



Diater Laboratorio de Diagnóstico
y Aplicaciones Terapéuticas, S.A

Ficha técnica o resumen de las características del producto

**Alt a 1 MOL
Polvo y disolvente para suspensión inyectable**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alt a 1 MOL 0,046 µg polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Alt a 1 MOL 0,46 µg polvo y disolvente para suspensión inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La sustancia activa consiste en la proteína purificada Alt a 1, un alérgeno mayor del hongo *Alternaria alternata*.

Cada vial A contiene 0,046 microgramos de Alt a 1 liofilizado.

Cada vial B contiene 0,46 microgramos de Alt a 1 liofilizado.

Se presenta con un disolvente de reconstitución para obtener una suspensión de alérgeno adsorbido en hidróxido de aluminio, para administración por vía subcutánea.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alt a 1 MOL es un producto de inmunoterapia específica individualizada (vacuna alérgica) para el tratamiento de pacientes alérgicos con rinitis, conjuntivitis, asma alérgica y otras patologías producidas por una hipersensibilidad de tipo I frente al hongo *Alternaria alternata*.

Alt a 1 MOL está indicado en adultos, niños y adolescentes.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La pauta general recomendada es (aunque el médico puede modificarla según su criterio terapéutico):

1. **Inicio:** el objetivo es ir incrementando la dosis del medicamento gradualmente hasta que se alcance la dosis máxima tolerada, que será la dosis de mantenimiento o continuación. Debido a las diferencias de sensibilidad al alérgeno, 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 2 años. Es importante que Alt a 1 MOL sea usado de forma regular durante todo el periodo del tratamiento para que sea efectivo.

Alt a 1 MOL es un tratamiento por vía subcutánea.

Cada vial de Alt a 1 MOL debe ser reconstituido inmediatamente antes de su administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución previa a la administración, ver sección 6.6

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 inyectando la concentración más alta de alérgeno. 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:

Tratamiento de Inicio

Pauta convencional:

Compruebe que la presentación consta de dos viales A, cuatro viales B y seis viales de disolvente de reconstitución.

Comience la administración del tratamiento siempre por el vial A que corresponde al de menor concentración de liofilizado de Alt a 1.

Las inyecciones deben administrarse una vez por semana excepto los dos últimos viales B que se espaciarán un mes.

DÍA	VIAL	DOSIS RECOMENDADAS	INTERVALO ENTRE DOSIS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 1	A Etiqueta amarilla	1ª Dosis: 0,1 ml	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,2 ml			
Día 8	A Etiqueta amarilla	1ª Dosis: 0,4 ml	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,4 ml			
Día 15	B Etiqueta roja	1ª Dosis: 0,1 ml	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,2 ml			
Día 22	B Etiqueta roja	1ª Dosis: 0,4 ml	30 minutos	mensual	
		2ª Dosis: 0,4 ml			
Día 52	B Etiqueta roja	0,8 ml	mensual		
Día 82	B Etiqueta roja	0,8 ml	mensual		

Pauta rápida (agrupada o cluster):

Compruebe que la presentación consta de tres o seis viales B y el mismo número de viales de disolvente de reconstitución, según la prescripción del médico.

DÍA	VIAL	DOSIS RECOMENDADAS	INTERVALO ENTRE DOSIS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
Día 1	B Etiqueta roja	1ª Dosis: 0,1 ml	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,2 ml			
Día 8	B Etiqueta roja	1ª Dosis: 0,4 ml	30 minutos	semanal	
		2ª Dosis: 0,4 ml			
Día 38	B Etiqueta roja	0,8 ml	mensual		

Tratamiento de Continuación

Compruebe que la presentación consta de tres o seis viales B y el mismo número de viales de disolvente de reconstitución, según la prescripción del médico.

Las inyecciones se administrarán mensualmente durante 2 años.

VIAL	DOSIS RECOMENDADAS	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA
B Etiqueta roja	0,8 ml	mensual	
B Etiqueta roja	0,8 ml	mensual	
B Etiqueta roja	0,8 ml	mensual	

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Alt a 1 MOL en la población pediátrica no se ha determinado. 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, Alt a 1 MOL no debe emplearse en niños menores de 2 años y debe emplearse con precaución en niños de 2 a 5 años.

Para el tratamiento en pacientes pediátricos, el médico debe tener experiencia en el tratamiento de enfermedades alérgicas en niños. La posología será determinada por el médico tras una cuidadosa consideración, teniendo en cuenta el nivel de eficacia esperado en ese grupo de edad (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Alt a 1 MOL en ancianos (mayores de 65 años).

