

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diater Polimerizado solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Diater Polimerizado es un tratamiento de inmunoterapia (vacuna), cuyo principio activo son extractos alérgicos modificados (también conocidos como alérgoides) a cuyos alérgenos está sensibilizado el paciente, que se administra vía subcutánea para el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

Diater Polimerizado 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 Polimerizado en cada caso.

Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diater Polimerizado 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

Posología

Diater Polimerizado es un tratamiento por vía subcutánea.

El tratamiento consta de dos fases: fase de inicio y de continuación. La pauta general recomendada es (aunque el médico puede modificarla según su criterio terapéutico):

1. **Inicio:** el objetivo es ir incrementando la dosis de alérgeno gradualmente hasta que se alcance la dosis máxima recomendada, que será la dosis considerada de mantenimiento o continuación. Debido a las diferencias en sensibilidad a los alérgenos, el tratamiento para cada paciente debe ser controlado por su médico quien puede valorar ajustes en la misma. La dosis debe aumentarse solamente en caso de que la dosis previa sea bien tolerada. Existen diferentes pautas de inicio de la inmunoterapia.
2. **Continuación:** consiste en la administración de la dosis máxima recomendada una vez al mes durante un periodo de 3 a 5 años, tal y como determine el médico.

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

Se recomiendan dos pautas de inicio distintas: la pauta ambulatoria, en la cual se va aumentando progresivamente la concentración de alérgeno, y una pauta de iniciación rápida en la que directamente se empieza inyectando la concentración más alta de alérgeno, alcanzándose la dosis máxima durante el día del

inicio del tratamiento. Será a criterio médico la modificación de la pauta en función de la tolerabilidad y grado de sensibilización individual, la aparición de procesos intercurrentes en el transcurso de la inmunoterapia y/o el nivel de exposición al alérgeno.

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

Fase de Inicio

Pauta ambulatoria:

Compruebe que la presentación consta de uno, dos o tres viales de Diater Polimerizado (en función del criterio del médico). Diater Polimerizado dispone de dos tipos de pautas ambulatorias, que podrán ser utilizadas a criterio del especialista.

Pauta 1:

Las inyecciones se administrarán a intervalos semanales, excepto una vez alcanzada la dosificación máxima, que se espaciará 1 mes.

DÍA	VIAL	DOSIS RECOMENDADAS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 1	3 Etiqueta roja	0,2 mL	semanal	
Día 8	3 Etiqueta roja	0,5 mL	semanal	
Día 38	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual	

Pauta 2:

Comience la administración del tratamiento siempre por el vial de menor numeración que corresponde al de menor concentración de polimerizado.

Las inyecciones se administrarán a intervalos semanales, excepto una vez alcanzada la dosis máxima con el vial 3 del tratamiento de inicio que se espaciará 1 mes.

DÍA	VIAL	DOSIS RECOMENDADAS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 1	1 Etiqueta verde	0,5 mL	semanal	
Día 8	2 Etiqueta amarilla	0,5 mL	semanal	
Día 15	3 Etiqueta roja	0,5 mL	semanal	
Día 45	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual	
Día 75	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual	

Pauta rápida (agrupada o cluster):

DÍA	VIAL	DOSIS RECOMENDADAS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 1	3 Etiqueta roja	0,2 + 0,3 mL	30 - 45 minutos	
Día 31	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual	
Día 61	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual	
Día 91	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual hasta terminar el contenido del vial	

Fase de Continuación

Compruebe que la presentación consta de uno o dos viales nº 3, según la prescripción del médico.

Las inyecciones se administrarán mensualmente durante 3-5 años.

DÍA	VIAL	DOSIS RECOMENDADAS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 121	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual	
Día 151	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual	
Día 181	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual	
Día 211	3 Etiqueta roja	0,5 mL	mensual	

Los envases pueden presentar después de su agitación una ligera opacidad. Esta opacidad se incrementará con la concentración del vial.

