bee *(Apis mellifera)* Venom.
2. Sterile, freeze-dried, Yellow Jacket *(Vespula sp.)* Venom Protein.
3. Sterile, freeze-dried, Wasp *(Polistes sp.)* Venom Protein.

1300 µg venom per vial
(100 µg after reconstitution with 13.0 mL)
**Prick, Intradermal or Subcutaneous Injection**
**Diagnostic and Immunotherapeutic Agent**

4. Sterile, freeze-dried Mixed Vespid Venom Protein containing 1300 µg each of Yellow Jacket, Yellow Hornet and White-Faced Hornet Venom Proteins. (3900 µg in total per vial.)

(300 µg/mL after reconstitution with 13.0 mL)
**Subcutaneous Injection**
**Immunotherapeutic Agent**

Manufactured by:
Jubilant HollisterStier LLC
Spokane, Washington 99207 USA

Distributed in Canada by:
Omega Laboratories
Montréal, Québec
H3M 3E4 Canada

Control#: 210133 Date of Approval: February 16, 2018

**WARNINGS**

This product is intended for use only by physicians who are experienced in the administration of high dose allergy injection therapy, or for use under the guidance of an allergist.

Hymenoptera Venom extracts may potentially elicit a severe life-threatening systemic reaction rarely resulting in death.[1] Therefore, emergency measures and personnel trained in their use must be available immediately in the event of such a reaction. Patients should be instructed to recognize adverse reaction symptoms, observed in the office for at least 30 minutes after skin testing or treatment, and cautioned to contact the physician's office if symptoms occur.

All patients should have available an Emergency Anaphylaxis Kit containing epinephrine and be instructed in its use for emergency treatment of possible systemic reactions occurring at times after the patient has departed the testing or treatment premises.

Patients with cardiovascular diseases and/or pulmonary diseases such as symptomatic, unstable, steroid-dependent asthma, and/or those who are receiving cardiovascular drugs such as beta blockers, may be at higher risk for severe adverse reactions. These patients may also be more refactory to the normal allergy treatment regimen. Patients should be treated only if the benefit of treatment outweighs the risk.[1]

PATIENTS ON BETA BLOCKERS MAY BE MORE REACTIVE TO ALLERGENS GIVEN FOR TESTING OR TREATMENT AND MAY BE UNRESPONSIVE TO THE USUAL DOSES OF EPINEPHRINE USED TO TREAT ALLERGIC REACTIONS.[2]

Immunotherapy for insect sting allergy should be given to those patients who have experienced significant systemic reactions (for detailed description of symptoms see INDICATIONS AND CLINICAL USE and ADVERSE REACTIONS) from insect stings and who demonstrate hypersensitivity by skin testing with these products. The only approved method for diagnosing insect sting allergic patients for immunization is by skin testing.

This product must never be injected intravenously.

Refer also to CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS and SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE for further discussion.

## ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

**Diagnostic**
Diluted solutions of stinging insect venoms injected intradermally will produce wheal and erythema reactions in patients who have significant IgE-mediated, Type I immediate hypersensitivity to stings of these insects.

**Treatment**
Repeated injections of increasing doses of insect venom extracts have been shown to ameliorate the intensity of allergic symptoms upon subsequent insect stings.[3,4]

The mechanism by which hyposensitization is achieved is not known completely. IgG antibodies (blocking antibodies) appear in the serum of patients treated with injected venom. No direct relationship has been identified between the level of blocking antibody (or the ratio of blocking antibody to IgE antibody directed to the same venom antigens) and the degree of hyposensitization. However, patients who show protection from symptoms after stings have been found to have significant levels of specific blocking antibody.[3,4]

Initially, after a period of immunotherapy with specific venom antigens, levels of IgE antibody may increase.[4] However, from studies carried out with other venom preparations, these levels are reported to decline after a time.[5] After maintenance level has been reached and maintained, symptoms after stings have been shown to decrease considerably.[3,4]

It is not known if skin-sensitizing antibody can be eradicated or if the patient can be entirely cured, nor is it known how long immunotherapy must be continued.

It is possible that injection of one venom may lead to sensitization to other venoms. In a clinical study it was observed that some patients treated with one or more venoms showed an initial rise in IgE levels to one or more other (untreated) venoms.[4] It is not clear at this time whether this IgE rise is due to cross-reactivity among venoms or is potentially due to the presence of some body components in the venom preparation.[6,7]

It is considered important to achieve a maintenance dose of 100 µg per venom (the maintenance dose for Mixed Vespid venom protein is 300 µg), since there are no data on effectiveness of maintenance levels below 100 µg per venom. In a clinical trial with venom products, 97% of patients at the maintenance dosage (100 µg per venom) showed no systemic reaction following an insect sting challenge.[4] The remaining 3% had a milder reaction than noted prior to treatment.

In the clinical study, injections (using the Suggested Dose Schedule under DOSAGE AND ADMINISTRATION) were given once per week at one study centre, and twice or more per week at another centre. The patients in this study reached maintenance dose (100 µg per venom) usually within 2½-3½ months after beginning therapy.[4] Whether efficacy of therapy is influenced by the time required to reach maintenance has not yet been determined. Large local reactions occurred in approximately 60% of the patients given immunotherapy. Some form of systemic response occurred, often repeatedly, in one-third of the patients treated in the clinical trial.[4] Only one systemic response occurred on the first dose given. The rest occurred at various times in the course of immunotherapy. Some systemic manifestations may have occurred because of the patient's apprehension, and did not require treatment. Approximately one-fourth of the patients experiencing systemic responses were given some form of specific therapy (epinephrine, theophylline, or metaproteranol), some on several occasions.[4]

In deciding the criteria for proceeding from dose to dose of the Suggested Dose Schedule (see DOSAGE AND ADMINISTRATION), the results of the clinical study should be considered.[4] A study centre "A" reporting the least number of systemic reactions during pre-maintenance treatment held the dose constant in most of the cases where significant local reactions occurred. With the systemic reactions reported, this centre held the dose the same in approximately 80% of the incidences. The treatment injections were given at this centre usually once per week, and if a patient missed an appointment, the next dose was often the same as the preceding dose (depending on the previous reactivity of the patient). Patients treated at this centre reached maintenance in an average of 17-19 visits.

Another study centre "B", reporting a higher incidence of systemic reactions, was more regimented in following the Suggested Dose Schedule. This centre reduced or held the dose the same in less than 10% of the cases reporting significant local reactions. With the systemic reactions reported, this centre held the dose the same or reduced the dosage in approximately 20% of the cases. At this centre, more than one injection per week was given at the outset as circumstances and sensitivity allowed. Patients treated at this centre reached maintenance in an average of 14 visits.

Following the achievement of maintenance level (100 µg per venom), approximately 80% or more patients were given a second maintenance injection at a 1-week interval. The third maintenance injection was usually (in approximately 60% of the patients) at a 2-week interval. The next injection was usually within 3 weeks, and thereafter, the patients were injected for ongoing maintenance at approximately monthly intervals.[4]

## INDICATIONS AND CLINICAL USE

The reconstituted single venom products are intended for subcutaneous injection for immunotherapy and percutaneous use for diagnosis. The Mixed Vespid venom protein is for immunotherapy only, not for diagnosis. Diagnosis should be based on individual venoms.

Insect stings may induce a wide range of allergic symptoms in sensitive patients. A normal sting response is initial burning or stinging pain, that may be intense and last several minutes to an hour or more. There is usually some immediate swelling persisting for several days. The location of the sting has considerable influence on the intensity of the pain and extent of swelling. Stings on the fingers or feet produce much pain, but less swelling; whereas a sting on the head or face produces extensive swelling with variable pain.

Local reactions which come on rapidly and are larger than the usual local reaction, particularly if the swelling spans both adjacent joints on the extremities, can indicate hypersensitivity. Systemic symptoms appear shortly after the sting, often within seconds to minutes. Symptoms may range from generalized flushing, itching, redness, diffuse swelling of the skin or urticarial wheals, abdominal cramps, nausea, vomiting, or incontinence of urine or stool, to faintness, blurring or loss of vision, unconsciousness, seizures, respiratory or cardiac arrest, or death. Later reactions may consist of fever, achiness, malaise, joint swelling, urticaria or other signs of vascular damage typical of serum sickness, a Type III reaction. Typical delayed Type IV reactions may also occur.[8]

Rarely, other types of severe reactions to insect stings have been reported.[8] These include serum sickness, hematologic abnormalities, and neurological disorders commencing some time after a sting, and not associated with anaphylactoid reactions. These patients are not candidates for immunotherapy using insect venoms.

**Diagnosis**
Skin testing with insect venoms is useful to demonstrate the presence of IgE antibodies which account for the patient's symptoms.[3] Since patients are seldom able to identify the insect that stung them, skin testing is used to determine the insect culprit. Dilutions of these venom products will help judge the sensitivity of the patient and whether the patient should be treated.[9]

It is not absolutely known what levels (micrograms) of venom that elicit positive skin tests are diagnostic of clinical sensitivity. However, patients with a history of reactions (any of the three types: generalized urticaria or angioedema; respiratory difficulty due either to laryngeal edema or to bronchospasm; or vascular collapse, with or without loss of consciousness) to previous stings and a positive skin test to a venom intradermal injection of approximately 1 µg/mL had about a 60% chance of reacting again when stung by the same insect. These patients should receive venom immunotherapy.[3]

Patients with a history of reaction (any of the three reaction types described above) to previous stings, but who did **not** demonstrate a positive skin test reaction to venom, were considered in a previous study not to be clinically sensitive, and were not treated.[3] We cannot recommend treatment for such patients.

Another study demonstrated false positive reactions when skin testing with venom concentrations of 10 µg/mL and 100 µg/mL was carried out.[10] Thus, there can be a nonspecific skin test reaction potentially due to the pharmacological action of the venom at higher concentrations.

The best statement that can be made, at present, is that patients with significant positive history (reactions of the three types described above) following an insect sting, **and** who do react with a positive skin test to a venom concentration of 1 µg/mL or less, are recommended for treatment. Patients who have the history described above, but who do not react to a 1 µg/mL intradermal venom skin test, cannot be recommended for treatment. The data does not exist, at present, to determine whether a patient who might react to a higher concentration, e.g., 2-10 µg/mL, is at risk from a subsequent sting or not. Since it is not known if sting-sensitive patients who subsequently lose their IgE anti-venom antibody can be resensitized by further stings, it is advisable to retest these patients after any subsequent stings.[3] However, since the level of venom-specific IgE may fall to low levels briefly after a sting, patients should not be retested until 2 - 4 weeks after any sting.

**Treatment**
Immunotherapy is indicated for those patients diagnosed as sensitive (See "Diagnosis" above) and is accomplished by injecting graduated dilutions of the appropriate insect venom or venoms to control the severity of the patient's symptoms from subsequent stings.

Increasing doses of venom are given at intervals, dependent on the patient's ability to tolerate the venoms, until a maintenance dosage (100 µg per venom is recommended - 300 µg in the case of the Mixed Vespid Venom Protein) is reached and maintained.

Venom sensitivity differs for individual patients, thus, it is not possible to provide a dosage schedule that is universally suited to all patients. The dosage schedule shown under DOSAGE AND ADMINISTRATION is a summary of the schedule used in clinical trials of our product and found suitable for the majority of patients.

In highly sensitive patients, the physician may be required to use a modified dose schedule based on the patient's sensitivity to and tolerance of the injections. Lower initial doses and smaller dosage increments than shown under DOSAGE AND ADMINISTRATION may be necessary.

## CONTRAINDICATIONS

There are no **known** absolute contraindications to immunotherapy using Hymenoptera Venom Products. See also PRECAUTIONS and WARNINGS.

Patients showing negative intradermal skin tests to specific venoms at 1 µg/mL are not recommended for venom treatment.

Any injections, including immunotherapy, should be avoided in patients with a bleeding tendency.

Since routine immunizations have been suspected of exacerbating autoimmune diseases, immunotherapy should be given cautiously to patients with other immunologic diseases and only if the risk from insect stings is greater than the risk of exacerbating the underlying disorder.

## WARNINGS

See WARNINGS box at the beginning of this Product Monograph. See also PRECAUTIONS.

