

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diater Veneno de Himenópteros 100 µg/ml polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Diater Veneno de Himenópteros es un tratamiento liofilizado estéril de extractos alergénicos de venenos de himenópteros a los cuales está sensibilizado el paciente, junto a un disolvente de reconstitución (solución salina fisiológica con fenol).

La sustancia activa consiste en el extracto del alérgeno *Polistes spp.*:

Diater Veneno de Himenópteros consta de tres viales con diferentes cantidades de liofilizado:

	Vial 1 Etiqueta verde	Vial 2 Etiqueta amarilla	Vial 3 Etiqueta roja
<i>Veneno de Himenópteros (Polistes spp.)</i>	1,2 microgramos	12 microgramos	120 microgramos

Tras la reconstitución con 1,2 ml de disolvente, las concentraciones de los tres viales son 1, 10 y 100 microgramos por ml, respectivamente.

Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diater Veneno de Himenópteros está indicado para el tratamiento de la hipersensibilidad mediada por IgE en pacientes diagnosticados de alergia al veneno de himenópteros (*Polistes spp.*).

4.2 Posología y forma de administración

Diater Veneno de Himenópteros debe ser siempre prescrito por un médico especialista.

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

1. **Inicio:** el objetivo es ir incrementando la dosis de alérgeno gradualmente hasta que se alcance la dosis máxima recomendada (100 µg), 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 recomendada (100 µg) durante un periodo de 3 a 5 años, tal y como determine el médico. Es importante que Diater Veneno de Himenópteros sea usado de forma regular durante todo el periodo del tratamiento para que sea efectivo.

Diater Veneno de Himenópteros es un tratamiento por vía subcutánea.

Para consultar las instrucciones de reconstitución previa a la administración, ver sección 6.6
No reconstituir los viales siguientes hasta que corresponda la administración.

Esta pauta debe seguirse siempre excepto cuando el médico indique lo contrario:

Tratamiento de Iniciación

Compruebe que la presentación consta de ocho viales de liofilizado y ocho viales de disolvente de reconstitución. Comience la administración del tratamiento siempre por el vial de menor numeración que corresponde al de menor concentración de liofilizado.

Pauta convencional

Las inyecciones se administrarán a intervalos semanales.

Se recomienda que estas dosis sean divididas en dos partes iguales, administradas con un intervalo de 30 minutos, para evitar la posibilidad de reacciones adversas.

DÍA	VIAL	VOLUMEN A INYECTAR	DOSIS RECOMENDADAS	INTERVALO ENTRE DOSIS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 1	Vial 1	0,1 ml	0,1 µg		semanal	
Día 8	Vial 2	0,1 ml	1 µg		semanal	
Día 15	Vial 2	0,5 ml	5 µg		semanal	
Día 22	Vial 3	0,1 ml	10 µg		semanal	
Día 29		0,2 ml	20 µg		semanal	
Día 36		0,3 ml	30 µg		semanal	
Día 43	Vial 3	0,4 ml	40 µg		semanal	
Día 50		0,5 ml	50 µg		semanal	
Día 57	Vial 3	0,6 ml	60 µg		semanal	
Día 64	Vial 3	0,8 ml	80 µg		semanal	
Día 71	Vial 3	1 ml	100 µg		semanal	

El mismo vial nº3 reconstituido en el Día 22 usado para la administración de la dosis de ese día se usará también para la administración de las dos dosis en los Días 29 y 36, al igual que el vial nº3 reconstituido en el Día 43 se usará también para la administración de las dosis en el Día 50 (ver condiciones de conservación tras reconstitución y caducidad en sección 6.3).

Pauta rápida (agrupada o cluster): 4 semanas hasta la dosis máxima

DÍA	VIAL	VOLUMEN A INYECTAR	DOSIS RECOMENDADAS	INTERVALO ENTRE DOSIS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 1	Vial 2	1ª Dosis: 0,5 ml	5 µg	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,1 ml	10 µg			
Día 8	Vial 3	1ª Dosis: 0,2 ml	20 µg	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,3 ml	30 µg			
Día 15	Vial 3	1ª Dosis: 0,5 ml	50 µg	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,5 ml	50 µg			
Día 29	Vial 3	1 ml	100 µg		mensual	
Día 59	Vial 3	1 ml	100 µg		mensual	

Esta pauta es de administración exclusiva en hospitales.