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 le consulte a su médico antes de 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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Diater Polimerizado en la población pediátrica. De cualquier modo, el tratamiento con inmunoterapia subcutánea en niños está ampliamente apoyado por publicaciones científicas (ver sección 5.1), si bien siguiendo las recomendaciones vigentes para el manejo de la inmunoterapia subcutánea, Diater Polimerizado no debe emplearse en niños menores de 2 años y debe emplearse con precaución en niños de 2 a 5 años, siempre después de evaluar riesgo-beneficio.

Población de edad avanzada

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Diater Polimerizado en ancianos (mayores de 65 años). La posología para este grupo de pacientes es la misma recomendada para adultos. Hay que valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio, así como cualquier tipo de comorbilidad (ej: enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares) que puedan aumentar el riesgo del uso de este tratamiento.

Forma de administración

Diater Polimerizado está destinado a la administración por vía subcutánea.

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

- Desinfectar la zona 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 medicamento.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Siguiendo las recomendaciones vigentes, el uso de inmunoterapia subcutánea con aeroalérgenos, incluido Diater Polimerizado se encuentra adicionalmente contraindicado en los siguientes casos:

- Asma grave o mal controlado
- Enfermedades autoinmunes activas (sin respuesta al tratamiento)
- Neoplasias malignas
- Niños menores de 2 años
- El tratamiento de inmunoterapia no debe iniciarse durante el embarazo
- SIDA

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

Siguiendo las recomendaciones vigentes, el uso de inmunoterapia subcutánea con aeroalérgenos, incluido Diater Polimerizado debe emplearse con precaución valorando el riesgo/beneficio de forma individual en los siguientes casos:

- Pacientes con asma parcialmente controlada. Ante un paciente con asma parcialmente controlada 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.
- Enfermedad autoinmune en remisión. Se desconoce el efecto de la inmunoterapia en la enfermedad de base.
- Inmunodeficiencias adquiridas 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)
- Trastornos psiquiátricos / mentales que interfieran en el buen cumplimiento y colaboración del paciente. El paciente debe en cualquier caso estar bien controlado antes del inicio de la inmunoterapia.
- Historia de reacciones sistémicas graves a inmunoterapia previa dado el mayor riesgo de desarrollo de nuevas reacciones sistémicas.

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.

Como con otras inmunoterapias, existe un mayor riesgo potencial de reacciones adversas en etapas de mayor exposición al alérgeno. Se recomienda el inicio de tratamiento con inmunoterapia subcutánea, incluido Diater Polimerizado, al menos dos meses antes de la estación polínica en caso de alérgenos estacionales; o cuando la exposición al alérgeno sea la más baja (y las medidas de evitación se hayan implementado) en caso de aeroalérgenos perennes.

Una vez iniciada la inmunoterapia, deberá valorarse la posible reducción de dosis durante la co-estacionalidad.

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

No se recomienda la administración de Diater Polimerizado el mismo día de la administración de otras inmunizaciones profilácticas. Es aconsejable que la administración de vacunas profilácticas (ej. gripe) sea al menos 7 días tras la última dosis de Diater Polimerizado, administrando la siguiente dosis de mantenimiento al menos 2 semanas después (ver sección 4.5).

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 alérgico debe ser administrado siempre bajo supervisión médica.
- Los extractos alérgicos 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, el riesgo debe ser evaluado por el médico.
- Es esencial que el paciente esté controlado de forma regular por el médico prescriptor, que es el responsable de cualquier dilución del extracto alérgico u otra alteración necesaria en el tratamiento.

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

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 User's Guide 2020).

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de potasio".

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) 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 de valorar riesgo-beneficio. 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 Polimerizado 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 Polimerizado, 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 Polimerizado, 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 Polimerizado sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante el periodo de comercialización, las reacciones más frecuentes comunicadas con Diater Polimerizado en pacientes adultos y pediátricos son reacciones locales y consisten generalmente en la aparición de eritema, edema, inflamación, erupción, prurito, urticaria, calor, dolor o hipoestesia en la zona o lugar de inyección. Suelen presentarse entre los 10 y 60 minutos tras la administración y persistir varias horas, desapareciendo sin necesidad de tratamiento.