Venom extract must be temporarily withheld from patients or the dose adjusted downward if any of the following conditions exist: (1) severe symptoms of rhinitis and/or asthma; (2) infection or flu accompanied by fever; (3) any evidence of an excessively large local or any generalized reaction during the initial stages of immunotherapy, or during maintenance therapy; and/or (4) insect sting prior to a scheduled injection. Do not administer venom injections during a period of symptoms following an insect sting or on the day the patient received an insect sting, since this could result in an allergen load that exceeds the patient's tolerance.

THE CONCENTRATE MUST NOT BE INJECTED AT ANY TIME UNLESS TOLERANCE HAS BEEN ESTABLISHED. DILUTE CONCENTRATED EXTRACTS WITH STERILE ALBUMIN SALINE WITH PHENOL (0.4%) FOR SKIN TESTING AND IMMUNOTHERAPY.

INJECTIONS MUST NEVER BE GIVEN INTRAVENOUSLY. Subcutaneous injection is recommended. Intracutaneous or intramuscular injections may produce large local reactions or be excessively painful. AFTER INSERTING NEEDLE SUBCUTANEOUSLY, BUT BEFORE INJECTING, ALWAYS WITHDRAW THE PLUNGER SLIGHTLY. IF BLOOD APPEARS IN THE SYRINGE, CHANGE NEEDLE AND GIVE THE INJECTION IN ANOTHER SITE.

Patients with hypersensitivity to insect venom who undergo desensitization treatment while under concomitant therapy with ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors, may have an increased risk of life-threatening anaphylactic reactions.[11] Patients without insect venom hypersensitivity who take ACE inhibitors and are stung by insects such as bee or wasp can show such reactions as well.[12]

Two patients undergoing desensitization treatment with Hymenoptera Venom while receiving ACE inhibitors sustained life-threatening anaphylactoid reactions. In the same patients, these reactions were avoided when ACE inhibitors were temporarily withheld, but they reappeared upon inadvertent rechallenge.[13]

IF CHANGING TO A DIFFERENT LOT OR FRESHLY RECONSTITUTED VIAL OF VENOM EXTRACT: All extracts lose potency over time, and a fresh extract could have an effective potency that is substantially greater than that of the old extract. The first dose from the new vial should not exceed 50% of the previous dose.

IF THE VENOM EXTRACT PREVIOUSLY USED WAS FROM ANOTHER MANUFACTURER: Since manufacturing processes and sources of raw materials differ among manufacturers, the interchangeability of extracts from different manufacturers cannot be ensured. The starting dose of the venom extract therefore should be greatly decreased even though the extract is the same formula and dilution. **In general, a dose reduction to 50% of the previous product dose should be adequate, but each situation must be evaluated separately considering the patient's history of sensitivity, tolerance of previous injections, and other factors. If the patient tolerates a 50% decrease, the next dose could be raised to the previous dose amount. If the decrease is greater than 50%, the next dose would need to be determined by the allergist, depending on the situation. Dose intervals should not exceed one week when rebuilding dose.** See DOSAGE AND ADMINISTRATION .

IF A PROLONGED PERIOD OF TIME HAS ELAPSED SINCE THE LAST INJECTION: Patients may lose tolerance for allergen injections during prolonged periods between doses. The duration of tolerance is an individual characteristic and varies from patient to patient. In general, the longer the lapse in the injections schedule, the greater the dose reduction required. If the interval since last dose is over four weeks, perform skin tests to determine starting dose. See DOSAGE AND ADMINISTRATION.

IF THE PREVIOUS EXTRACT WAS OUTDATED: The dating period for allergenic extracts indicates the time that they can be expected to remain potent under refrigerated storage conditions (2° - 8°C). During the storage of extracts, even under ideal conditions, some loss of potency occurs. For this reason, extracts should not be used beyond their expiration date. If a patient has been receiving injections of outdated extract, s/he may experience excessive local or systemic reactions when changed to a new, and possibly more potent extract. In general, the longer the material has been outdated, the greater the dose reduction necessary for the fresh extract.

Proper selection of the dose and careful injection should prevent most systemic reactions. It must be remembered, however, that allergenic extracts are highly potent in sensitive individuals and that systemic reactions of varying degrees of severity may occur, ranging from mild to life-threatening anaphylaxis, or even death, as described under INDICATIONS AND CLINICAL USE and ADVERSE REACTIONS. Patients should be informed of this, and the warnings and precautions should be discussed prior to immunotherapy. See PRECAUTIONS below. Systemic reactions should be treated as indicated in ADVERSE REACTIONS.

## PRECAUTIONS

**(1) General**
The presence of asthmatic signs and symptoms appear to be an indicator for severe reactions following allergy injections.[1,14-18] An assessment of airway obstruction either by measurement of peak flow or an alternate procedure may provide a useful indicator as to the advisability of administering an allergy injection. Concentrated extracts must not be injected unless tolerance has been established.

Diluting fluid should be forcibly drawn into the sealed vial when the syringe needle penetrates the seal during reconstitution. Failure of this to occur for a particular vial indicates possible loss of vacuum. Vials without vacuum should be returned to the manufacturer.

Sterile solutions, vials, syringes, etc., should be used and aseptic precautions observed in making dilutions.

To avoid cross-contamination, do not use the same needle to withdraw materials from vials of more than one extract, or extract followed by diluent.

A sterile tuberculin syringe, with a needle at least 5/8" long and graduated in 0.01 mL units, should be used to measure each dose from the appropriate dilution. Aseptic techniques should always be employed when injections are being administered.

**(2) Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**
Long-term studies in animals have not been conducted with allergenic extracts to determine their potential for carcinogenicity, mutagenicity, or impairment of fertility.

**(3) Use in the Elderly**
The reactions from immunotherapy can be expected to be the same in elderly patients as in younger ones. Elderly patients may be more likely to be on medication that could block the effect of epinephrine which could be used to treat serious reactions, or they could be more sensitive to the cardiovascular side effect of epinephrine because of pre-existing cardiovascular disease.[19]

**(4) Use in Children**
Since dosage for the pediatric population is the same as for adults, the larger volumes of solution may produce excessive discomfort, the volume of the dose may need to be divided into more than one injection per visit in order to achieve the total dose required. A study done in children aged 4 to 17 showed no special problems with immunotherapy in this population.[20]

**(5) Use in Pregnancy [14,21]**
Animal reproduction studies have not been conducted with Hymenoptera Venom Products. It is also not known whether Hymenoptera Venom Products can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Hymenoptera Venom Products should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

On the basis of histamine's known ability to contract the uterine muscle, theoretically, a systemic reaction, whether occurring from insect sting or from venom skin testing or treatment dose, should be avoided. Therefore, the physician must carefully consider the benefit-to-risk ratio, to both patient and fetus, of continuing venom immunotherapy during pregnancy, or performing venom skin testing, and especially of initiating a venom immunotherapy program where there is a possibility that the patient may not be able to reach the recommended maintenance dose without significant risk of a systemic reaction.

**(6) Nursing Mothers**
There are no current studies on secretion of the allergenic extract components in human milk or effect on the nursing infant. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when allergenic extracts are administered to a nursing woman.

**(7) Drug Interactions**
Patients with cardiovascular diseases and/or pulmonary diseases such as symptomatic, unstable, steroid-dependent asthma, and/or those who are receiving cardiovascular drugs such as beta blockers, may be at higher risk for severe adverse reactions. These patients may also be more refractory to the normal allergy treatment regimen. Patients should be treated only if the benefit of treatment outweighs the risks.[1]

Patients on beta blockers may be more reactive to allergens given for testing or treatment and may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat allergic reactions.[2]

See WARNINGS section regarding concurrent treatment with ACE inhibitors.

Certain medications may lessen the skin test wheal and erythema responses elicited by allergens and histamine for varying time periods. Conventional antihistamines should be discontinued at least 5 days before skin testing. Long acting antihistamines (e.g., astemizole) should be discontinued for at least 3 weeks prior to skin testing.[22] Topical steroids should be discontinued at the skin test site for at least 2-3 weeks before skin testing.[22,23]

Tricyclic antidepressants such as doxepin should be withheld for at least 7 days before skin testing.[24] Topical local anesthetics may suppress the flare responses and should be avoided in skin test sites.[25]

When using other drugs in patients receiving allergenic extracts, always consult the product labelling of the other drugs to determine any possible interaction with use of allergenic extracts, and specifically with stinging insect (Hymenoptera) venom extracts.

## ADVERSE REACTIONS

Physicians administering Hymenoptera Venom testing or treatment materials should be experienced in the treatment of severe systemic reactions (See WARNINGS box at the beginning of this Product Monograph).

**(1) Local Reactions**
Some erythema, swelling or pruritis at the site of injection are common, the extent varying with the patient. Excessively large, painful or persistent local reactions can occur from skin tests or immunotherapy. Frequent application of cold, wet dressings to the area and/or the use of oral antihistamines will ameliorate the discomfort. Reactions usually subside in 24-36 hours. Large local reactions occurred in approximately 60% of the patients given immunotherapy in a clinical study. None of the local reactions required specific treatment; however, subsequent injections in many instances were held to the previous dose or a reduced dose. Some patients had repeated large local reactions that slowed the increase in the immunotherapy dose.[4]

See ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY and DOSAGE AND ADMINISTRATION Section.

A mild burning immediately after the injection is to be expected. This usually leaves in 10 - 20 seconds. See also WARNINGS and PRECAUTIONS regarding proper method and route of injection.

**(2) Systemic Reactions**
Most severe systemic reactions usually will begin within a 30-minute time period, but systemic reactions may occur at any time after skin tests or immunotherapy. Symptoms may range from mild to life-threatening anaphylaxis as described under INDICATIONS AND CLINICAL USE.

With careful attention to dosage and administration, severe systemic reactions occur infrequently, but it cannot be overemphasized that in sensitive individuals, any injection could result in anaphylactic shock. Therefore, it is imperative that physicians administering allergenic extracts understand and be prepared for the treatment of severe reactions. See ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY for clinical incidence of systemic reactions and course of action following these reactions.

**If a systemic or anaphylactic reaction does occur, inject 1:1000 epinephrine-hydrochloride intramuscularly or subcutaneously.**

EPINEPHRINE DOSAGE

ADULT: 0.3 to 0.5 mL should be injected. Repeat in 5 to 10 minutes if necessary.

PEDIATRIC: The usual initial dose is 0.01 mg (mL) per kg body weight or 0.3 mg (mL) per square meter of body surface area. Suggested dosage for infants to 2 years of age is 0.05 mL to 0.1 mL; for children 2 to 6 years, 0.15 mL; and children 6 to 12 years, 0.2 mL. Single pediatric doses should not exceed 0.3 mg (mL). Doses may be repeated as frequently as every 20 minutes, depending on the severity of the condition and the response of the patient.

After administration of epinephrine, profound shock or vasomotor collapse should be treated with intravenous fluids, and possibly vasoactive drugs. Airway patency should be insured. Oxygen should be given by mask. Intravenous antihistamines, inhaled bronchodilators, aminophylline and/or corticosteroids may be used if necessary after adequate epinephrine and circulatory support have been given.

Emergency resuscitation measures and personnel trained in their use must be available immediately in the event of a serious systemic or anaphylactic reaction not responsive to the above measures (Ref. J. Allergy and Clinical Immunology, 77[2]: p.271-273, 1986).

Rarely are all of the above measures necessary; the epinephrine usually produces prompt responses. However, the physician should be prepared in advance for all contingencies. Promptness in beginning emergency treatment measures is of utmost importance.

For recommendations regarding how to proceed with venom extract dose following systemic reactions, see WARNINGS, PRECAUTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION.

## SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

In sensitive individuals, any injection may result in anaphylactic shock; see Adverse Reaction section for treatment.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

**(1) General**
Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Reconstitute and dilute the freeze-dried venom as directed below. Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) must be used to reconstitute and dilute the venoms for skin testing and treatment.

**(2) Diagnosis**
Since the level of insect venom specific IgE may fall to low levels briefly after a reaction to a sting, patients should not be tested until 2 - 4 weeks after any sting.

Skin testing should be carried out with all five individual venoms, since many patients have multiple sensitivities.[4] Mixed Vespid venom protein should be used only for therapy - not for diagnosis.