El mismo vial nº3 reconstituido en el Día 1 usado para la administración de la segunda dosis de ese día se usará también para la administración de las dos dosis en el Día 8 (ver condiciones de conservación tras reconstitución y caducidad en sección 6.3).

Pauta rápida (agrupada o cluster): 3 semanas hasta la dosis máxima

DÍA	VIAL	VOLUMEN A INYECTAR	DOSIS RECOMENDADAS	INTERVALO ENTRE DOSIS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 1	Vial 2	1ª Dosis: 0,5 ml	5 µg	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,1 ml	10 µg			
	Vial 3	3ª Dosis: 0,2 ml	20 µg			
		4ª Dosis: 0,2 ml	20 µg			
Día 8	Vial 3	1ª Dosis: 0,5 ml	50 µg	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,5 ml	50 µg			
Día 22	Vial 3	1 ml	100 µg	mensual		
Día 52	Vial 3	1 ml	100 µg	mensual		

Esta pauta es de administración exclusiva en hospitales.

El mismo vial nº3 reconstituido en el Día 1 se usará para la administración de la segunda, tercera y cuarta dosis de ese día (ver condiciones de conservación tras reconstitución y caducidad en sección 6.3).

Tratamiento de Continuación

Compruebe que la presentación consta de cinco viales de liofilizado nº3 y cinco viales de disolvente de reconstitución.

Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento con cualquier tipo de pauta (100 µg o bien la concentración máxima tolerada por el paciente), el intervalo entre administraciones será incrementado paulatinamente a 2, 3 y 4 semanas, y se mantendrá este intervalo mensual hasta el final del tratamiento durante 3-5 años.

DÍA	VIAL	VOLUMEN A INYECTAR	DOSIS RECOMENDADAS	INTERVALO ENTRE DOSIS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 85	Vial 3	1 ml	100 µg	3 semanas		
Día 106	Vial 3	1 ml	100 µg	mensual		
Día 134	Vial 3	1 ml	100 µg	mensual		
Día 162	Vial 3	1 ml	100 µg	mensual hasta el final del tratamiento		

La duración del tratamiento será determinada por el médico especialista.

Interrupción del tratamiento con aumento del intervalo recomendado entre dosis

En el caso de que durante el tratamiento se exceda el intervalo entre dosis recomendado por su médico especialista, es importante que consulte a su médico antes continuar con el tratamiento, para que valore reducir la dosis con respecto a la previa administrada.

A continuación, se indican, de manera orientativa, los pasos a seguir cuando se ha excedido el intervalo de administración previsto, aunque la decisión de modificación de la pauta la debe tomar el médico especialista previsto.

Intervalo excedido	Reducción de dosis recomendada
Hasta 8 semanas	Continuar con la misma dosis

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Diater Veneno de Himenópteros en la población pediátrica no se ha determinado.

En este caso, el médico debe tener experiencia en el tratamiento de enfermedades alérgicas en niños. De cualquier modo, el tratamiento con inmunoterapia subcutánea en niños está ampliamente apoyado por publicaciones científicas. La selección de los pacientes deberá realizarse cuidadosamente teniendo en cuenta el nivel de eficacia esperado en este grupo de edad (ver sección 5.1).

Forma de administración

Diater Veneno de Himenópteros está destinado a la administración por vía subcutánea.

Es muy importante seguir las instrucciones antes de la utilización de Diater Veneno de Himenópteros:

- Desinfectar la zona cutánea del brazo donde se vaya a inyectar.
- Agitar el vial suavemente antes de cada extracción.
- Comenzar la administración del tratamiento siempre por el vial de menor numeración que corresponde al de menor concentración.
- Proceder a extraer las dosis de tratamiento.
- Asegurar que la vía de administración es la vía subcutánea. Las inyecciones se realizarán en la cara dorsal superior del brazo, 20 cm por encima del codo, alternando de brazo en cada administración, asegurándose de no administrarlo por vía intravenosa en ningún caso.
- Proceder de la misma forma a medida que corresponda con los viales siguientes.