La induración y/o eritema de la zona de inyección es normal, mientras no exceda los 10 cm de diámetro. En caso de una reacción local mayor se aconseja el uso de antihistamínicos orales y/o corticoides de uso tópico.

Las posibles reacciones sistémicas son: reacción alérgica generalizada grave (anafilaxia), hipotensión debida a reacción alérgica (shock anafiláctico), sibilancias, asma, disnea, hinchazón, urticaria, eritema, lagrimeo aumentado, prurito en el ojo y/o dolor ocular, fatiga, escalofrío, náuseas, pirexia y/o malestar general. Para el tratamiento de la anafilaxia se deberán seguir las indicaciones recogidas en los protocolos de actuación vigentes.

Lista tabulada de reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica; shock anafiláctico

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea, asma, sibilancia

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en la zona de inyección/vacunación, calor, dolor, edema, eritema, hinchazón, inflamación, prurito, urticaria, hipoestesia en el lugar o zona de inyección.

Fatiga, escalofrío, pirexia, malestar

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

Trastornos oculares

Lagrimo aumentado, prurito en el ojo, dolor ocular

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

Trastornos gastrointestinales

Náuseas

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Urticaria (incl. generalizada).

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

Trastornos vasculares

Hipotensión.

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

En la etapa de post comercialización se notificaron casos de reacciones anafilácticas graves, incluido el shock anafiláctico. Por ello, como medida de precaución importante el comienzo del tratamiento debe ser supervisado por un médico (ver sección 4.2 y 4.4).

Se deberá contactar con un médico inmediatamente en caso de reacciones sistémicas severas. En estos casos, se debe suspender el tratamiento de forma permanente, o hasta que el médico lo recomiende.

Población pediátrica

En general, la naturaleza de los efectos adversos observados en niños y adolescentes tratados con Diater Polimerizado es similar 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 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 severas. 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: V01AA. Extractos alérgicos

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 & 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.

Los extractos alérgicos de Diater Polimerizado son extractos que han sido modificados (polimerización con glutaraldehído) con el objetivo de disminuir la capacidad de producir reacciones adversas manteniendo la capacidad de inducir una respuesta inmunológica adecuada. El glutaraldehído reacciona covalentemente con los grupos amino de las cadenas polipeptídicas de los distintas proteínas que constituyen los extractos alérgicos, generando un polímero estable y de alto peso molecular donde los epítomos alérgicos reconocidos por las IgEs quedan escondidos, dejando la mayoría de los determinantes alérgicos accesibles para ser procesados por células fagocíticas presentadoras de antígenos las cuales transmiten la información inmunológica a las células productoras de anticuerpos IgG reduciendo así la alergenidad. La reducción de la fijación de IgE, y por tanto la reducción potencial en la capacidad de inducir una reacción alérgica, es debido a la estructura de las moléculas formadas tras el polimerizado.

Mediante técnica de Western-blot y ELISA de inhibición se ha comparado la actividad inmunogénica y alergenidad de Diater Polimerizado (en concreto *Dermatophagoides pteronissynus*) con respecto al producto nativo sin modificar (Froilan *et al.* 2014). Los resultados muestran que las IgE del suero de pacientes alérgicos no fueron capaces de reconocer los alérgenos del polimerizado y que se necesitó una concentración 50 veces mayor para alcanzar el mismo grado de inhibición que el encontrado en el alérgeno no modificado, indicando una pérdida de potencia alérgica de Diater Polimerizado por encima del 95%.

Eficacia clínica y seguridad

La Organización Mundial de la Salud (Bousquet *et al.* 1998) y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (Burks *et al.* 2013; Roberts *et al.* 2017) consideran a la inmunoterapia alérgica un tratamiento efectivo frente a rinoconjuntivitis y asma alérgico.