Prick testing should be done **before** intradermal testing to determine appropriate concentration for intradermal testing. (See Intradermal Tests). Skin testing (prick and intradermal) provides information to assist in identifying those patients who are to be classified as extremely sensitive and who may not tolerate the Suggested Dose Schedule. See CAUTION below.

In **both** the prick and intradermal tests, a negative control test with diluent alone must be performed. A histamine positive control test is also recommended.

The flexor surface of the forearm is the usual location for skin testing. It is important that a separate sterile syringe and needle be used for each extract and each patient.

**Prick Tests:** Prick tests are accomplished by applying one drop of the 1 µg/mL venom protein solution to the forearm, and by pricking the skin through the surface of the drop with a sterile 27-gauge needle. The prick is superficial and should not draw blood.

Skin response should be assessed after approximately 15-20 minutes.

For prick tests, a positive reaction (reaction greater than diluent control) at the 1 µg/mL concentration indicates a high level of sensitivity to the test venom.

**Intradermal Tests:** Patients showing a positive reaction to the prick test at the 1 µg/mL concentration should begin intradermal tests at concentrations of not more than 0.0001 to 0.001 µg/mL. Patients with negative prick tests may begin intradermal tests at a concentration of 0.001 µg/mL.

A 1 mL tuberculin syringe with a short 27-gauge needle should be used to deliver a volume of 0.05 mL for intradermal testing. Introduce the needle into the superficial skin layers, bevel down, until the bevel is completely buried, then slowly inject a 0.05 mL aliquot of the venom dilution, making a small bleb.

Start intradermal tests with the most dilute solution. If after 20 minutes no skin reaction is obtained, continue the intradermal testing using ten-fold increments in the concentration until a reaction of 5-10 mm wheal and 11-20 mm erythema is obtained, or until a concentration of 1 µg/mL has been tested, whichever occurs first.

A patient should be considered sensitive to the test venom when a skin response of 5-10 mm wheal and 11-20 mm erythema (or greater) occurs at a concentration of 1 µg/mL or less, providing that this reaction is greater than that of the diluent control.[10]

**(3) Immunotherapy**
For proper method and route of injection, see WARNINGS, PRECAUTIONS and ADVERSE REACTIONS.

The most common site of injection is the lateral aspect of the upper arm.

Patients who have multiple venom sensitivities should be given each specific venom injection in a separate site. (Except, if the patient has sensitivities to Yellow Jacket, Yellow Hornet, and White-Faced Hornet venoms concurrently, s/he can be injected with Mixed Vespid venom protein, an equal mixture of these three vespid venoms). Note which venom preparation is injected at a specific site, so that dosage of that venom preparation can be adjusted if an excessive local reaction occurs. In patients receiving more than one venom, there is theoretically a greater risk of systemic reactions.

CAUTION: Sensitivity to venom differs from patient to patient. Thus, it is not possible to provide a dosage schedule suitable for all patients. The Suggested Dose Schedule shown below was used in clinical trials and should be suitable for a majority of patients.[4]

IN EXTREMELY SENSITIVE PATIENTS, however, an individualized dose schedule must be employed which will be dictated by the patient's sensitivity. This individualized schedule will probably include weaker dilutions and smaller increments between doses in progressing to the maintenance level (100 µg/venom, 300 µg/Mixed Vespid venom protein).

In identifying those patients to be classified as extremely sensitive, individuals, reacting with significant skin test (wheal greater than 5 mm and erythema greater than 20 mm) at intradermal skin test concentrations of 0.01 µg/mL or less, or those patients experiencing a systemic reaction to any venom skin test concentration, should be considered highly sensitive.

**Suggested Dose Schedule for a Single Venom:**

| Dose No. | *Volume of 1 µg/mL | Dose No. | Volume of 10 µg/mL | Dose No. | Volume of 100 µg/mL |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.05 mL | 5 | 0.05 mL | 9 | 0.05 mL |
| 2 | 0.10 mL | 6 | 0.10 mL | 10 | 0.10 mL |
| 3 | 0.20 mL | 7 | 0.20 mL | 11 | 0.20 mL |
| 4 | 0.40 mL | 8 | 0.40 mL | 12 | 0.40 mL |
| Mixed Vespid venom will contain three times the | | | | 13 | 0.60 mL |
| venom protein per mL shown in this table. | | | | 14 | 0.80 mL |
| *See preceding CAUTION SECTION. | | | | 15 | 1.00 mL |

In proceeding with the Suggested Dose Schedule, or modified schedules (for highly sensitive patients) it is recommended that injections be given at least once per week, as in the clinical studies. (See ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY and INDICATIONS AND CLINICAL USE). When building the dose, it is important that dose intervals not exceed one week since longer intervals may decrease the patient's tolerance of the extract.

Based on the clinical studies, it is suggested that if a systemic, extremely large local (10 cm or more in duration, or other severe local symptoms), or persistent and severe delayed local reaction occurs during the dose building phase, the dose at the next visit be held constant (or reduced, depending on judgment of the severity of the reaction) as was done at Study Center "A," which reported the least number of systemic reactions during the course of therapy.[4]

It must be considered important to achieve the 100 µg per venom maintenance dose (the maintenance dose for Mixed Vespid venom protein is 300 µg), since there are no data on effectiveness of maintenance levels below 100 µg per venom. Following the achievement of maintenance level (100 µg per venom), it is recommended that a second maintenance injection be given at a 1-week interval, and a third maintenance injection at a 2-week interval. Administer the next injection at a 3-weeks interval, and then monthly for ongoing maintenance.

See ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY and INDICATIONS AND CLINICAL USE for further information regarding clinical studies on which the above recommendations are based.

The optimum duration for immunotherapy is not known, so current recommendations are that maintenance injections be continued indefinitely, year round, particularly in patients experiencing life-threatening anaphylaxis after insect stings.

**Pediatric Use**
Since dosage for the pediatric population is the same as for adults, the larger volumes of solution may produce excessive discomfort, the volume of the dose may need to be divided into more than one injection per visit in order to achieve the total dose required.

**Geriatric Use**
The dose for elderly patients is the same as for adult patients under 65.[19] (See PRECAUTIONS).

## PHARMACEUTICAL INFORMATION

**(1) Composition**
The Hymenoptera Venom Products available are sterile freeze-dried venom of Honey Bee *(Apis mellifera)* and venom protein of Yellow Jacket *(Vespula sp.)* and Wasp *(Polistes sp.)*. Mixed Vespid venom protein (Yellow Jacket, Yellow Hornet and White-Faced Hornet) is also available.

Because of the difficulty in collecting all species of Yellow Jacket and Wasp, the venom raw materials for these two insects may vary in species composition from lot to lot. A listing of the exact species content for any particular lot of Yellow Jacket or Wasp venom protein may be obtained by calling Technical Services at Jubilant HollisterStier 509-489-5656.

The freeze-dried Hymenoptera Venom Products are supplied in vacuum-sealed 20 mL vials containing venom or venom protein with mannitol as an excipient. The venom products are to be reconstituted in Sterile Albumin Saline with Phenol which contains 0.9% NaCl, 0.4% phenol and 0.03% human serum albumin. The chart below lists the content of lyophilized venom protein and of reconstituted product (mannitol and venom protein concentrations). Trace amounts of sodium chloride, potassium chloride, acetic acid and beta-alanine, as well as the constituents of the reconstituting fluid, will also be present.

| | Vial Size | µg Venom Protein | Reconstitution | mg/mL Mannitol | Venom Protein Concentration |
|---|---|---|---|---|---|
| Single Venom | 20 mL | 1300 µg | 13.0 mL | 7.7 mg/mL | 100 µg/mL |
| Mixed Vespid | 20 mL | 3900 µg | 13.0 mL | 23.1 mg/mL | 300 µg/mL |

**(2) Stability and Storage Recommendations –** Store freeze-dried venom products at 2° - 8°C, and keep at this temperature range during office use. Do not use past expiry date on the label.

**(3) Reconstituted Solutions**
Reconstitute the single freeze-dried venom by adding 13.0 mL of diluent [Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%)] to the vial using a sterile syringe. Swirl or rock the container to dissolve the venom completely. DO NOT SHAKE, since shaking can cause foaming.

Store reconstituted venom product and venom dilutions at 2° - 8°C. See table below for expiration dates of reconstituted venoms, including dilutions. Record date of reconstitution and expiration date of reconstituted product in the space provided on the product label. Date of expiration after reconstitution must not exceed the Final Expiration Date indicated on the container label.

| Venom Concentration | Diluent | Recommended Expiration Date* |
|---|---|---|
| Reconstituted Solution | | |
| 100 µg/mL** | Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) | 12 months |
| 10 µg/mL | Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) | 1 month |
| 1 µg/mL | Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) | 1 month |
| 0.1 µg/mL | Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) | 14 days |
| less than 0.1 µg/mL | Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) | Prepare fresh daily |

*But not to exceed Final Expiration Date indicated on the container label.
** Mixed Vespid Venom Protein at full strength contains 300 µg venom protein/mL.

| Recommended Expiration Date* 100µg/mL Venom Concentration | |
|---|---|
| Venom | Albumin Saline with 0.4% Phenol |
| Honey Bee | 12 months |
| Wasp | 12 months |
| Yellow Jacket | 12 months |
| Mixed Vespid | 12 months |

*But not to exceed Final Expiration Date indicated on the container label.

**(4) Dilutions**
(See table below) Dilutions must be made in Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%). They should be made accurately and aseptically, using sterile solution, vials, syringes, etc. and thoroughly mixed by rocking or swirling. DO NOT SHAKE. Maintain stock solutions and dilutions constantly at 2° - 8°C; dilutions of less than 0.1 µg/mL should be freshly prepared for each use.

| Extract Volume | Extract Concentration | | Diluent Volume | | Diluent Concentration |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 part of | 100 µg/mL | + | 9 parts | = | 10 µg/mL |
| 1 part of | 10 µg/mL | + | 9 parts | = | 1 µg/mL |
| 1 part of | 1 µg/mL | + | 9 parts | = | 0.1 µg/mL |
| 1 part of | 0.1 µg/mL | + | 9 parts | = | 0.01 µg/mL |
| 1 part of | 0.01 µg/mL | + | 9 parts | = | 0.001 µg/mL |
| 1 part of | 0.001 µg/mL | + | 9 parts | = | 0.0001 µg/mL |

As an example of the preceding dilution table:

| Extract Volume | Extract Concentration | | Diluent Volume | | Diluent Concentration |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.2 mL of | 100 µg/mL | + | 1.8 mL | = | 10 µg/mL |
| 0.2 mL of | 10 µg/mL | + | 1.8 mL | = | 1 µg/mL |
| 0.2 mL of | 1 µg/mL | + | 1.8 mL | = | 0.1 µg/mL |
| 0.2 mL of | 0.1 µg/mL | + | 1.8 mL | = | 0.01 µg/mL |
| 0.2 mL of | 0.01 µg/mL | + | 1.8 mL | = | 0.001 µg/mL |
| 0.2 mL of | 0.001 µg/mL | + | 1.8 mL | = | 0.0001 µg/mL |

**NOTE: Mixed Vespid Venom Concentrations will be three times that shown above.**

A sterile tuberculin syringe, with a needle at least 5/8" long and graduated in 0.01 mL units, should be used to measure each dose from the prescribed dilution. A SEPARATE STERILE NEEDLE AND SYRINGE SHOULD BE USED FOR EACH PATIENT TO PREVENT TRANSMISSION OF HEPATITIS AND OTHER INFECTIOUS AGENTS FROM ONE PERSON TO ANOTHER.

Do not reinsert a needle which has been previously inserted into a venom vial, into a diluent or into a vial containing a different venom. Aseptic techniques should always be employed when administering skin tests and/or treatment injections.

## AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

Jubilant HollisterStier sterile freeze-dried Hymenoptera Venom Products are supplied in 20 mL vacuum-sealed vials containing 1300 micrograms (1300 µg) venom protein per vial for the single venoms, and 3900 micrograms (3900 µg) per vial for the Mixed Vespid venom protein product. Reconstituting fluid [Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%)] is available separately.

Space is provided on the container label to record the date (month, day, year) venom is reconstituted. Refer to dating periods shown under PHARMACEUTICAL INFORMATION. At the time of reconstitution, write the calculated reconstituted product expiration date (month, day, year) on the label in the space provided.

