



Diater Laboratorio de Diagnóstico
y Aplicaciones Terapéuticas, S.A

Ficha técnica o resumen de las características del producto

**DIATER Sublingual Spray Maxi
Solución para pulverización sublingual**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Diater Sublingual Spray Maxi. Solución para pulverización sublingual

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diater Sublingual Spray Maxi solución para pulverización sublingual

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Diater Sublingual Spray Maxi es un tratamiento de inmunoterapia (vacuna), constituido por extractos alergénicos a los que está sensibilizado el paciente, que se administra vía sublingual, para el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

Diater Sublingual Spray Maxi se prepara de forma individualizada para cada paciente debido a que cada persona presenta una sensibilización distinta a determinadas sustancias llamadas alérgenos, por lo que corresponde al médico valorar la composición de Diater Sublingual Spray Maxi en cada caso.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización sublingual.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diater Sublingual Spray Maxi se utiliza para el tratamiento de la enfermedad alérgica que cursa con rinitis, rinoconjuntivitis o asma bronquial estacional o perenne.

4.2 Posología y forma de administración

Diater Sublingual Spray Maxi debe ser siempre prescrito por un médico especialista en alergología.

Posología

La pauta general recomendada es (aunque el médico puede modificarla):

1. **Iniciación:** el objetivo es ir incrementando la dosis de alérgeno gradualmente hasta que se alcance la dosis máxima tolerada, que será la dosis de mantenimiento o continuación. Debido a las diferencias en sensibilidad a los alérgenos, el tratamiento para cada paciente debe ser controlado por su médico. La dosis debe aumentarse solamente en caso de que la dosis previa sea bien tolerada.
2. **Continuación:** consiste en la administración de la dosis máxima tolerada durante un periodo de 3 a 5 años, tal y como determine el médico.

Diater Sublingual Spray Maxi es un tratamiento por vía sublingual.

Los espacios en blanco en la cartilla de administración (tablas en el prospecto y ficha técnica), se destinan a la posible repetición de una dosis o a las modificaciones que haya prescrito su médico en las dosis o en los intervalos de administración.

Se recomiendan dos pautas de iniciación distintas: la pauta convencional, en la cual se va aumentando progresivamente la concentración de alérgeno, y una pauta de iniciación rápida en la que directamente se empieza tomando la concentración más alta de alérgeno

Estas pautas deben seguirse siempre excepto cuando el médico indique lo contrario:

Tratamiento de Iniciación

Pauta convencional:

Compruebe que la presentación consta de un vial C y dos viales D. Comience la administración del tratamiento siempre por orden alfabético que corresponde de menor a mayor concentración de sustancia activa.

Las pulverizaciones se administrarán diariamente.

Vial	Dosis	Intervalo de administraciones	Fecha
C Etiqueta amarilla	1 pulsación	día 1	
	2 pulsaciones	día 2	
	3 pulsaciones	día 3	
	4 pulsaciones	día 4	

Vial	Dosis	Intervalo de administraciones	Fecha
D Etiqueta roja	1 pulsación	1 vez al día hasta agotar el contenido de los viales	

Pauta rápida (ultrarrápida o rush):

Compruebe que la presentación consta de uno o dos viales D.

Vial	Dosis	Intervalo de administraciones	Fecha
D Etiqueta roja	1 pulsación	1 vez al día hasta agotar el contenido de los viales	

Tratamiento de Continuación

Compruebe que la presentación consta de uno, dos o tres viales D, según la prescripción del médico.

Las pulverizaciones se administrarán diariamente durante 3-5 años.

Vial	Dosis	Intervalo de administraciones	Fecha
D Etiqueta roja	1 pulsación	1 vez al día hasta agotar el contenido de los viales	

No administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Para que el tratamiento sea efectivo es importante que Diater Sublingual Spray Maxi se use de manera regular durante la totalidad del periodo de tratamiento.