Después de la aplicación de cada una de las dosis, el paciente debe permanecer 30 minutos como mínimo en el centro donde se le haya administrado el preparado.

Para que el tratamiento sea efectivo es importante que Diater Veneno de Himenópteros se administre de manera regular durante la totalidad del periodo de tratamiento. No administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Diater Veneno de Himenópteros debe ser reconstituido antes de la administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

El uso de inmunoterapia subcutánea con Diater Veneno de Himenópteros se encuentra contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Asma grave o mal controlada.
- Enfermedades autoinmunes activas (sin respuesta al tratamiento).
- Neoplasias malignas activas.
- Niños (<5 años).
- Pirexia.
- Infección por VIH en el caso de encontrarse en la fase de SIDA.
- El tratamiento de inmunoterapia no debe iniciarse durante el embarazo.

Constituyen una excepción a algunas de estas contraindicaciones los pacientes que tras la picadura del insecto hayan sufrido reacciones que puedan amenazar su vida; en ellos debe evaluarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento y seguir las precauciones correspondientes (Kosnik & Korosec 2015).

Referencias bibliográficas

- Mitja Kosnik & Peter Korosec (2015) Venom immunotherapy: clinical efficacy, safety and contraindications, Expert Review of Clinical Immunology, 11:8, 877-884.
- Pitsios C et al. (2015) Clinical contraindication to Allergen immunotherapy: an EAACI Position Paper. Allergy; 70: 897-909.
- Sturn G.J. et al. (2017) EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy, 73(4): 744-764.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Diater Veneno de Himenópteros debe emplearse con precaución valorando el beneficio/riesgo de forma individual en los siguientes casos:

- Pacientes con asma parcialmente controlado. Ante un paciente con asma parcialmente controlado se recomienda su estabilización previa al inicio de la inmunoterapia.
- Niños de 2-5 años dada la limitada cooperación y la menor experiencia clínica en este grupo de edad.
- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes (ver sección 4.5).
- Pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente (p. ej. cardiopatía isquémica o arritmia cardíaca). Se debe valorar el estado cardiológico y la tolerabilidad del paciente ante un episodio de anafilaxia y al uso de adrenalina.
- Pacientes con niveles elevados en suero de triptasa basal y/o mastocitosis.
- Enfermedad autoinmune u órgano específica en remisión. Se desconoce el efecto de la inmunoterapia en la enfermedad de base.
- Inmunodeficiencias adquiridas primarias/secundarias o uso de inmunosupresores (diferentes a tratamientos anti-IgE) Se desconoce su impacto en la eficacia de la inmunoterapia.
- Infecciones crónicas (p. ej. hepatitis B o C).
- Historia de reacciones sistémicas graves a inmunoterapia previa dado el mayor riesgo de desarrollo de nuevas reacciones sistémicas.
- Baja adherencia.
- Trastornos psiquiátricos/mentales que interfieran en el buen cumplimiento y la colaboración del paciente. En cualquier caso, debe estar bien controlado antes del inicio de la inmunoterapia.

En general, la experiencia clínica con inmunoterapia en pacientes mayores de 65 años es limitada. En estos pacientes se deberá tener en cuenta la presencia de comorbilidades y medicaciones concomitantes previamente descritas.

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

Las pautas rápidas (cluster) recomendadas son exclusivamente de uso hospitalario (Gutiérrez Fernández 2013).