## PHARMACOLOGY

Please refer to ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY Section.

## TOXICOLOGY

Toxicology studies have been done on animals and on human subjects.

Animal studies, both acute and chronic, were done using mice. During the acute study, 4% of the mice died, apparently from causes unrelated to the use of the product. Except for some skin lesions, occurring randomly in both control and test animals and considered probably resulting from the thin skin of the mice and the large volume of the injections, there were no abnormalities seen during the course of the study nor at necropsy. In a one year chronic study using several groups of mice, there were deaths (15%) spread throughout control and test groups. Again as in the acute study, rough fur, fur loss, and skin lesions were common random occurrences. Histopathological observations at necropsy revealed scattered abnormalities (i.e. pulmonary adenomas, lymphoid infiltration in the lungs and kidneys), which were seen throughout all control and test groups, and were considered not to be a result of product use.

In human studies, patients were followed over a one-year period by blood analysis (hematology and clinical chemistry) and urinalysis. Scattered abnormalities occurred, which appeared to be random and unrelated to the venom product.

In summary, there was no increased toxicity seen with the use of the product.

No reproductive or teratology studies were done.

## REFERENCES

1. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). J Allergy Clin Immunol 1987. 79 (4): 660-667.
2. Jacobs RL, Rake GW Jr, et. al. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockage. J Allergy and Clin Immunol 1981. 68 (2): 125-127.
3. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. New Eng J Med 1978. 299:157-161.
4. Summary of data from BB-IND 1292 clinical studies 1978-79 on Hollister-Stier products.
5. Amodio F, Markley L, Valentine MD, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Maintenance immunotherapy for hymenoptera sensitivity. J Allergy Clin Immunol 1978. 61 (3): 134.
6. Kern F, Sobotka AK, Valentine MD, Benton AW, Lichtenstein LM. Allergy to insect sting. J Allergy Clin Immunol 1976. 57(6): 554-559.
7. Claude C, Shulman S, Arbesman CE. The allergic response to stinging insects. J Allergy 1965. 36 (1): 12-22.
8. Reisman RE. Allergy Principles and Practice. Middleton E, Reed CE, and Ellis EF, ed.; C.V. Mosby Co. 1978.
9. Sobotka AK, Adkinson NF Jr, Valentine MD, Lichtenstein LM. Allergy to insect stings IV. Diagnosis by R.A.S.T. J Immunol 1978. 121 (6): 2477-2484.
10. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with hymenoptera venoms. Annals Int Med 1976. 85:56-59.
11. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. Inhibitors of angiotensin II: potential hazards for patients at risk for anaphylaxis. Editorial. 78: 527-529, June 1997.
12. Pharm. Ind. (Germany). Anaphylactoid reactions in patients treated with ACE inhibitor treatment in combination with desensitization treatment or after insect bites. 56(9): IX226-227, 1994
13. Tunon-De-Lara, J.M., et al. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. The Lancet (United Kingdom). 340(8824): 908, Oct. 10, 1992.
14. Weinstein AM, Dubin WK, Podleski SL et al. Asthma and pregnancy. JAMA 1979. 124(11): 1161-1165.
15. Reid MJ, Lockey RF, Turkletaub PC, Platts-Mills TAE. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1993. 92: 6-15.
16. Reid MJ, Gurka G. Deaths associated with skin testing and immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1996. 97 Part 3: 231, Abs 195.
17. Thompson RA, et al. Report of a WHO/IUIS working group. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). Allergy 1989. 44: 369-379.
18. Malling MJ, Week B, et al. The European Acad Allergol and Clin Immunol Position Papers. Allergy, 48 (suppl 14): 9-82, 1993.
19. Peebles RS Jr, Bochner B, Zeitz HJ, ed. Anaphylaxis in the elderly. Immunology and Allergy Clinics of North America. 13 (3): 627-646, 1993.
20. Graft D, Schuberth K, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich K, Niv Y, Lichtenstein L, Valentine M. Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. J Allergy Clin Immunol 1987. 80 (2): 162-169.
21. DuBuske LM, Ling CJ, Sheffer AL. Special problems regarding allergen immunotherapy. Immun Allergy Clin North Am (USA). 12(1): 145-175, 1992.
22. Pipkorn U. Pharmacological influence of anti-allergic medication on *In Vivo* allergen testing. Allergy. 43: 81-86, 1988.
23. Andersson M, Pipkorn U. Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids. J Allergy Clinical Immunology. 79 (2): 345-349, 1987.
24. Rao KS, et al. Duration of suppressive effect of tricyclic anti-depressants on histamine induced wheal and flare reactions on human skin. J Allergy Clinical Immunology. 82: 752-757, 1988.
25. Pipkorn U, Andersson M. Topical dermal anesthesia inhibits the flare but not the wheal response to allergen and histamine in the skin prick test. Clinical Allergy. 17: 307-311, 1987.

## LIMITED WARRANTY

A number of factors beyond our control could reduce the efficacy of this product or even result in an ill effect following its use. These include improper storage and handling of the product after it leaves our hands, diagnosis, dosage, method of administration, and biological differences in individual patients. Because of these factors, it is important that this product be stored properly and that the directions be followed carefully during use.

No warranty, express or implied, including any warranty of merchantability or fitness is made. Representatives of the Company are not authorized to vary the terms or the contents of the printed labelling, including the package insert for this product, except by printed notice from the Company's headquarters. The prescriber and user of this product must accept the terms hereof.

Manufactured by:
Jubilant HollisterStier LLC
Spokane, Washington 99207 USA

Distributed in Canada by:
Omega Laboratories
Montréal (Québec)
H3M 3E4 Canada

360500-C04

# MONOGRAPHIE
# VENINS D' HYMÉNOPTÈRES
## Multidose 13 mL

**COMPOSITION**

1. *Venin d'abeille (Apis mellifera)* stérile et lyophilisé.
2. *Protéines de venin de guêpe jaune (Vespula sp.)* stériles et lyophilisées.
3. *Protéines de venin de guêpe (Polistes sp.)* stériles et lyophilisées.

(1300 µg de venom per flacon)
100 µg/mL après reconstitution avec 13 mL de diluent

**Pour tests intradermiques, tests de la piqûre épidermique ou injections sous-cutanées**
**Diagnostic et immunothérapie**

4. *Mélange de protéines de venins de vespidés* stériles et lyophilisées
(1300 µg de chacune des protéines de venins de guêpe jaune, de frelon jaune et de frelon à tête blanche, soit 3900 µg par flacon)
300 µg/mL après reconstitution avec 13 mL de diluent

**Pour injections sous-cutanées**
**Immunothérapie**

HollisterStier

Fabricant :
Jubilant HollisterStier LLC
Spokane, Washington 99207 É.-U.
Fév 2011

Distributeur canadien :
Omega Laboratories
Montréal (Québec)
H3M 3E4 Canada

**MISES EN GARDE**

Cet extrait ne doit être administré que par des médecins ayant l'expérience de l'administration d'injections de doses élevées d'allergènes, ou sous la direction d'un allergologue.

Les extraits de venins d'hyménoptères peuvent provoquer une réaction générale grave quoique rarement fatale[1]. Du personnel apte à intervenir et le matériel nécessaire doivent donc être disponibles au moment de l'administration. Les patients doivent connaître les symptômes des réactions indésirables, demeurer au cabinet pendant 30 minutes après un test cutané ou un traitement et communiquer avec leur médecin si des symptômes surviennent.

Tous les patients doivent avoir un nécessaire de traitement d'urgence de l'anaphylaxie contenant de l'adrénaline et savoir s'en servir pour contrer les réactions générales se produisant parfois après des tests ou un traitement.

Les patients souffrant d'une maladie cardio-vasculaire ou d'une maladie pulmonaire comme l'asthme instable symptomatique corticodépendant, ou prenant des médicaments à visée cardio-vasculaire comme les bêta-bloquants, peuvent être particulièrement exposés aux réactions indésirables graves. Ils peuvent également résister au traitement de désensibilisation normal. Ne traiter ces patients que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques[1].

LES PATIENTS PRENANT UN BÊTA-BLOQUANT NON SÉLECTIF PEUVENT PRÉSENTER UNE RÉACTION PLUS MARQUÉE AUX ALLERGÈNES ADMINISTRÉS À DES FINS DIAGNOSTIQUES OU THÉRAPEUTIQUES ET NE PAS RÉAGIR AUX DOSES HABITUELLES D'ADRÉNALINE ADMINISTRÉES POUR MAÎTRISER LES RÉACTIONS ALLERGIQUES[2].

L'immunothérapie de l'allergie aux piqûres d'insectes doit être administrée aux patients qui ont présenté des réactions générales importantes (description détaillée des symptômes aux rubriques INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES) à la suite de piqûres d'insectes et chez lesquels une hypersensibilité aux venins a été établie par un test cutané. Le test cutané est la seule méthode approuvée pour diagnostiquer l'allergie aux piqûres d'insectes en vue de l'immunisation.

Cet extrait ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Pour plus de détails, consulter les rubriques CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, RÉACTIONS INDÉSIRABLES et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE ci-dessous.

## ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

**Diagnostic**

L'injection intradermique de solutions diluées de venins d'insectes piqueurs produit une boule d'œdème et un érythème chez les patients présentant une hypersensibilité immédiate de type 1 (médiée par les IgE) marquée aux piqûres de ces insectes.

**Traitement**

On a montré que des injections répétées de doses croissantes d'extraits de venins d'insectes réduisent l'intensité des symptômes allergiques survenant après des piqûres d'insectes[3,4].

Le mécanisme de l'hyposensibilisation n'est pas encore bien compris. Des anticorps IgG (anticorps bloquants) apparaissent dans le sérum des patients après l'injection d'un venin. Il ne semble pas y avoir de lien direct entre le taux d'anticorps bloquants (soit le rapport entre les anticorps bloquants et les anticorps IgE dirigés contre les mêmes antigènes de venin) et le degré d'hyposensibilisation conféré par le traitement. Cependant, chez des patients ne présentant pas de symptômes après une piqûre, des taux importants de l'anticorps bloquant spécifique ont été retrouvés[3,4].

Après une première période d'immunothérapie par des antigènes de venins spécifiques, les taux d'anticorps IgE peuvent s'élever[4]. Toutefois, selon des études effectuées avec d'autres préparations de venins, ces taux diminuent après un certain temps[5]. Une fois la dose d'entretien atteinte, on a montré que les symptômes consécutifs à une piqûre s'atténuaient considérablement[3,4].

On ne sait pas si l'anticorps allergisant peut être éliminé ou si le patient peut être complètement guéri et on ignore quelle doit être la durée de l'immunothérapie.

Il est possible que l'injection d'un venin entraîne la sensibilisation à d'autres venins. Au cours d'une étude clinique[4], on a observé que certains patients recevant un ou plusieurs venins présentaient une élévation initiale des IgE dirigées contre un ou plusieurs autres venins (contre lesquels ils n'étaient pas traités). On ne sait pas pour le moment si cette élévation des IgE est causée par une réaction croisée entre les venins[6] ou si elle est due à la présence de certaines parties du corps de l'insecte dans les préparations de venins[7].

Il est important qu'une dose d'entretien de 100 µg par venin soit atteinte (la dose d'entretien est de 300 µg pour le mélange de protéines de venins de vespidés), car l' efficacité de doses d'entretien inférieures à 100 µg n'a pas été établie. Au cours d'une étude clinique portant sur des venins[4], 97 % des patients recevant la dose d'entretien (100 µg par venin) n'ont présenté aucune réaction générale par suite d'une piqûre d'insecte[4]. Chez les autres (3 %), la réaction a été moins intense qu'avant le traitement.