La duración del tratamiento será determinada por el médico especialista.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Diater Sublingual Spray Maxi en la población pediátrica no se ha determinado. De cualquier modo, el tratamiento con inmunoterapia sublingual en niños está ampliamente apoyado por publicaciones científicas (ver sección 5.1).

Forma de administración

Diater Sublingual Spray Maxi está destinado a la administración de pulverizaciones por vía sublingual (debajo de la lengua).

Es muy importante seguir las siguientes instrucciones antes de la utilización de Diater Sublingual Spray Maxi:

- En el tratamiento de inicio, comenzar por orden alfabético que corresponde de menor a mayor concentración.
- Diater Sublingual Spray Maxi se ha de aplicar exclusivamente por vía sublingual.
- Agitar el vial suavemente antes de cada administración de la dosis que corresponda.
- El vial debe estar siempre en posición vertical, sin invertirse.
- Antes de la administración de la primera dosis, deben efectuarse 3 a 4 pulsaciones al aire a fin de liberar el circuito y la válvula dosificadora.
- Presionar tantas veces como pulsaciones deban suministrarse, manteniendo el líquido bajo la lengua hasta su completa absorción. Debe evitarse tragar durante aproximadamente 1 minuto. No se deben ingerir alimentos o bebidas dentro de los cinco minutos después de la aplicación.
- Las dosis se administran diariamente.
- Es normal que en los viales sobre líquido ante la previsión de una posible repetición o modificación de la dosis por parte del médico.

4.3 Contraindicaciones

El uso de Diater Sublingual Spray Maxi está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Asma grave o mal controlado
- Trastornos graves del sistema inmunológico como enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias.
- Neoplasias malignas
- Tratamiento concomitante con betabloqueantes (ver sección 4.5).
- Enfermedades cardiovasculares o alguna patología que contraindique el uso de adrenalina en caso de anafilaxia.
- Niños menores de 2 años. En niños entre 2 y 5 años de edad deberá considerarse cada caso (ver sección 5.1)
- El tratamiento de inmunoterapia no debe iniciarse durante el embarazo. En el caso de embarazo durante un tratamiento ya iniciado, se recomienda continuar con el mismo si el tratamiento es bien tolerado.
- Trastornos psiquiátricos u otra causa que impida una adecuada adherencia al tratamiento.

Referencias bibliográficas

- Pitsios C, *et al.* (2015) Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*; 70: 897–909.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Diater Sublingual Spray Maxi es un tratamiento por vía sublingual (debajo de la lengua).

En niños con asma concomitante e infección aguda del tracto respiratorio superior se debe suspender temporalmente el tratamiento con Diater Sublingual Spray Maxi hasta que la infección haya desaparecido.

En caso de cirugía oral, incluyendo extracciones dentales y la caída de los primeros dientes en los niños, el tratamiento debe interrumpirse durante 7 días para permitir la cura de la cavidad oral.

El inicio del tratamiento debe ser cuidadosamente evaluado y los medios para tratar las posibles reacciones adversas deben estar disponibles.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

El uso concomitante de medicamentos para el tratamiento sintomático de la alergia (p. ej. antihistamínicos, corticosteroides) pueden incrementar la tolerancia a la inmunoterapia del paciente.

El uso de β -bloqueantes debe tenerse en cuenta, ya que en caso de anafilaxia interferirían con la medicación de emergencia y se incrementaría el riesgo de reacciones sistémicas más graves. Se recomienda sustituir los beta-bloqueantes por otro tratamiento alternativo si es posible (Pitsios *et al.* 2015)

Referencias bibliográficas

- Pitsios C, *et al.* (2015) Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*; 70: 897–909.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y Lactancia

No se pueden excluir riesgos para el bebé/neonato. No se dispone de información sobre la seguridad del medicamento durante el embarazo o la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de información sobre la seguridad del medicamento para la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito efectos que afecten sobre la capacidad de conducción y el manejo de herramientas o máquinas, por lo que no se requieren precauciones especiales.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones locales más frecuentes consisten en irritación de garganta, ardor o picor oral y en la lengua.