Forma de administración

Alt a 1 MOL está destinado a la administración por vía subcutánea.

Es muy importante seguir las instrucciones antes de la utilización de Alt a 1 MOL:

- Comenzar la administración del tratamiento siempre por el vial A que corresponde al de menor concentración.
- Agitar el vial suavemente antes de cada extracción.
- Proceder a extraer las dosis de tratamiento.

- Asegurar que la vía de administración sea por 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.
- 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.

Alt a 1 MOL debe ser reconstituido inmediatamente 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 Alt a 1 MOL está contraindicado en caso de hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El uso de Alt a 1 MOL 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
- Pirexia

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 con aeroalérgenos, incluido Alt a 1 MOL debe emplearse con precaución valorando el beneficio/riesgo 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 estar, en cualquier caso, 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.

En niños con asma concomitante e infección aguda del tracto respiratorio superior se debe suspender temporalmente el tratamiento con Alt a 1 MOL hasta que la infección haya desaparecido.

No se recomienda la administración de Alt a 1 MOL el mismo día de la administración de otras inmunizaciones. Es aconsejable que entre las administraciones haya una diferencia de al menos 10 días (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 medicamento.
- Alt a 1 MOL debe ser administrado siempre bajo supervisión médica.
- Alt a 1 MOL sólo debe 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 este tratamiento debe realizarse en consultas médicas, centros de atención primaria, ambulatorios u hospitales convenientemente dotados. No debe 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 medicamento.
- 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 medicamento u otra alteración necesaria en el tratamiento.

Alt a 1 MOL es un tratamiento por vía subcutánea, es preciso asegurarse de no administrarlo por vía intramuscular o intravenosa.

El enrojecimiento en el lugar de la inyección es normal, siempre y cuando éste no exceda de 5 cm de diámetro (Malling & Weeke 1993). Si se presenta una reacción mayor, se deberán tomar las medidas necesarias a criterio del médico para dicha reacción.

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

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
- Malling H.J., Weeke, B. (1993) Position paper: immunotherapy. *Allergy*; 48:9–35.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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

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

No hay experiencia clínica respecto al tratamiento con Alt a 1 MOL y la vacunación profiláctica simultánea para enfermedades infecciosas (p. ej. gripe, tétanos...).

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. El inicio de una inmunoterapia con alérgenos, incluido Alt a 1 MOL, está contraindicado durante el embarazo.

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

Resumen del perfil de seguridad

Reacciones locales

En general, las reacciones locales descritas consisten en la aparición de eritema, edema, inflamación, calor, dolor, prurito, habones (urticariales) en el lugar de la 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 5 cm de diámetro. En caso de una reacción local mayor se aconseja el uso de antihistamínicos orales y/o corticoides de uso tópico.

Reacciones sistémicas moderadas

En general, las reacciones sistémicas moderadas descritas consisten en rinitis, (rino-)conjuntivitis, asma, sibilancia, broncoespasmo, disnea, tos, prurito o urticaria (generalizada), angioedema.

Adicionalmente pueden darse casos de cefalea, mareo o malestar, parestesia, infección del tracto respiratorio, sinusitis, dermatitis, erupción maculopapular, dismenorrea, presíncope, hematomas, contusión y rigidez musculoesquelética.

Reacciones sistémicas graves

En casos excepcionales, puede producirse reacciones sistémicas graves, como reacción anafiláctica o shock anafiláctico. Para el tratamiento de la anafilaxia se deberán seguir las indicaciones recogidas en los protocolos de actuación vigentes.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla de reacciones adversas está basada en datos de un ensayo clínico controlado donde se investigó Alt a 1 en pacientes adultos y niños con rinitis o rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma leve o moderada, sensibilizados al alérgeno mayor Alt a 1 del hongo *Alternaria alternata*.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas identificadas en el ensayo clínico están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera que experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Conjuntivitis, infección del tracto respiratorio, sinusitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Dermatitis, prurito generalizado, erupción maculopapular, prurito
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Dismenorrea
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, mareo, parestesia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo dolor, edema, eritema, prurito)
	Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, (incluyendo induración, pápula, calor, dolor, hinchazón, inflamación, inflamación, molestia, hematoma); malestar general, dolor, inflamación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Rinitis
	Frecuentes	Disnea; tos, asma
Trastornos vasculares	Frecuentes	Presíncope, hematoma
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Contusión, rigidez musculoesquelética

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.

Este medicamento puede producir reacciones anafilácticas graves, incluido el choque anafiláctico, considerándose un efecto de clase de la inmunoterapia. Por ello, como medida de precaución importante el 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 Alt a 1 MOL es similar a la observada 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: V01AA04. Hongo de moho y de levadura.