Au cours de l'étude clinique, les injections ont été données (selon le schéma posologique conseillé figurant à la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) une fois par semaine dans un centre et au moins deux fois par semaine dans un autre. La dose d'entretien (100 µg par venin) a en général été atteinte de 2,5 à 3,5 mois après le début du traitement[4]. On ne sait pas si le délai d'atteinte de la dose d'entretien influe sur l'efficacité du traitement. Des réactions locales étendues sont survenues chez environ 60 % des patients recevant une immunothérapie. Au cours de l'étude clinique, un tiers des patients traités ont présenté une réaction générale quelconque, souvent à plusieurs reprises[4]. Un seul patient a présenté une réaction générale après la première injection. Chez les autres patients, les réactions générales sont survenues à divers moments pendant l'immunothérapie. Certaines d'entre elles, peut-être attribuables à l'appréhension du patient, n'ont pas exigé de traitement. Environ un quart des patients présentant des réactions générales ont reçu un traitement spécifique quelconque (adrénaline, théophylline ou métaprotérénol), dans certains cas à plusieurs reprises[4].

Pour déterminer s'il convient de passer d'une dose à l'autre conformément au schéma posologique conseillé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), il faut tenir compte des résultats obtenus au cours de l'étude clinique[4]. Au centre de recherche «A», où l'incidence des réactions générales a été la plus faible durant la période précédant le traitement d'entretien, la dose est dans la plupart des cas demeurée constante lorsque des réactions locales marquées se sont produites. Dans ce centre, en présence de réactions générales, la dose est restée la même dans environ 80 % des cas. Les injections thérapeutiques ont en général été administrées une fois par semaine dans ce centre et, si le patient avait manqué un rendez-vous, la dose administrée était souvent la même que la précédente (selon les réactions antérieures du patient). Chez les patients traités dans ce centre, la dose d'entretien a été atteinte en moyenne après 17 à 19 séances.

Au centre «B», où l'incidence des réactions générales a été plus élevée, on s'est davantage conformé au schéma posologique conseillé. La dose a été réduite ou est restée la même chez moins de 10 % des patients ayant présenté une réaction locale marquée. En présence de réactions générales, la dose a été réduite ou est restée la même dans environ 20 % des cas. Dans ce centre, les injections ont été administrées plus d'une fois par semaine au départ, quand les circonstances et la sensibilité des patients le permettaient. Chez les patients traités dans ce centre, la dose d'entretien a été atteinte en moyenne après 14 séances.

Une fois la dose d'entretien atteinte (100 µg par venin), environ 80 % des patients ont reçu une deuxième injection une semaine plus tard. La troisième injection du traitement d'entretien a en général (dans environ 60 % des cas) été donnée deux semaines plus tard et la suivante, en général moins de trois semaines plus tard. Les patients ont ensuite reçu une injection environ une fois par mois de façon régulière[4].

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les extraits reconstitués contenant un seul venin doivent être administrés par voie sous-cutanée pour l'immunothérapie et percutanée pour le diagnostic. Le mélange de protéines de venins de vespidés n'est destiné qu'à l'immunothérapie : pour le diagnostic, les extraits contenant un seul venin doivent être employés.

Les piqûres d'insectes peuvent produire une vaste gamme de symptômes allergiques chez les personnes sensibles. La réaction initiale normale à une piqûre est une sensation de brûlure ou une douleur cuisante qui peut être intense et durer de plusieurs minutes à une heure, voire plus longtemps. Généralement, une enflure apparaît immédiatement après la piqûre et dure plusieurs jours. L'intensité de la douleur et l'importance de l'enflure dépendent en grande partie du site de la piqûre. Les piqûres aux doigts ou aux pieds sont très douloureuses mais entraînent peu d'enflure, tandis que les piqûres sur la tête ou au visage produisent une enflure importante mais une douleur d'intensité variable.

Des réactions locales rapides et plus importantes que les réactions locales normales, en particulier si l'enflure s'étend entre deux articulations voisines des doigts ou des orteils, peuvent dénoter une hypersensibilité. Des symptômes généraux surviennent rapidement après la piqûre, souvent en quelques secondes ou quelques minutes. Les symptômes possibles sont bouffées congestives, démangeaisons, rougeurs, œdème cutané diffus, boules d'œdème, crampes abdominales, nausées, vomissements, incontinence urinaire ou anale, lipothymie, vue brouillée ou perte de la vue, évanouissements, convulsions, arrêt respiratoire ou cardiaque et mort. Les réactions tardives possibles sont fièvre, douleurs, malaises, œdème des articulations, urticaire ou autres signes d'atteintes vasculaires typiques de la maladie sérique, une réaction de type III. Des réactions tardives de type IV typiques peuvent aussi survenir[8].

D'autres types de réactions graves à des piqûres d'insectes ont été signalés dans quelques cas[8]. Ces réactions comprennent maladie sérique, anomalies hématologiques et troubles neurologiques se manifestant quelque temps après la piqûre et non liés à des réactions anaphylactoïdes. L'immunothérapie par les venins d'insectes ne convient pas aux patients présentant de telles réactions.

**Diagnostic**

Les tests cutanés effectués avec les venins d'insectes sont utiles pour déceler les anticorps IgE responsables des symptômes du patient[3]. Puisque le patient connaît rarement l'espèce de l'insecte qui l'a piqué, les tests cutanés permettent de déterminer quel insecte est en cause. Les dilutions de ces venins sont utiles pour juger de la sensibilité du patient et déterminer si un traitement s'impose[9].

On ne sait pas de façon certaine quelles concentrations de venin (en microgrammes) provoquant un test positif dénotent une sensibilité clinique. Toutefois, chez des patients qui avaient déjà présenté des réactions (d'un des trois types : urticaire généralisé ou œdème de Quincke, respiration difficile en raison d'un œdème laryngé ou d'un bronchospasme et collapsus vasculaire accompagné ou non d'une perte de conscience) à une piqûre et chez qui l'injection intradermique d'environ 1 µg/mL avait produit une réaction positive, le risque qu'une nouvelle piqûre par le même insecte produise une réaction était de 60 %. Chez ces patients, une immunothérapie s'impose[3].

Au cours d'une étude antérieure, chez les patients qui avaient présenté des réactions d'un des trois types ci-dessus mais chez qui l'injection intradermique du venin n'avait pas produit une réaction positive, on a considéré que la sensibilité n'atteignait pas les niveaux cliniques et aucun traitement n'a été administré[3]. Nous ne pouvons recommander le traitement dans ces conditions.

Une autre étude[10] a mis en évidence des réactions faussement positives quand les tests cutanés étaient effectués avec des concentrations de venin de 10 et 100 µg/mL. Le test cutané peut donc produire une réaction aspécifique, peut-être en raison de l'effet pharmacologique de concentrations supérieures du venin.

Pour le moment, le mieux qu'on puisse faire est de recommander le traitement des patients ayant présenté des réactions significatives (des trois types décrits ci-dessus) à une piqûre d'insecte et chez qui le test cutané effectué avec 1 µg/mL ou moins de venin produit une réaction positive. On ne peut toutefois recommander le traitement d'un patient ayant les antécédents ci-dessus, mais chez qui l'injection intradermique de 1 µg/mL de venin ne produit aucune réaction. À ce jour, aucune donnée ne permet de déterminer si une réaction positive à une concentration plus élevée, de 2 à 10 µg/mL, par exemple, indique que le patient risque de réagir à une piqûre d'insecte. Comme on ne sait pas si les patients sensibles aux piqûres et qui perdent par la suite leurs anticorps IgE anti-venin peuvent redevenir sensibles par suite d'autres piqûres, on conseille de refaire le test cutané chez ces patients après une piqûre[3]. Toutefois, comme les taux d'IgE spécifiques du venin peuvent chuter immédiatement après une piqûre, il faut laisser passer 2 à 4 semaines avant de refaire le test.

**Traitement**

L'immunothérapie est indiquée quand on détermine qu'un patient est sensible (voir Diagnostic ci-dessus). Elle consiste à injecter des dilutions toujours plus fortes du ou des venins en cause et a pour but d'atténuer les symptômes produits par les piqûres.

Des doses croissantes de venin sont administrées par intervalles, selon la tolérance du patient, jusqu'à ce que la dose d'entretien (la dose recommandée est de 100 µg par venin et de 300 µg pour le mélange de protéines de venins de vespidés) soit atteinte.

Comme la sensibilité aux venins varie d'un patient à l'autre, il est impossible d'établir un schéma posologique qui convienne à tous. Le schéma posologique donné à la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION est celui utilisé au cours des études cliniques sur notre produit et qui convenait dans la majorité des cas.

Chez les patients très sensibles, le médecin peut devoir modifier le schéma posologique figurant à la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION en fonction de la sensibilité du patient et de sa tolérance aux injections. Il peut être nécessaire de réduire la dose initiale et d'accroître plus lentement les doses.

## CONTRE-INDICATIONS

**On ne connaît pas** de contre-indication absolue à l'immunothérapie par les venins d'hyménoptères. Consulter les rubriques PRÉCAUTIONS et MISES EN GARDE.

Le traitement par les venins n'est pas recommandé chez les patients qui ne présentent aucune réaction à l'injection intradermique de 1 µg/mL de venins particuliers.

Il faut éviter les injections, y compris celles administrées aux fins de l'immunothérapie, chez les patients qui saignent facilement.

Comme on soupçonne que l'immunisation courante aggrave les affections auto-immunes, il faut administrer l'immunothérapie avec prudence aux patients présentant d'autres affections immunologiques et seulement si le risque posé par les piqûres d'insectes est plus grand que le risque d'aggravation du trouble sous-jacent.

## MISES EN GARDE

Voir les mises en garde figurant dans l'encadré au début de la présente monographie. Voir aussi la rubrique PRÉCAUTIONS.

Il faut cesser temporairement d'administrer un extrait de venin ou en réduire la dose si l'une des situations suivantes survient : 1) symptômes graves de rhinite et/ou d'asthme; 2) infection ou grippe accompagnée de fièvre; 3) toute réaction locale très étendue ou réaction générale aux stades initiaux de l'immunothérapie ou pendant le traitement d'entretien; et/ou 4) piqûre d'insecte avant une injection prévue. Ne pas injecter d'extrait de venin en présence de symptômes attribuables à une piqûre d'insecte ni le jour où le patient a été piqué par un insecte pour éviter d'exposer le patient à une quantité d'allergènes qui dépasse son seuil de tolérance.

NE JAMAIS INJECTER LE CONCENTRÉ AVANT D'AVOIR DÉTERMINÉ LA TOLÉRANCE DU PATIENT. POUR LES TESTS CUTANÉS ET L'IMMUNOTHÉRAPIE, DILUER LES EXTRAITS CONCENTRÉS DANS UNE SOLUTION SALINE ALBUMINEUSE STÉRILE AVEC PHÉNOL (0,4 %).

LES INJECTIONS NE DOIVENT JAMAIS ÊTRE ADMINISTRÉES PAR VOIE INTRAVEINEUSE. On recommande d'administrer les injections par voie sous-cutanée. Administrées par voie intracutanée ou intramusculaire, les injections peuvent produire des réactions locales importantes ou être extrêmement douloureuses. APRÈS AVOIR PERFORÉ LA PEAU AVEC L'AIGUILLE ET AVANT D'INJECTER LE VENIN, TOUJOURS TIRER LÉGÈREMENT SUR LE PISTON. SI DU SANG EST ASPIRÉ DANS LA SERINGUE, REMPLACER L'AIGUILLE ET CHOISIR UN AUTRE POINT D'INJECTION.

Chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux venins d'insectes et qui prennent un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), le traitement de désensibilisation est plus susceptible de causer des réactions anaphylactiques menaçant le pronostic vital[11]. Les patients qui ne présentent pas d'hypersensibilité aux venins d'insectes et qui prennent un inhibiteur de l'ECA peuvent aussi présenter de telles réactions s'ils sont piqués par des insectes comme les abeilles ou les guêpes[12].

Chez deux patients qui prenaient un inhibiteur de l'ECA, un traitement de désensibilisation par un venin d'hyménoptère a causé des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital. Chez ces patients, ces réactions ne sont pas survenues quand on a temporairement interrompu le traitement par l'inhibiteur de l'ECA, mais elles sont réapparues quand le venin a par inadvertance été administré de nouveau pendant la prise d'un inhibiteur de l'ECA[13].

PASSAGE À UN LOT DIFFERENT D'EXTRAIT DE VENIN OU À UNE SOLUTION VENANT D'ÊTRE RECONSTITUÉE : Avec le temps, tous les extraits perdent de leur activité. Un extrait qui vient d'être reconstitué peut ainsi avoir use activité beaucoup plus grande qu'un extrait reconstitué depuis longtemps. La première dose du nouvel extrait ne doit pas dépasser la moitié de la dernière dose.