En casos excepcionales, este tratamiento puede entrañar riesgo de reacciones generalizadas a veces graves (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.) por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

- Es de suma importancia que el personal sanitario lea atentamente los requisitos de administración antes de aplicar este extracto.
- El extracto alergénico debe ser administrado siempre bajo supervisión médica.
- Los extractos alergénicos sólo deben aplicarse si se dispone de medios inmediatamente accesibles que permitan proceder al tratamiento de un paciente que eventualmente sufra una reacción generalizada (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), tales como adrenalina por vía intramuscular u otros. Por eso estos tratamientos deben realizarse en consultas médicas, centros de atención primaria, ambulatorios u hospitales convenientemente dotados. No deben administrarse en ningún caso en el domicilio del paciente.
- Después de la aplicación de todas y cada una de las dosis, el paciente permanecerá 30 minutos como mínimo en el centro donde se le haya administrado el preparado.
- Ante la aparición de cualquier reacción adversa, antes de proseguir con el tratamiento, consulte con el médico prescriptor.
- Es esencial que el paciente esté controlado de forma regular por el médico prescriptor, que es el responsable de cualquier dilución del extracto alergénico u otra alteración necesaria en el tratamiento.

Diater Veneno de Himenópteros es un tratamiento por vía subcutánea, asegúrese de no administrarlo por vía intramuscular o intravenosa.

Se recomienda que las dosis sean divididas en dos partes iguales, administradas con un intervalo de 30 minutos, para evitar la posibilidad de reacciones adversas.

Se considera reacción local leve-moderada cuando la pápula (enrojecimiento/hinchazón) de la zona de inyección es menor a 10 cm de diámetro. En este caso no haría falta ajustar la dosis y el médico especialista deberá valorar la necesidad de tratamiento sintomático.

Si el tamaño es >10 cm, se considera que se trata de una reacción local extensa y el médico especialista deberá establecer el tratamiento sintomático que considera, y deberá valorar posibles modificaciones del tratamiento (p.ej: dividir la dosis entre ambos brazos) (EAACI Allergen Immunotherapy Alvaro-Lozano, et al. User's Guide 2020).

Este medicamento contiene menos de 23 mg sodio (1 mmol) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Se aconseja no realizar movimientos violentos ni ejercicio físico las primeras horas después de la administración de las dosis.

Referencias bibliográficas

- Pitsios C. *et al.* (2015) Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*; 70: 897–909.
- Roberts G. *et al.* (2017) EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*; 1-34
- Alvaro-Lozano M. et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi:10.1111/pai.13189.

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 y estabilizadores de mastocitos) pueden incrementar la tolerancia a la inmunoterapia del paciente y reducir el riesgo de aparición de reacciones leves.

El uso de betabloqueantes debe tenerse en cuenta, ya que en caso de anafilaxia puede verse comprometida la capacidad de respuesta a la adrenalina y se incrementaría el riesgo de reacciones sistémicas más graves, por lo que el especialista debe valorar el beneficio/riesgo. Se recomienda sustituir los betabloqueantes por otro tratamiento alternativo si es posible (Pitsios *et al.* 2015)

Una exposición ambiental elevada al alérgeno causante de los síntomas de forma concomitante a la administración de la inmunoterapia aumenta el riesgo de aparición de reacciones sistémicas. La presencia de una infección aguda de forma concomitante a la administración de la inmunoterapia aumenta el riesgo de aparición de reacciones sistémicas (EAACI Allergen Immunotherapy Alvaro-Lozano, et al. User's Guide 2020).

No hay datos de experiencia clínica respecto al tratamiento con Diater Veneno de Himenópteros y la administración de vacunas profilácticas para enfermedades infecciosas (p. ej. gripe, tétanos...). Se recomienda por precaución que la administración de vacunas profilácticas se realice en la fase de mantenimiento y al menos 7 días tras la última dosis de Diater Veneno de Himenópteros, administrando la siguiente dosis de mantenimiento al menos 2 semanas después (Pfaar O. Allergol Select., 2022).

Referencias bibliográficas

- Pitsios C. *et al.* (2015) Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*; 70: 897–909.
- Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020
- Pfaar O. Allergol Select. 2022.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de estos extractos alergénicos/metabolitos en mujeres embarazadas. El inicio de una inmunoterapia con alérgenos, incluido Diater Veneno de Himenópteros, está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si estos extractos alergénicos/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

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

La influencia de Diater Veneno de Himenópteros sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Normalmente las reacciones que aparecen relacionadas con el tratamiento con Diater Veneno de Himenópteros a son debidas a una reacción inmunológica (local y/o sistémica) al veneno de avispa. Las reacciones locales consisten en la aparición de prurito, urticaria, calor, dolor, edema o inflamación en el lugar/zona de inyección.