Los beneficios clínicos incluyen la reducción del número y gravedad de los síntomas de la alergia y la menor dependencia del uso de medicamentos sintomáticos. Los beneficios pueden mantenerse hasta 12 años tras los 3-5 años de inmunoterapia específica, y una mayor duración del tratamiento está asociada con beneficios clínicos más duraderos. Además, la inmunoterapia puede disminuir el riesgo de desarrollo de nuevas sensibilidades a otros alérgenos inhalados tanto en pacientes que están monosensibilizados como en los polisensibilizados (Cox *et al.* 2014).

Las reacciones adversas se clasifican en locales y sistémicas. La gravedad de las reacciones sistémicas inducidas por la inmunoterapia subcutánea puede variar desde leves síntomas a anafilaxia. En un sondeo realizado durante 2007 y 2009 tras la administración de 8 millones de inyecciones por año, las reacciones sistémicas reportadas fueron de 0,1% de las inyecciones, ninguna con desenlace fatal. La mayoría de estas reacciones sistémicas (86%) sucedieron dentro de los 30 minutos posteriores tras la administración de la inyección. En cuanto a las reacciones sistémicas retardadas la mayoría fueron leves, aunque también se observaron graves (Burks *et al.* 2013).

El riesgo de reacciones sistémicas a inmunoterapia específica basado en protocolos convencionales de aumento de dosis es de aproximadamente 0,2% por inyección (1 en 500) (Ravi & Rank 2013). Revisiones sistemáticas

han mostrado que la inmunoterapia subcutánea (SCIT) es segura cuando se prescribe a pacientes seleccionados en una consulta de un especialista con unas instalaciones adecuadas y personal médico entrenado. SCIT puede producir reacciones adversas tanto locales como sistémicas; no obstante, en la mayoría de los casos estos síntomas son fácilmente reversibles si se reconocen a tiempo y con el tratamiento adecuado. Las reacciones adversas pueden darse con preparados de alérgenos tanto si son extractos estandarizados, alergoides o alérgenos recombinantes (Calderon *et al.* 2011).

Recientes meta-análisis han mostrado que la inmunoterapia con alergoides / extractos polimerizados son efectivos en la reducción de síntomas y medicación en comparación con placebo en el tratamiento de la rinitis alérgica (Dhami *et al.* 2017).

Población pediátrica

La inmunoterapia con alérgenos no es un tratamiento indicado para niños menores de 2 años. En niños de entre 2 y 5 años se deberá considerar caso a caso bajo completa supervisión de un médico con experiencia en la identificación y tratamiento de signos de anafilaxia en este grupo de edad (Wiley *et al.* 2006; Pitsios *et al.* 2015).

Un estudio retrospectivo de inmunoterapia subcutánea en 239 niños menores de 5 años (8-59 meses de edad), que recibieron 6689 inyecciones reportó una reacción sistémica 90 minutos después de la administración en un niño de 3 años de edad. Un segundo estudio de inmunoterapia subcutánea para tratar el asma alérgico debido a ácaros, en 22 bebés, de los cuales cuatro eran menores de 3 años, se observó leve broncoespasmo en 7/22 de los bebés como reacción adversa, aunque continuaron con el tratamiento (Pitsios *et al.* 2015).

El inicio temprano del tratamiento de inmunoterapia apropiado en niños con rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma reduce el riesgo de progresión de la enfermedad alérgica. Este efecto es sostenido durante los años posteriores tras la finalización del tratamiento de inmunoterapia (Jacobsen *et al.* 1996; Larenas-Linnemann *et al.* 2011).

La evaluación de los efectos diferenciales de la inmunoterapia basada en el estado de desarrollo de los niños y adolescentes puede ayudar a optimizar el tratamiento y a identificar la dosis óptima, frecuencia, duración y edad de inicio del tratamiento en niños (Kim *et al.* 2013).

Otra revisión analiza 31 estudios sobre SCIT en niños de 3 a 18 años, y concluye que hay una evidencia aceptable de que la inmunoterapia subcutánea con polen de gramíneas, *Alternaria alternata* y ácaros del polvo es beneficiosa en niños alérgicos (Larenas-Linnemann *et al.* 2011).