EXTRAIT DE VENIN PRÉCÉDENT PROVENANT D'UN AUTRE FABRICANT : Comme les procédés de fabrication et les produits de départ diffèrent d'un fabricant à l'autre, on ne peut être certain que les extraits de divers fabricants sont interchangeables. Par conséquent, la dose initiale de l'extrait de venin doit être beaucoup moindre que celle de l'extrait administré précédemment, même si la composition et la dilution des extraits sont les mêmes. **En général, il suffit de réduire la dose de moitié, mais il faut évaluer chaque situation en tenant compte, entre autres facteurs, des antécédents de sensibilité du patient et de sa tolérance aux injections précédentes. Si le patient tolère la dose réduite de moitié, la dose suivante peut être doublée. Si la dose a été réduite de plus de la moitié, la dose suivante doit être déterminée par un allergologue, selon le cas. Pendant la période où la dose est ramenée au palier antérieur, l'intervalle entre les injections ne doit pas dépasser une semaine. Voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**

LONG DÉLAI ENTRE LES INJECTIONS : Le patient peut perdre sa tolérance à l'allergène si les injections sont trop espacées. La durée de la tolérance varie d'un patient à l'autre. En général, plus l'intervalle entre les injections est long, plus la dose doit être réduite par rapport à l'injection précédente. Si la dernière injection remonte à plus de quatre semaines, il faut effectuer un test cutané pour déterminer la dose initiale. Voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

EXTRAIT PRÉCÉDENT PÉRIMÉ : La date de péremption inscrite sur l'étiquette est celle jusqu'à laquelle l'extrait est actif s'il est conservé au réfrigérateur (entre 2° - 8 °C). Avec le temps, même si les conditions de rangement sont idéales, l'extrait perd de son activité. C'est pourquoi les extraits ne doivent pas être utilisés après la date de péremption. Si un patient recevait des injections d'un extrait périmé, il peut présenter des réactions locales ou générales excessives lorsqu'on injecte un nouvel extrait, qui peut être plus puissant que le précédent. En général, plus l'extrait précédent était périmé depuis longtemps, plus la dose du nouvel extrait doit être réduite.

On peut prévenir la plupart des réactions générales en choisissant bien la dose et en faisant preuve de prudence au moment de l'injection. Il faut toutefois se rappeler que les extraits allergéniques sont extrêmement puissants chez les personnes sensibles et qu'ils peuvent entraîner des réactions d'intensité variable, les réactions anaphylactiques pouvant être bénignes ou menacer le pronostic vital, voire entraîner la mort (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les patients doivent être avertis de la possibilité de ces réactions et il faut leur présenter les précautions et mises en garde avant le début de l'immunothérapie. Voir la rubrique PRÉCAUTIONS ci-dessous. Les réactions générales graves doivent être traitées selon les directives de la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES ci-dessous.

## PRÉCAUTIONS

**(1) Généralités**

La présence de signes et symptômes d'asthme après l'injection d'un extrait allergénique semble indiquer des réactions graves[1,14-18]. Une évaluation de l'obstruction des voies aériennes par la mesure du débit de pointe ou par une autre méthode peut être utile pour déterminer s'il convient d'administrer des injections d'extraits allergéniques.

Ne pas injecter le concentré avant d'avoir déterminé la tolérance du patient.

Le diluant doit être aspiré dans le flacon scellé quand l'aiguille de la seringue perfore le bouchon du flacon pendant la reconstitution. Sinon, il se peut que de l'air ait pénétré dans le flacon. Le cas échéant, le flacon doit être retourné au fabricant.

Les dilutions doivent être préparées de façon aseptique, c'est-à-dire que la solution, le flacon, la seringue et le reste du matériel doivent être stériles.

Pour éviter toute contamination, ne pas insérer la même aiguille dans deux flacons contenant un extrait ni dans le flacon contenant un extrait puis dans celui contenant le diluant.

Pour mesurer chaque dose de la dilution appropriée, utiliser une seringue à tuberculine portant des graduations de 0,01 mL et une aiguille mesurant au moins 5/8 de pouce. Toujours effectuer les injections de façon aseptique.

**(2) Carcinogenèse, mutagenèse et altération de la fertilité**

Aucune expérimentation animale prolongée n'a été menée pour déterminer si les extraits allergéniques avaient un pouvoir carcinogène ou mutagène ou s'ils altéraient la fertilité.

**(3) Personnes âgées**

Les réactions à l'immunothérapie sont les mêmes chez les personnes âgées que chez les autres patients. Elles sont toutefois plus susceptibles de prendre des médicaments qui pourraient inhiber l'effet de l'adrénaline pouvant être administrée pour contrer les réactions graves, et pourraient aussi être plus sensibles aux effets secondaires de type cardio-vasculaire de l'adrénaline en raison d'une maladie cardio-vasculaire préexistante[19].

**(4) Enfants**

Comme la posologie est la même chez les enfants que chez les adultes, une grande quantité de solution peut produire une gêne extrême chez les enfants. Il est donc possible que la dose totale nécessaire doive être partagée en au moins deux injections au cours d'une même séance. Une étude portant sur des enfants de 4 à 17 ans a révélé que l'immunothérapie par des venins ne posait aucun problème particulier chez eux[20].

**(5) Grossesse[14,21]**

Grossesse, catégorie C. Aucune étude sur les effets des venins d'hyménoptères sur la reproduction animale n'a été menée. On ne sait pas si les venins d'hyménoptères peuvent porter atteinte au fœtus ou entraver la reproduction. Les venins d'hyménoptères ne doivent être administrés pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Comme on sait que l'histamine contracte le muscle utérin, il faut en théorie éviter les réactions générales causées par une piqûre d'insecte ou par l'administration d'un venin pour un test cutané ou un traitement. Le médecin doit donc soupeser avec soins les avantages et les risques, tant pour la patiente que pour le fœtus, avant de poursuivre l'immunothérapie par des venins ou de faire des tests cutanés avec des venins pendant la grossesse et, surtout, avant d'amorcer une immunothérapie par des venins puisqu'il est possible que la dose d'entretien recommandée ne puisse être atteinte sans exposer la patiente à un grand risque de réaction générale.

**(6) Allaitement**

Il n'y a pas d'étude récente sur le passage des composants des extraits allergéniques dans le lait maternel ni sur leurs effets sur le nourrisson. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, les extraits allergéniques doivent être administrés avec prudence pendant l'allaitement.

**(7) Interactions médicamenteuses**

Les patients souffrant d'une maladie cardio-vasculaire ou d'une maladie pulmonaire comme l'asthme instable symptomatique corticodépendant, ou prenant des médicaments à visée cardio-vasculaire comme les bêta-bloquants, peuvent être particulièrement exposés aux réactions indésirables graves. Ils peuvent également résister au traitement de désensibilisation normal. Ne traiter ces patients que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques[1].

Les patients prenant un bêta-bloquant[2] peuvent présenter une réaction plus marquée aux allergènes administrés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques et ne pas réagir aux doses habituelles d'adrénaline administrées pour maîtriser les réactions allergiques.

La rubrique MISES EN GARDE donne des renseignements sur le traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA.

Certains médicaments peuvent réduire pendant des délais variables l'importance de la boule d'œdème et de l'érythème provoqués par les allergènes et l'histamine au cours d'un test cutané. La prise d'antihistaminiques classiques doit être interrompue au moins 5 jours avant le test cutané. La prise d'antihistaminiques à action prolongée (p. ex., l'astémizole) doit être interrompue au moins 3 semaines avant le test cutané[22]. Aucun stéroïde topique ne doit être appliqué pendant au moins 2 ou 3 semaines à l'endroit où le test cutané doit être effectué[22,23].

Le patient ne doit pas prendre d'antidépresseurs tricycliques comme la doxépine pendant au moins 7 jours avant le test cutané[24]. Les anesthésiques topiques peuvent atténuer l'érythème et ne doivent pas être appliqués là où le test cutané doit être pratiqué[25].

Avant d'administrer d'autres médicaments à des patients recevant des extraits allergéniques, toujours consulter la monographie de ces médicaments pour déterminer s'ils ont des interactions avec les extraits allergéniques et, en particulier, avec les extraits de venins d'insectes piqueurs (hyménoptères).

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les médecins qui administrent des venins d'hyménoptères à des fins diagnostiques ou thérapeutiques doivent savoir comment contrer les réactions générales graves (voir l'encadré intitulé MISES EN GARDE au début de la présente monographie).

**(1) Réactions locales**

Érythème, œdème ou prurit au point d'injection sont courants et leur importance varie d'un patient à l'autre. Les tests cutanés ou l'immunothérapie peuvent produire des réactions locales extrêmement étendues, douloureuses ou persistantes. L'application fréquente de compresses froides et/ou la prise d'un antihistaminique par voie orale atténue la douleur. Les réactions disparaissent en général en 24 à 36 heures. Des réactions locales étendues sont survenues chez environ 60 % des patients recevant une immunothérapie au cours d'une étude clinique. Aucune de ces réactions n'a exigé de traitement particulier, mais dans de nombreux cas, la dose de l'injection suivante n'a pas été augmentée ou a été réduite. Certains patients ont présenté des réactions locales étendues à plusieurs reprises et la dose des injections a été augmentée plus lentement[4].

Voir les rubriques ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Une légère sensation de brûlure est normale immédiatement après l'injection. Elle disparaît habituellement en 10 à 20 secondes. La voie et la méthode d'administration sont données aux rubriques MISES ET GARDE et PRÉCAUTIONS.

**(2) Réactions générales**

La plupart des réactions générales graves surviennent dans un délai de 30 minutes, mais des réactions générales peuvent se produire en tout temps après les tests cutanés ou les injections de l'immunothérapie. Les réactions anaphylactiques peuvent être bénignes ou menacer le pronostic vital (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Lorsque la détermination de la dose et l'administration sont faites avec soin, les réactions générales graves sont peu fréquentes. On ne peut toutefois trop insister sur le fait que chez les personnes sensibles, toute injection peut entraîner un choc anaphylactique. Par conséquent, il est impératif que le médecin qui utilise des extraits allergéniques comprenne bien le traitement des réactions graves et soit toujours prêt à l'administrer. L'incidence clinique des réactions générales et les mesures à prendre quand ces réactions surviennent sont présentées à la rubrique ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

**En cas de réaction générale ou anaphylactique, administrer par voie intramusculaire ou sous-cutanée du chlorhydrate d'adrénaline à 1:1000.**

DOSE D'ADRÉNALINE

ADULTES : Injecter de 0,3 à 0,5 mL. Au besoin, répéter l'injection 5 à 10 minutes plus tard.

ENFANTS : La dose initiale usuelle est de 0,01 mg (mL) par kilogramme de poids corporel ou de 0,3 mg (mL) par mètre carré de surface corporelle. Chez les enfants de moins de 2 ans, la dose recommandée est de 0,05 à 0,1 mL; chez les enfants de 2 à 6 ans, elle est de 0,15 mL et chez les enfants de 6 à 12 ans, de 0,2 mL. La dose unitaire maximale chez les enfants ne doit pas dépasser 0,3 mg (mL). On peut répéter l'injection toutes les 20 minutes à peine, selon la gravité de l'état et la réponse du patient.

Si un choc profond ou un collapsus cardio-vasculaire surviennent une fois l'adrénaline administrée, il faut administrer un soluté intraveineux, voire un médicament vasoactif. Il faut également assurer la perméabilité des voies respiratoires. L'oxygène doit être administré au moyen d'un masque. Après avoir administré une quantité suffisante d'adrénaline et assuré le maintien de la circulation, on peut au besoin administrer un antihistaminique par voie intraveineuse, un bronchodilatateur en aérosol, de l'aminophylline et/ou un corticostéroïde.

On doit pouvoir sans tarder faire appel à du personnel capable de pratiquer la réanimation pour le cas où les mesures ci-dessus ne suffiraient pas à maîtriser une réaction générale ou anaphylactique grave (voir *J. Allergy and Clinical Immunology*, 1986, 77 [2], pp. 271 à 273).