Los síntomas de una reacción inmediata aparecen durante los primeros 30 minutos después de la inyección. Los síntomas de una reacción tardía aparecen durante las primeras 24 horas tras la inyección.

El eritema/hinchazón de la zona de inyección es normal, se considera leve-moderado cuando no exceda los 10 cm de diámetro y la decisión de tratamiento queda a criterio clínico. En caso de una reacción local mayor a 10 cm, se considera reacción local extensa y se aconseja el uso de antihistamínicos orales y/o corticoides de uso tópico. Deberán seguirse las medidas y/o medicamentos indicados por el médico.

En general, las reacciones sistémicas consisten en rinitis o (rino)conjuntivitis alérgica, obstrucción o congestión nasal, rinorrea, estornudos, eritema, prurito, parestesia, (angio)edema, edema de labio o palpebral, sibilancia, disnea, tos, hipoventilación o dificultad respiratoria, disfagia, malestar torácico, hipotensión, mareo, pirexia, cefalea, malestar general, que suelen ocurrir entre 15 minutos y 4-6 horas tras la inyección subcutánea.

En el caso de broncoespasmo se recomienda usar broncodilatadores. Excepcionalmente este medicamento puede producir asma, urticaria generalizada, anafilaxia, shock o reacción anafiláctica.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas identificadas durante el periodo de comercialización están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando la siguiente categoría: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Anafilaxia, reacción anafiláctica; shock anafiláctico
Trastorno del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Parestesia, mareo, cefalea
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Edema palpebral, rinoconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Disnea, tos, broncoespasmo, asma, sibilancia, rinitis alérgica, rinorrea, obstrucción o congestión nasal, estornudos, hipoventilación o dificultad respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Edema de labio, disfagia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Urticaria, prurito, (angio)edema, eritema (incluso generalizados)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Reacciones en la zona de inyección/vacunación (incluyendo eritema, urticaria, prurito, pápula, calor, dolor, hinchazón, edema o inflamación); edema o hinchazón periférico, malestar torácico, malestar general, pirexia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Si el paciente experimenta reacciones adversas importantes a raíz del tratamiento, se debe pautar el uso de medicación antialérgica.

En casos excepcionales pueden producirse reacciones anafilácticas graves, incluido el shock anafiláctico. Por ello, como medida de precaución importante el tratamiento debe ser supervisado por un médico y en un ambiente adecuado (ver sección 4.2 y 4.4).

Se deberá contactar con un médico inmediatamente en caso de reacciones sistémicas severas (dificultad para tragar o respirar, entre otros). En algunos casos se pueden producir reacciones anafilácticas graves (p.ej: shock anafiláctico que incluye hipotensión, taquicardia e incluso pérdida del conocimiento). En estos casos, se debe suspender el tratamiento de forma permanente, o hasta que el médico lo recomiende.

Población pediátrica

En general, los efectos adversos observados en niños y adolescentes tratados con Veneno de Himenópteros 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

Referencias bibliográficas

- Pfaar O, Bachert C, Bufe A., *et al.* Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases Allergo J Int. 2014;23(8):282-319.
- Alvaro-Lozano M. et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 25 (Suppl 25): 1-101. doi:10.1111/pai.13189.

- Roberts G. et al. (2017) EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*; 1-34.