En algunos casos puede producirse un aumento de la sintomatología alérgica/de la enfermedad alérgica como rinitis. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones aparecen al principio del tratamiento durante unos minutos y tienden a desaparecer espontáneamente de 1 a 2 horas después.

Es posible que surjan síntomas como urticaria y asma, edema de lengua, broncoespasmo, cefaleas, mareos, vómitos, fiebre.

Reacciones adversas en inmunoterapia sublingual

Trastornos oculares

Prurito, eritema, conjuntivitis, lagrimeo.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Asma, broncoespasmo, tos, disfonía, disnea, edema laríngeo o de lengua, rinitis alérgica, sibilancias, irritación de garganta.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Malestar torácico, fatiga, sensación de cuerpo extraño.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Exploraciones complementarias

Presión arterial disminuida.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Angioedema, eritema (local o generalizado), prurito (local o generalizado), urticaria.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos gastrointestinales

Disgeusia, hinchazón labial, edema de mucosa, lengua hinchada, glosodinia, ulceración de la boca y de la lengua, náuseas, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal, y diarrea.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastorno del sistema nervioso

Mareo, cefalea, pérdida de conciencia, síncope.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del oído y del laberinto

Prurito en el oído.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos vasculares

Rubefacción, hipotensión.

Frecuencia: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Población pediátrica

En general, los efectos adversos observados en niños y adolescentes tratados con Diater Sublingual Spray Maxi son similares a los observados en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Si la dosis suministrada es más alta que la dosis diaria recomendada, puede aumentar el riesgo de reacciones

adversas, incluyendo el riesgo de reacciones sistémicas o reacciones locales graves. En estos casos, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente o hasta que el médico recomiende.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Grupo V (Varios), código ATC: V01AA. Extractos alérgicos

Mecanismo de acción

La inmunoterapia sublingual aumenta la tolerancia al alérgeno a través de mecanismos inmunológicos, con reorientación de respuestas CD4+ de células T específicas para alérgenos a linfocitos T colaborador 2 (Th2), Th1 y perfiles de células T reguladoras. La exposición al alérgeno modifica los niveles séricos de IgE e IgG específicos de alérgeno, aunque no hay consenso sobre si estos parámetros están relacionados con la eficacia clínica. La inmunoterapia sublingual parece inducir respuestas de IgA de la mucosa, lo que puede contribuir de manera significativa a la inducción de tolerancia. (Calderón MA, 2012).

Eficacia clínica y seguridad

Las guías actuales sobre inmunoterapia sublingual de la Organización Mundial de Alergia (Canonica *et al.* 2014) y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (Burks *et al.* 2013) consideran que, en general, la inmunoterapia sublingual es clínicamente efectiva frente a rinoconjuntivitis y asma. Presenta además un mejor perfil de seguridad que la inmunoterapia subcutánea, siendo el acontecimiento adverso más común las reacciones locales, generalmente durante los primeros días del tratamiento, desapareciendo por si solas sin necesidad de intervención.

Teniendo en cuenta 18 estudios controlados con placebo, doble ciego, la eficacia de la inmunoterapia sublingual con extractos de polen de gramíneas, ácaros, polen de abedul y Parietaria se manifestaron en términos de mejoría de los síntomas y/o reducción de medicamentos. Además, se observó efectos inmunológicos sistémicos (es decir, el aumento de la IgG1-IgG4 disminuye la reactividad de la piel). (Passalacqua G., 2001).

La inmunoterapia sublingual tiene un perfil seguro, porque la las células presentadoras de antígenos orales (principalmente de Langerhans y células dendríticas mieloides) exhiben un fenotipo tolerogénico a pesar de la constante exposición a las señales de peligro de los alimentos y los microbios. Esto reduce la inducción de respuestas inmunitarias proinflamatorias que conducen a reacciones alérgicas sistémicas.