Il est rare que toutes les mesures ci-dessus doivent être prises. En général, on obtient rapidement un effet en administrant de l'adrénaline. Le médecin doit toutefois être prêt à toute éventualité, car il est très important d'amorcer le traitement d'urgence sans tarder.

Pour savoir comment adapter la dose de l'extrait de venin après une réaction générale, voir les rubriques MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Chez les personnes sensibles, toute injection peut entraîner un choc anaphylactique; les directives concernant le traitement figurent à la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**(1) Généralités**

Les solutions administrées par voie parentérale doivent être examinées pour déceler toute particule ou décoloration, lorsque la solution et le contenant le permettent.

Pour reconstituer et diluer les venins lyophilisés, se conformer aux directives ci-dessous. La solution saline albumineuse stérile avec phénol (0,4 %) doit être employée pour reconstituer et diluer les venins en vue des tests cutanés et du traitement.

**(2) Diagnostic**

Comme les taux d'IgE spécifiques du venin peuvent chuter immédiatement après une réaction à une piqûre, il faut laisser passer 2 à 4 semaines avant de faire les tests.

Les tests cutanés doivent être effectués avec chacun des cinq venins, car de nombreux patients sont sensibles à plus d'un venin[4]. Le mélange de protéines de venins de vespidés est destiné au traitement seulement et ne doit pas être utilisé pour le diagnostic.

Le test de la piqûre épidermique doit être effectué **avant** le test intradermique afin de déterminer la concentration à utiliser pour le test intradermique. Voir Tests intradermiques, ci-dessous. Les tests cutanés (test de la piqûre épidermique et test intradermique) permettent de déterminer quels patients doivent être considérés comme extrêmement sensibles et pourraient ne pas tolérer le schéma posologique conseillé (voir Immunothérapie, ATTENTION).

Il faut effectuer le test de la piqûre épidermique et le test intradermique avec un témoin négatif (diluant seulement). On recommande en outre de faire ces tests avec un témoin positif (histamine).

Les tests cutanés sont généralement effectués sur la face antérieure de l'avant-bras. Il importe d'utiliser une seringue et une aiguille stériles distinctes pour chacun des patients et chacun des extraits.

**Test de la piqûre épidermique :** Pour effectuer le test de la piqûre épidermique, déposer une goutte d'une solution contenant 1 µg de protéines de venin par mL sur l'avant-bras et piquer la peau au travers de la goutte à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 27. La piqûre est superficielle et ne doit pas saigner.

Évaluer la réaction cutanée de 15 à 20 minutes plus tard.

Si le test de la piqûre épidermique effectué avec une concentration de 1 µg/mL produit une réaction positive (réaction plus grande que celle du test témoin effectué avec le diluant), c'est que la sensibilité au venin est très grande.

**Test intradermique :** Si le test de la piqûre épidermique effectué avec une concentration de 1 µg/mL produit une réaction positive, les tests intradermiques doivent commencer avec des concentrations allant de 0,0001 à 0,001 µg/mL. Quand le test de la piqûre épidermique est négatif, les tests intradermiques peuvent commencer à une concentration de 0,001 µg/mL.

Pour les tests intradermiques, administrer 0,05 mL de solution avec une seringue à tuberculine munie d'une courte aiguille de calibre 27. Introduire l'aiguille dans les couches superficielles de la peau, biseau vers le bas, puis injecter lentement une partie aliquote de 0,05 mL du venin dilué, ce qui produira une petite bulle.

Commencer les tests intradermiques avec la solution la plus diluée. Si après 20 minutes il n'y a pas de réaction cutanée, poursuivre les injections en administrant chaque fois une solution dix fois plus concentrée que la précédente. Continuer les injections jusqu'à l'apparition d'une boule d'œdème de 5 à 10 mm et d'un érythème de 11 à 20 mm, ou jusqu'à une concentration maximale de 1 µg/mL, selon la première des deux éventualités.

On considère qu'un patient est sensible au venin administré si une boule d'œdème de 5 à 10 mm et un érythème de 11 à 20 mm (ou plus) apparaissent à des concentrations de 1 µg/mL ou moins[10], à condition que cette réaction soit plus importante que celle du test témoin effectué avec le diluant.

**(3) Immunothérapie**

La voie et la méthode d'administration sont données aux rubriques MISES ET GARDE, PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉRISABLES.

L'injection est habituellement pratiquée dans la partie latérale du haut du bras

Chez les patients sensibles à plusieurs venins, chaque venin doit être injecté à un endroit différent (les patients sensibles aux venins de guêpe jaune, de frelon jaune et de frelon à tête blanche peuvent toutefois recevoir une injection du mélange de protéines de venins de vespidés, qui contient des quantités égales du venin de ces trois vespidés). Prendre note du venin injecté à chaque endroit de façon à pouvoir réduire la dose de ce venin s'il se produit une réaction locale excessive. Chez les patients qui reçoivent plus d'un venin, le risque de réaction générale est en théorie plus grand.

ATTENTION : La sensibilité aux venins varie d'une personne à l'autre. Il est donc impossible d'établir un schéma posologique qui convienne à tous les patients. Le schéma posologique conseillé (voir ci-dessous) a été utilisé au cours d'études cliniques[4] et devrait convenir à la majorité des patients.

EN CAS DE SENSIBILITÉ EXTRÊME, la posologie doit toutefois être adaptée en fonction de la sensibilité du patient : il est alors probable que les dilutions administrées soient plus faibles et que la dose d'entretien (100 µg par venin, 300 µg pour le mélange de protéines de venins de vespidés) soit atteinte moins rapidement.

Un patient est classé comme extrêmement sensible si l'injection intradermique d'un venin ayant une concentration de 0,01 µg/mL ou moins produit une réaction marquée (boule d'œdème de plus de 5 mm et érythème de plus de 20 mm) ou si une réaction générale survient quelle que soit la concentration du venin.

**Schéma posologique conseillé pour un seul venin :**

| Dose n° | *Volume (1 µg/mL) | Dose n° | Volume (10 µg/mL) | Dose n° | Volume (100 µg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,05 mL | 5 | 0,05 mL | 9 | 0,05 mL |
| 2 | 0,10 mL | 6 | 0,10 mL | 10 | 0,10 mL |
| 3 | 0,20 mL | 7 | 0,20 mL | 11 | 0,20 mL |
| 4 | 0,40 mL | 8 | 0,40 mL | 12 | 0,40 mL |
| La teneur en protéines de venin d'un millilitre du mélange de venins de vespidés est trois fois supérieure à celle donnée ici. | | | | 13 | 0,60 mL |
| | | | | 14 | 0,80 mL |
| * Voir rubrique ATTENTION, ci-dessus. | | | | 15 | 1,00 mL |

Que le schéma posologique conseillé soit respecté ou modifié (chez un patient très sensible), on recommande que les injections soient administrées au moins une fois par semaine, comme au cours des études cliniques (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). Pendant la période où la dose est progressivement augmentée, les injections ne doivent pas être espacées de plus d'une semaine pour éviter que la tolérance du patient à l'extrait diminue.

D'après les études cliniques[4], s'il survient une réaction générale, une réaction locale très étendue (induration de 10 cm ou plus ou autres réactions locales graves) ou une réaction locale tardive persistante et grave pendant la période où la dose est progressivement augmentée, on recommande d'administrer la même dose à la séance suivante (ou de réduire la dose, selon la gravité de la réaction) comme on l'a fait au centre «A», où l'incidence des réactions générales pendant le traitement a été moindre qu'au centre «B».

Il est important que la dose d'entretien de 100 µg par venin soit atteinte (la dose d'entretien est de 300 µg pour le mélange de protéines de venins de vespidés), car l'efficacité de doses d'entretien inférieures à 100 µg n'a pas été établie. Une fois la dose d'entretien atteinte (100 µg par venin), on recommande d'administrer la deuxième injection du traitement d'entretien une semaine plus tard, la troisième deux semaines plus tard et la suivante trois semaines plus tard. Le patient doit ensuite recevoir une injection environ une fois par mois de façon régulière.

D'autres renseignements sur les études cliniques sur lesquelles sont fondées les recommandations ci-dessus figurent aux rubriques ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.

Comme on ne connaît pas la durée optimale de l'immunothérapie, on recommande que le traitement d'entretien se poursuive indéfiniment, à longueur d'année, surtout quand les piqûres d'insectes entraînent une anaphylaxie menaçant le pronostic vital.

**Enfants**

La dose est la même chez les enfants que chez les adultes (voir PRÉCAUTIONS). Comme une grande quantité de solution peut produire une gêne extrême, il est possible que la dose totale nécessaire doive être partagée en au moins deux injections au cours d'une même séance.

**Personnes âgées**

La dose chez les personnes âgées est la même que chez les personnes de moins de 65 ans (voir PRÉCAUTIONS)[19].

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**(1) Composition**

Les venins d'hyménoptères stériles offerts sont le venin d'abeille *(Apis mellifera)* lyophilisé et les protéines lyophilisées de venin de guêpe jaune *(Vespula sp.)* et de guêpe *(Polistes sp.)*. Un mélange de protéines de venins de vespidés (guêpe jaune, frelon jaune et frelon à tête blanche) est aussi offert.

Les extraits reconstitués contenant un seul venin doivent être administrés par voie sous-cutanée pour l'immunothérapie et percutanée pour le diagnostic. Le mélange de protéines de venins de vespidés n'est destiné qu'à l'immunothérapie : pour le diagnostic, les extraits contenant un seul venin doivent être employés.

Parce qu'il est difficile de capturer toutes les espèces de guêpes jaunes et de guêpes, la composition du produit préparé à partir du venin de ces espèces peut varier d'un lot à l'autre. Pour connaître la composition exacte d'un lot donné de protéines de venin de guêpe jaune ou de protéines de venin de guêpe, communiquer avec les Services techniques de Jubilant HollisterStier 1-509-489-5656.

Les venins d'hyménoptères lyophilisés sont présentés en flacons scellés sous vide de 20 mL contenant des venins ou des protéines de venins et du mannitol comme excipient. Les venins doivent être reconstitués avec la solution saline albumineuse stérile avec phénol (qui contient 0,9 % de NaCl, 0,4 % de phénol et 0,03 % d'albumine sérique humaine). Le tableau ci-dessous donne la teneur en protéines de venin lyophilisées et les concentrations de mannitol et de protéines de venin aprés reconstitution. Les flacons contiennent également des traces de chlorure de sodium, de chlorure de potassium, d'acide acétique et de bêta-alanine, ainsi que les composants du liquide de reconstitution.

| | Format | Protéines de venin | Liquide de reconstitution | Mannitol | Teneur en protéines de venin |
|---|---|---|---|---|---|
| Un seul venin | 20 mL | 1300 µg | 13,0 mL | 7,7 mg/mL | 100 µg/mL |
| Mélange de venins | 20 mL | 3900 µg | 13,0 mL | 23,1 mg/mL | 300 µg/mL |

**(2) Stabilité et conservation**

Les venins lyophilisés doivent être conservés entre 2° - 8 °C, même pendant l'emploi. Ne pas utiliser les venins après la date de péremption qui figure sur l'étiquette.

**(3) Reconstitution**

Pour reconstituer les venins lyophilisés individuels, ajouter 13,0 mL du diluant (solution saline albumineuse stérile avec phénol [0,4 %]) au flacon à l'aide d'une seringue stérile. Faire tourner la solution ou remuer le flacon pour bien dissoudre le venin. NE PAS AGITER, car il faut éviter le moussage.

Les venins reconstitués et les dilutions préparées à partir de ces venins doivent être conservés entre 2° - 8 °C. Le tableau qui suit donne les délais d'emploi des venins reconstitués et des dilutions. Noter la date de reconstitution et la date de péremption dans l'espace prévu à cet effet sur l'étiquette du flacon. La date de péremption du venin reconstitué ne doit pas dépasser la date de péremption finale figurant sur l'étiquette du flacon.

| Concentration du venin | Diluant | Délai d'emploi recommandé* |
|---|---|---|
| Solution reconstituée | | |
| 100 µg/mL** | Solution saline albumineuse stérile avec phénol (0,4 %) | 12 mois |
| 10 µg/mL | Solution saline albumineuse stérile avec phénol (0,4 %) | 1 mois |
| 1 µg/mL | Solution saline albumineuse stérile avec phénol (0,4 %) | 1 mois |
| 0,1 µg/mL | Solution saline albumineuse stérile avec phénol (0,4 %) | 14 jours |
| moins de 0,1 µg/mL | Solution saline albumineuse stérile avec phénol (0,4 %) | préparer chaque jour |

*Ne doit pas dépasser la date de péremption finale figurant sur l'étiquette du flacon.
**Une solution non diluée du mélange de protéines de venins de vespidés contient 300 µg de protéines de venins par mL.