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 severas/extensas. En estos casos, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente o hasta que el médico lo recomiende.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Grupo V (Varios), código ATC: V01AA07. Insectos

Mecanismo de acción

Existen evidencias recientes que proveen una explicación plausible para los múltiples mecanismos de la inmunoterapia específica (SIT), induciendo una rápida desensibilización y tolerancia inmune alérgeno-específica a largo plazo, así como la supresión de inflamación alérgica en el tejido afectado. El mecanismo descrito incluye la modificación de la presentación del alérgeno por las células dendríticas las cuales por su parte modifican el fenotipo de las células T alérgeno-específicas, pasando de una respuesta tipo Th2, típica de la inflamación alérgica, a una respuesta tipo Th1. Las células alérgeno-específicas T reguladoras (Treg) juegan un papel importante, productoras de citoquinas supresoras como IL-10 y TGF-beta (Incorvaia 2013). La inducción e incremento de secreción de IL-10 debido a SIT aparentemente regula contra las IgE alérgeno específicas y ello simultáneamente incrementa la producción de IgG4. En consecuencia, IL-10 no solo genera tolerancia en las células T sino que regula la formación de isotipos específicos e influye la respuesta IgE-específica a un fenotipo dominante IgG4 (Akdis and Akdis 2007). La evidencia sugiere efectos biológicos importantes de IgG4 alérgeno específica. Estos efectos incluyen la capacidad IgG-dependiente del suero post-inmunoterapia de inhibir la unión de complejos IgE-alérgeno con células B, bloqueando la subsecuente presentación del alérgeno facilitada por IgE y la activación de linfocitos T alérgeno específicos, y la prevención de la activación alérgeno-IgE dependiente de los basófilos periféricos.

Eficacia clínica y seguridad

Los estudios sobre la eficacia clínica de la inmunoterapia contra el veneno de himenópteros demuestran una disminución en la gravedad de las reacciones alérgicas tras una re-exposición al veneno. En algunos casos no se provocó ninguna reacción sistémica, pero incluso en los pacientes que sí reaccionaron, los síntomas fueron en su mayoría leves y mucho menos graves que previamente a la inmunoterapia, indicando al menos una eficacia parcial del tratamiento. De los pacientes tratados con inmunoterapia, solamente entre el 0% y el 9% de los individuos alérgicos a avispa reaccionaron tras una picadura, pero el porcentaje sube hasta alrededor de un 20% en alérgicos al veneno de abeja (Bonifazi et al 2005). Esta protección se mantiene en la mayoría de los pacientes hasta años después de acabado el tratamiento, con solo un 5-15% de reacciones sistémicas después de 5-13 años (Krishna et al 2011).

Con las pautas generalmente utilizadas se requieren semanas o meses para alcanzar la dosis máxima (100 µg normalmente) con la pauta convencional, mientras que la con pauta rápida solo se necesitan unos días y con la ultra rápida unas horas. El riesgo de reacciones sistémicas usualmente aumenta con la velocidad de la pauta, aunque algunos ensayos sugieren que la pauta rápida es tan segura como la pauta convencional (Krishna et al 2011). La gravedad y cantidad de reacciones sistémicas está más relacionada con el tipo de veneno que con el tipo de pauta usada en la inmunoterapia. El tratamiento con veneno de abeja presenta más reacciones sistémicas que con veneno de avispa. En la literatura se encuentra un gran rango (0-46%) en la incidencia de reacciones adversas atribuibles al tratamiento de inmunoterapia con venenos de himenópteros (Bonifazi et al 2005).

En un estudio multicéntrico con 840 pacientes (Mosbech et al 2000), un 20% de los pacientes tuvieron reacciones adversas (1.9% de inyecciones durante la fase de iniciación y 0.5% durante la de continuación). La gran mayoría de las reacciones comunicadas fueron leves y solo un tercio requirieron tratamiento médico.

Población pediátrica

Los niños pueden recibir inmunoterapia con veneno de himenópteros, ya que la seguridad de la misma es igual o incluso mejor que en adultos. La eficacia de la inmunoterapia contra el veneno de himenópteros en niños es similar o mejor a la encontrada en adultos, con 2.8-9% de pacientes que no responden al tratamiento (Bonifazi et al 2005), al igual que la duración de la protección una vez acabado el tratamiento con solo un 5% de reacciones sistémicas después de 10-15 años en niños (Krishna et al 2011).