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., Akdis C. A. (2007) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*; 19(4): 780-791.
- Froilán S., Pineda F., Rodríguez D. (2014) Caracterización del polimerizado de "Dermatophagoides pteronyssinus" modificado con glutaraldehído. *Dianas*; 3(1): e20140907.
- Bousquet, Jean *et al.* (1998) Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; Volume 102 , Issue 4 , 558 - 562
- 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
- Roberts G. *et al.* (2017) EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*; 1-34
- Cox L. S., Hankin C., *et al.* (2014) Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 2(2): 156-160.
- Ravi, A., Rank M. A. (2013) Reducing and managing systemic reactions to immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 13(6): 651-655.
- Calderon, M. A., R. J. Boyle, *et al.* (2011) Immunotherapy: The meta-analyses. What have we Learned? *Immunol Allergy Clin North Am*; 31(2): 159-173, vii.

- Dhimi S. *et al.* (2017) Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis; A systematic review and meta-analysis. *Allergy*; 2017; 72: 1597-1631
- Wiley J. and Sons (2006) Subcutaneous immunotherapy. *Allergy*; Volume 61, Issue s82 3–5
- Pitsios C. *et al.* (2015) Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*; 70: 897–909.
- Jacobsen L. *et al.* (1996) Immunotherapy as a preventive treatment. *J Allergy Clin Immunol*; 97(abstract): p. 232.
- Kim, J. M., Lin S. Y. *et al.* (2013) Allergen-specific immunotherapy for paediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Paediatrics*; 131(6): 1155-1167.
- Larenas-Linnemann *et al.* (2011) Evidence of effect of subcutaneous immunotherapy in children: complete and updated review from 2006 onward. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 107:407-16

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se dispone de información sobre las propiedades farmacocinéticas de Diater Polimerizado. 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 demasiada 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

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad anormal y de capacidad irritante del disolvente usado en Diater Polimerizado constituido por los excipientes (ver sección 6.1). Los estudios de toxicidad anormal se realizaron en ratón y cobaya, dosificándose 700 veces la dosis recomendada en humanos, no observándose toxicidad. El estudio de capacidad irritante no específica se realizó en ratas, dosificándose 700 veces la dosis recomendada en humanos, siendo levemente irritante el diluyente usado en Diater Polimerizado.

Se realizó un cuarto estudio para evaluar el efecto irritante de un extracto polimerizado de *Dermatophagoides pteronyssinus*, dosificándose 2,5 mg/Kg a una concentración de 0,17 mg/mL en conejos. No se observó irritación en los sujetos de estudio.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fenol
 Cloruro sódico
 Fosfato monopotásico
 Fosfato disódico
 Agua para preparaciones inyectables

Los extractos alérgicos de Diater Polimerizado han sido polimerizados con glutaraldehído y no contienen hidróxido de aluminio.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

No debe de utilizarse este medicamento después de la fecha de caducidad que se muestra 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 Polimerizado si observa pérdida de contenido de los viales o deterioro en el envase.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Tratamiento de Inicio

La presentación puede contener uno, dos o tres viales de extracto alérgico. Las posibles presentaciones son:

- Presentación con un vial de polimerizado (3)
- Presentación con dos viales de polimerizado (3-3)
- Presentación con tres viales de polimerizado (1-2-3)

	Vial	Nº de viales	Concentración	Volumen
Substancia activa - alérgico	Nº 1 Etiqueta verde	0 o 1 viales	1/100 del vial Nº 3	3 mL
	Nº 2 Etiqueta amarilla	0 o 1 viales	1/10 del vial Nº 3	3 mL
	Nº 3 Etiqueta roja	1 o 2 viales	Concentración máxima (diferente para cada alérgico)	3 mL

Tratamiento de Continuación

La presentación puede contener uno (3) o dos (3-3) viales nº 3.

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

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

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2023