**Délai d'emploi recommandé***
**Concentration du venin : 100 µg/mL**

| Venin | Solution saline albumineuse avec phénol (0,4 %) |
|---|---|
| Abeille | 12 mois |
| Guêpe | 12 mois |
| Guêpe jaune | 12 mois |
| Mélange de venins de vespidés | 12 mois |

*Ne doit pas dépasser la date de péremption finale figurant sur l'étiquette du flacon.

**(4) Dilutions**

Les dilutions (voir tableau ci-dessous) doivent être préparées avec la solution saline albumineuse stérile avec phénol (0,4 %) de façon précise et aseptique, c'est-à-dire que la solution, le flacon, la seringue et le reste du matériel doivent être stériles. Bien mélanger en faisant tourner la solution ou en remuant le flacon. NE PAS AGITER. Conserver solutions et dilutions à température constante, entre 2° - 8 °C; les dilutions de moins de 0,1 µg/mL doivent être préparées au moment de l'administration.

| Volume de l'extrait | Concentration de l'extrait | | Volume du diluant | | Concentration de la dilution |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 mesure | 100 µg/mL | + | 9 mesures | = | 10 µg/mL |
| 1 mesure | 10 µg/mL | + | 9 mesures | = | 1 µg/mL |
| 1 mesure | 1 µg/mL | + | 9 mesures | = | 0,1 µg/mL |
| 1 mesure | 0,1 µg/mL | + | 9 mesures | = | 0,01 µg/mL |
| 1 mesure | 0,01 µg/mL | + | 9 mesures | = | 0,001 µg/mL |
| 1 mesure | 0,001 µg/mL | + | 9 mesures | = | 0,0001 µg/mL |

Exemple de l'application du tableau de dilution ci-dessus :

| Volume de l'extrait | Concentration de l'extrait | | Volume du diluant | | Concentration de la dilution |
|---|---|---|---|---|---|
| 0,2 mL de | 100 µg/mL | + | 1,8 mL | = | 10 µg/mL |
| 0,2 mL de | 10 µg/mL | + | 1,8 mL | = | 1 µg/mL |
| 0,2 mL de | 1 µg/mL | + | 1,8 mL | = | 0,1 µg/mL |
| 0,2 mL de | 0,1 µg/mL | + | 1,8 mL | = | 0,01 µg/mL |
| 0,2 mL de | 0,01 µg/mL | + | 1,8 mL | = | 0,001 µg/mL |
| 0,2 mL de | 0,001 µg/mL | + | 1,8 mL | = | 0,0001 µg/mL |

**Remarque :** Dans le cas du mélange de venins de vespidés, les concentrations sont trois fois plus élevées que celles indiquées ci-dessus.

Pour mesurer chaque dose de la dilution prescrite, utiliser une seringue à tuberculine portant des graduations de 0,01 mL et une aiguille mesurant au moins 5/8 de pouce. POUR CHAQUE PATIENT, UTILISER UNE AIGUILLE ET UNE SERINGUE STÉRILES DISTINCTES AFIN DE PRÉVENIR LA TRANSMISSION DE L'HÉPATITE ET D'AUTRES MALADIES INFECTIEUSES.

Une aiguille ayant été insérée dans un flacon de venin ne doit pas être insérée de nouveau dans ce flacon, dans un flacon de diluant ni dans un flacon contenant un venin différent. Toujours effectuer les tests cutanés et/ou les injections thérapeutiques de façon aseptique.

## PRÉSENTATION

Les venins d'hyménoptères stériles et lyophilisés de Jubilant HollisterStier sont présentés en flacons de 20 mL scellés sous vide contenant 1300 microgrammes (1300 µg) de protéines de venins pour les venins individuels et 3900 microgrammes (3900 µg) de protéines de venins pour le mélange de protéines de venins de vespidés. Le liquide de reconstitution (solution saline albumineuse stérile avec phénol [0,4 %]) est vendu séparément. Conserver entre 2° - 8 °C.

L'étiquette du flacon comporte un espace où on peut écrire la date (mois, jour, année) de la reconstitution. Voir le tableau de la rubrique PRÉCAUTIONS pour connaître le délai d'emploi recommandé. Au moment de la reconstitution, calculer la date de péremption (mois, jour, année) et l'écrire sur l'étiquette du flacon.

## PHARMACOLOGIE

Voir la rubrique ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

## TOXICOLOGIE

Des études toxicologiques ont été menées chez l'animal et chez l'homme.

Des expériences portant sur la toxicité tant aiguë que chronique ont été faites chez des souris. Durant l'étude portant sur la toxicité aiguë, 4 % des souris sont mortes, apparemment de causes indépendantes de l'utilisation du produit. À l'exception de quelques lésions cutanées survenant au hasard tant dans le groupe témoin que dans le groupe traité et probablement attribuables à la minceur de la peau des souris et au volume élevé des injections, aucune anomalie n'a été relevée ni durant l'étude ni à l'autopsie. Au cours d'une étude de la toxicité chronique d'une durée d'un an portant sur plusieurs groupes de souris, on a observé des morts (15 %) aussi bien dans les groupes témoins que dans les groupe traités. Tout comme dans l'autre étude, des symptômes comme pelage rude, perte de poils et lésions cutanées sont souvent survenus au hasard. Les examens histopathologiques effectués à l'autopsie ont révélé des anomalies diverses (p. ex., adénome pulmonaire et infiltration lymphoïde dans les poumons et les reins) autant dans les groupes témoins que dans les groupes traités; ces anomalies n'ont pas été considérées comme consécutives à l'utilisation du venin.

Les sujets d'une étude portant sur l'être humain ont fait l'objet d'un suivi d'un an comprenant analyses sanguines (hématologie et chimie clinique) et analyses d'urine. Diverses anomalies ont été relevées, mais elles semblaient se produire au hasard et ne pas être liées à l'utilisation du venin.

En résumé, on n'a relevé aucun accroissement de la toxicité par suite de l'administration du produit.

Aucune étude portant sur la reproduction ni la tératologie n'a été effectuée.

## RÉFÉRENCES


1. Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub P.C. et Bukantz S.C., Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST), *J Allergy Clin Immunol*, 1987, 79 (4), pp. 660 à 667.
2. Jacobs R.L., Rake G.W. Jr. et coll., Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockage, *J Allergy and Clin Immunol*, 1981, 68 (2), pp. 125 à 127.
3. Hunt K.J., Valentine M.D., Sobotka A.K., Benton A.W., Amodio F.J. et Lichtenstein L.M., A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity, *New Eng J Med*, 1978, 299, pp.157 à 161.
4. Sommaires des données des études cliniques BB-IND 1292, 1978-79, sur les produits d'Hollister-Stier.
5. Amodio F., Markley L., Valentine M.D., Sobotka A.K. et Lichtenstein L.M., Maintenance immunotherapy for hymenoptera sensitivity, *J Allergy Clin Immunol*, 1978, 61 (3), p. 134.
6. Kern F., Sobotka A.K., Valentine M.D., Benton A.W. et Lichtenstein L.M., Allergy to insect sting, *J Allergy Clin Immunol*, 1976, 57 (6), pp. 554 à 559.
7. Claude C., Shulman S. et Arbesman C.E., The allergic response to stinging insects, *J Allergy*, 1965, 36 (1), pp. 12 à 22.
8. Reisman R.E., Allergy Principles and Practice, Middleton E., Reed C.E. et Ellis E.F., éditeurs, C.V. Mosby Co., 1978.
9. Sobotka A.K., Adkinson N.F. Jr., Valentine M.D. et Lichtenstein L.M., Allergy to insect stings IV. Diagnosis by R.A.S.T., *J Immunol*, 1978, 121 (6), pp. 2477 à 2484.
10. Hunt K.J., Valentine M.D., Sobotka A.K. et Lichtenstein L.M., Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with hymenoptera venoms, *Annals Int Med*, 1976, 85, pp. 56 à 59.
11. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. Inhibitors of angiotensin II: potential hazards for patients at risk for anaphylaxis, éditorial, juin 1997, 78, pp. 527 à 529.
12. Pharm. Ind. (Allemagne), Anaphylactoid reactions in patients treated with ACE inhibitor treatment in combination with desensitization treatment after insect bites, 1994, 56 (9), pp. IX226 et 227.
13. Tunon-De-Lara J.M. et coll., ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy, *The Lancet* (Royaume-Uni), 10 oct. 1992, 340 (8824), p. 908.
14. Weinstein A.M., Dubin W.K., Podleski S.L. et coll., Asthma and pregnancy, *JAMA*, 1979, 124 (11), pp. 1161 à 1165.
15. Reid M.J., Lockey R.F., Turkletaub P.C. et Platts-Mills T.A.E., Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol,* 1993, 92, pp. 6 à 15.
16. Reid M.J. et Gorka G., Deaths associated with skin testing and immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 97, 3e partie, p. 231, résumé 195.
17. Thompson R.A. et coll., Rapport d'un groupe de travail de l'OMS/IUIS, The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization), *Allergy*, 1989, 44, pp. 369 à 379.
18. Malling M.J., Week B. et coll., The European Acad Allergol and Clin Immunol Position Papers, *Allergy*, 1993, 48 (suppl. 14), pp. 9 à 82.
19. Peebles R.S. Jr., Bochner B. et Zeitz H.J., éd., Anaphylaxis in the elderly, *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1993, 13 (3), pp. 627 à 646.
20. Graft D., Schuberth K., Kagey-Sobotka A., Kwiterovich K., Niv Y., Lichtenstein L. et Valentine M., Assessment of prolonged venom immunotherapy in children, *J Allergy Clin Immunol*, 1987, 80 (2), pp. 162 à 169.
21. DuBuske L.M., Ling C.J. et Sheffer A.L., Special problems regarding allergen immunotherapy, *Immun Allergy Clin North Am* (É.-U.), 1992, 12 (1), pp.145 à 175.
22. Pipkorn U., Pharmacological influence of anti-allergic medication on *In Vivo* allergen testing, *Allergy*, 1988, 43, pp. 81 à 86.
23. Andersson M. et Pipkorn U., Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids, *J Allergy Clinical Immunology*, 1987, 79 (2), pp. 345 à 349.
24. Rao K.S. et coll., Duration of suppressive effect of tricyclic anti-depressants on histamine induced wheal and flare reactions on human skin, *J Allergy Clinical Immunology*, 1988, 82, pp. 752 à 757.
25. Pipkorn U. et Andersson M., Topical dermal anesthesia inhibits the flare but not the wheal response to allergen and histamine in the skin prick test, *Clinical Allergy*, 1987, 17, pp. 307 à 311.


## GARANTIE LIMITÉE

Des facteurs indépendants de la volonté du fabricant peuvent réduire l'efficacité de ce produit ou même entraîner un effet délétère après son utilisation. Ces facteurs comprennent un rangement ou une manutention non appropriés du produit après livraison, le diagnostic, la posologie, le mode d'administration et les différences biologiques entre les patients. Étant donné ces facteurs, il est important de se conformer exactement aux directives concernant le rangement et l'administration.

Aucune garantie, formelle ou tacite, y compris toute garantie de qualité marchande ou d'adaptation à un usage particulier, ne s'applique à ce produit. Les représentants de la Compagnie ne sont pas autorisés à modifier les étiquettes imprimées pour ce produit ni le feuillet d'emballage qui l'accompagne, sauf sur avis imprimé du siège social de la Compagnie. Les personnes prescrivant et utilisant ce produit doivent accepter ces conditions.

HollisterStier


Fabricant :
Jubilant HollisterStier LLC
Spokane, Washington 99207 É.-U.

Distributeur canadien :
Omega Laboratories
Montréal (Québec)
H3M 3E4 Canada