Solo se recomienda el tratamiento en niños que hayan sufrido reacciones sistémicas graves a la picadura de un insecto, porque probablemente sufrirán la misma reacción en subsecuentes ocasiones poniendo en riesgo su vida, pero no en aquellos con reacciones sistémicas no graves.

Referencias bibliográficas

- Incorvaia, C. (2013). "Preventive capacity of allergen immunotherapy on the natural history of allergy." *J Prev Med Hyg* 54(2): 71-74.
- Akdis, M. and C. A. Akdis (2007). "Mechanisms of allergen-specific immunotherapy." *J Allergy Clin Immunol* 119(4): 780-791.
- Bonifazi, F., Jutel, M., Biló, B. M., Birnbaum, J., Muller, U. and the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity (2005), Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*, 60: 1459–1470.
- Krishna, M. T., Ewan, P. W., Diwakar, L., Durham, S. R., Frew, A. J., Leech, S. C. and Nasser, S. M. (2011), Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clinical & Experimental Allergy*, 41: 1201–1220.
- Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy* 2000 ;55: 1005-1010.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se dispone de información sobre las propiedades farmacocinéticas de Diater Veneno de Himenópteros. 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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Disolvente de reconstitución

Fenol

Cloruro sódico

Agua para preparaciones 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.

Conservación tras reconstitución

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

La caducidad una vez reconstituido el vial, es como sigue:

- Vial 1 (1 µg/ml): 1 día
- Vial 2 (10 µg/ml): 1 día
- Vial 3 (100 µg/ml): 3 meses

Conservar en el embalaje original. Evitar exposiciones prolongadas a elevada temperatura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

Conservar en el embalaje original.

No utilice Diater Veneno de Himenópteros si observa pérdida de contenido de los viales o deterioro en el envase.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (Tipo I), con tapón de goma (Tipo I) y cápsula de aluminio.

Diater Veneno de Himenópteros está formado por dos presentaciones: tratamiento de iniciación y de continuación.

Tratamiento de Iniciación

La presentación contiene ocho viales de sustancia activa (1-2-2-3-3-3-3-3) y ocho viales de disolvente de reconstitución.

	Vial	Nº de viales	Cantidad de sustancia activa	Volumen
Substancia activa <i>Polistes spp</i>	Nº 1 Etiqueta verde	1 vial	1,2 µg	-
	Nº 2 Etiqueta amarilla	2 viales	12 µg	-
	Nº 3 Etiqueta roja	5 viales	120 µg	-
Disolvente de reconstitución	Etiqueta gris	8 viales	-	1,7 ml

Tratamiento de Continuación

La presentación contiene cinco viales de sustancia activa (3-3-3-3-3) y cinco viales de disolvente de reconstitución.

	Vial	Nº de viales	Cantidad de sustancia activa	Volumen
Substancia activa <i>Polistes spp</i>	Nº 3 Etiqueta roja	5 viales	120 µg	-
Disolvente de reconstitución	Etiqueta gris	5 viales	-	1,7 ml

Se incluyen jeringuillas de 5 ml para la reconstitución y de 1 ml, de un solo uso, para asegurar las condiciones de esterilidad en la administración y facilitar la dosificación.

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.

Instrucciones de reconstitución

Para reconstituir el vial que se va a administrar, extraer 1,2 ml de uno de los viales de disolvente de reconstitución e introducirlo lentamente en el vial de liofilizado que corresponda según la pauta de administración indicada.

Se incluyen jeringuillas de 5 ml para la reconstitución y de 1 ml, de un solo uso, para asegurar las condiciones de esterilidad en la administración y facilitar la dosificación. En su ausencia, deberá usar jeringuillas de insulina o tuberculina de 1 ml, perfectamente equilibradas y graduadas en décimas partes de mililitro. Las agujas deben ser subcutáneas de calibre 4/10 mm.

Agitar suavemente hasta que se observe que la solución es homogénea.

Agitar el vial suavemente antes de cada extracción.

Una vez reconstituídos los viales, estos deben ser usados inmediatamente. No reconstituir los viales siguientes hasta que corresponda.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO (S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Noviembre 2023.