Los datos recogidos en 66 estudios publicados, lo que representa alrededor de 4.378 pacientes y 1.181.000 dosis, muestran que las reacciones locales en la mucosa oral se produjeron en un 40-75% de los pacientes (sobre todo durante la dosis temprana y escala), pero en general no dado lugar a una reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas graves, consistieron principalmente en reacciones asmáticas, dolor abdominal, vómitos, urticaria e hinchazón de la úvula. Once casos de anafilaxia inducida se ha informado de lo que equivale a alrededor de un caso por cada 100 millones de administraciones o 526.000 años de tratamiento. (Calderón MA, 2012).

Además, se han realizado los siguientes estudios con Diater Sublingual Spray Maxi:

- En un estudio con 77 pacientes (14-40 años) Diater Sublingual Spray Maxi demostró ser seguro. Tan solo un 4% de los pacientes presentó un leve picor en la boca (Cruz AN).
- En un estudio con 40 pacientes (30 adultos y 10 niños) sensibilizados a diferentes alérgenos, 8 (20%) presentaron algún acontecimiento adverso: urticaria (1), mal sabor (1), lengua hinchada (2), náusea (1), estornudos (1), fiebre (1), sibilancia (2), rinorrea (1). Todos los acontecimientos desaparecieron por si solos al continuar la inmunoterapia. Los pacientes evaluaron en una escala de 0 a 5 la comodidad (4,3), viabilidad (4,2), comprensión de las instrucciones (4,0) y puntuación general (3,5) del tratamiento (Palma-Carlos, 720, 2007).

- En un estudio con 40 pacientes sensibilizados a ácaros fueron tratados con Diater Sublingual Spray Maxi (mezcla al 50% de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*) con una pauta convencional, alcanzando la dosis máxima a los 13 días y manteniendo dicha dosis durante 2 meses más. Un paciente se retiró del estudio por lengua hinchada y náuseas. Los pacientes evaluaron el tratamiento con un 3,5 de una escala de 0 a 5. La evaluación médica por los pacientes fue buena en 12 casos y muy buena en 24 (Palma-Carlos, 727, 2007).

Población pediátrica

La inmunoterapia sublingual con polen de gramíneas se ha demostrado efectiva frente a la rinitis alérgica estacional en niños mayores de 5 años, y probablemente también en niños entre 4 y 5 años de edad. El tratamiento con polen de gramíneas o con ácaros del polvo se puede usar en niños con rinitis alérgica y asma. Además, la inmunoterapia sublingual pre-coestacional con polen de gramíneas puede llegar a ser tan efectiva como un tratamiento continuado. La inmunoterapia sublingual no debe utilizarse como único tratamiento en solitario contra el asma en niños (Canonica *et al.* 2014).

Además, se han realizado los siguientes estudios con Diater Sublingual Spray Maxi:

- En un estudio con 67 niños (4-17 años) Diater Sublingual Spray Maxi demostró ser bien tolerado, siendo los únicos acontecimientos adversos un leve picor en boca y garganta (1,5%) y urticaria persistente (1,5%) (Lopes do Santos, 2007).

Referencias bibliográficas

- Calderón MA, S. F. (2012). Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*, 67(3):302-11.
- Canonica GW, Cox L, Pawankar R, *et al.* (2014) Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *The World Allergy Organization Journal*;7(1):6. doi:10.1186/1939-4551-7-6.
- Burks, A. Wesley *et al.* (2013) Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , Volume 131 , Issue 5 , 1288 - 1296.e3
- Passalacqua G., C. G. (2001). Allergen-Specific Sublingual Immunotherapy for Respiratory allergy. *BioDrugs* 9, 15 (8): 509-519.
- Cruz AN, A. A. (n.d.). Tolerability of allergen Immunotherapy administered by sublingual spray-rush cluster. Poster.
- Palma Carlos A.G. (2007) Safety and compliance of sublingual immunotherapy in spray 720, World Allergy Congress 2007, Bangkok
- Palma Carlos A.G. (2007) Short-term efficacy of sublingual spray immunotherapy 727, World Allergy Congress 2007, Bangkok
- Lopes do Santos J, P. J. (2007). Acceptance and tolerability of allergen immunotherapy administered by sublingual spray. Study in paedriatic population. *Revista Portuguesa de Inmunoalergología*, Panel.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se dispone de información sobre las propiedades farmacocinéticas de Diater Sublingual Spray Maxi. No es posible llevar a cabo estudios farmacocinéticos de productos de inmunoterapia específica, debido a que la concentración de sustancia activa en el plasma es demasiado baja para ser determinada, debido a la naturaleza del producto (CHMP/EWP/18504/2006).

Referencias bibliográficas

- Clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/2006.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han llevado a cabo dos estudios de toxicidad anormal y uno de capacidad irritante del disolvente usado en Diater Sublingual Spray Maxi, constituido por los excipientes (ver sección 6.1). Los estudio de toxicidad anormal en ratones y cobayas a los que se dosificó con 700 veces la dosis máxima recomendada en humanos

no muestran ningún signo de toxicidad, clasificando el disolvente de no tóxico. El estudio de la capacidad irritante inespecífica en ratas a los que se dosificó con 700 veces la dosis máxima recomendada en humanos muestra que el disolvente en Diater Sublingual Spray Maxi es levemente irritante.

Los alérgenos provienen de fuentes naturales y se encuentran en el entorno del paciente sensibilizado, por lo tanto no se han realizado estudios no clínicos para evaluar su seguridad.

No se han encontrado en la literatura indicios de toxicidad en la terapia sublingual con alérgenos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fenol
Glicerol (E-422)
Cloruro de sodio
Sodio di-hidrógeno Fosfato 1-hidrato
Di-Sodio Hidrógeno Fosfato 2-hidrato
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

No se han realizado estudios de compatibilidad. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original.

No utilice Diater Sublingual Spray Maxi si observa pérdida de contenido de los viales o deterioro en el envase.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El envase consta de un vial de vidrio (tipo I) con un nebulizador.

Diater Sublingual Spray Maxi está formado por dos presentaciones: tratamiento de iniciación y de continuación.

Tratamiento de Iniciación

Pauta convencional:

La presentación contiene tres viales de extracto alérgico: un vial C y dos viales D (C-D-D). Las concentraciones son crecientes por orden alfabético.

	Vial	Nº de viales	Concentración	Volumen
Substancia activa - alérgeno	C Etiqueta amarilla	1 vial	1/5 del vial D	3 mL
	D Etiqueta roja	2 viales	Concentración máxima (diferente para cada alérgeno)	9 mL

Pauta rápida (ultrarrápida o rush):

La presentación contiene uno (D) o dos (D-D) viales D de extracto alérgico de máxima concentración.

	Vial	Nº de viales	Concentración	Volumen
Substancia activa - alérgeno	D Etiqueta roja	1 o 2 viales	Concentración máxima (diferente para cada alérgeno)	9 mL

Tratamiento de Continuación

La presentación contiene uno (D), dos (D-D) o tres (D-D-D) viales D de extracto alérgico de máxima concentración.

	Vial	Nº de viales	Concentración	Volumen
Substancia activa - alérgeno	D Etiqueta roja	1, 2 o 3 viales	Concentración máxima (diferente para cada alérgeno)	9 mL

Puede que solo estén comercializadas algunas de las presentaciones.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

DIATER Laboratorio de Diagnósticos y Aplicaciones Terapéuticas, S.A
Avenida Gregorio Peces Barba, nº 2
Parque Tecnológico de Leganés.
28918 Leganés (Madrid) España
Tel: +34 91 496 60 13
Fax: +34 91 460 60 12
e-mail: info@diater.com

8. NÚMERO (S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2017