Mecanismo de acción

Existen pruebas recientes que proveen una explicación plausible para los múltiples mecanismos de la inmunoterapia con alérgenos (ITA), 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 los linfocitos T alérgeno-específicos, pasando de una respuesta tipo Th2, típica de la inflamación alérgica, a una respuesta tipo Th1. Los linfocitos alérgeno-específicos T reguladores (Treg) juegan un papel importante, productores de citocinas supresoras como IL-10 y TGF-beta (Incorvaia 2013). La inducción e incremento de secreción de IL-10 debido a AIT aparentemente regula contra las IgEs alérgeno específicas y ello simultáneamente incrementa la producción de IgG4. En consecuencia, IL-10 no solo genera tolerancia en los linfocitos T sino que regula la formación de isotipos específicos e influye la respuesta IgE-específica a un fenotipo dominante IgG4 (Akdis & Akdis 2007). Las pruebas sugieren efectos biológicos importantes de IgG4 alérgeno específica. Estos efectos incluyen la capacidad IgG-dependiente del suero posinmunoterapia de inhibir la unión de complejos IgE-alérgeno con linfocitos 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.

Alt a 1 MOL contiene solamente la proteína purificada Alt a 1, por lo tanto, presenta menos epítomos al sistema inmunitario lo que permite la modulación de la respuesta inmune y la producción de IgG del tipo 4 (IgG4) específicos frente a solo un alérgeno.

Eficacia clínica y seguridad

Durante el ensayo clínico realizado por Diater se estudiaron los efectos de la inmunoterapia únicamente con Alt a 1 a dosis baja en la titulación de anticuerpos IgE e IgG4 específicos frente a Alt a 1, en la respuesta bronquial a adenosina 5'-monofosfato (AMP) y en metacolina y en los marcadores de inflamación en el aire exhalado (óxido nítrico) y en condensado de aire exhalado (pH y peróxido de hidrógeno) en pacientes asmáticos y con rinitis alérgica sensibilizados a *Alternaria alternata*.

Los resultados se resumen a continuación:

1. En pacientes con alergia respiratoria y asma y/o rinitis, sensibilizados al alérgeno mayor de *Alternaria alternata* (Alt a 1), la inmunoterapia con este alérgeno mayor purificado puede inducir una respuesta inmune sistémica, como queda demostrado por el aumento significativo de la producción de anticuerpos IgG4 alérgeno-específicos del grupo tratado con inmunoterapia frente a los tratados con placebo.
2. La inmunoterapia con Alt a 1 no produce modificaciones significativas en la reactividad bronquial frente a agonista directo e indirecto o en los marcadores de suposiciones de inflamación bronquial o en los marcadores de respuesta sistémica inflamatoria analizados.
3. El tratamiento es bien tolerado, no está asociado con efectos adversos generales y la frecuencia con la que induce un efecto adverso local es similar a la observada con el placebo.
4. Los resultados prueban que las concentraciones de óxido nítrico exhalado (FENO) en pacientes con alergia respiratoria, en estado basal, se correlacionan con la respuesta a AMP, pero no con la respuesta a metacolina. Estos resultados confirman que la determinación de la respuesta bronquial

a AMP es más útil para identificar la intensidad de inflamación que el estudio de la respuesta a metacolina.

Adicionalmente en ensayo clínico fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en grupos paralelos, que evaluaba la eficacia clínica y seguridad de la inmunoterapia con el alérgeno mayor purificado Alt a 1, en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma leve o moderada, sensibilizados a Alt a 1 se estudiaron los efectos de la inmunoterapia con Alt a 1 en el índice combinado de frecuencia, severidad de síntomas y consumo de medicación, en la titulación de anticuerpos IgE, IgG y IgG₄ específicos frente a Alt a 1 y en respuesta cutánea a *Alternaria alternata* y Alt a 1, en pacientes con rinitis alérgica con o sin asma sensibilizados a Alt a 1.

Los resultados obtenidos en el ensayo clínico se resumen a continuación:

1. En pacientes con alergia respiratoria y rinitis alérgica y/o asma, sensibilizados al alérgeno mayor de *Alternaria alternata* (Alt a 1), la inmunoterapia con este alérgeno aislado purificado obtiene una mejoría estadísticamente significativa con respecto al placebo en el índice combinado de síntomas y consumo de medicación siendo esta de un 63% en el primer año de tratamiento.
2. Las áreas de las pápulas de las pruebas cutáneas con *Alternaria alternata* y Alt a 1 se redujeron significativamente en los dos grupos activos estudiados a los 12 meses de tratamiento.
3. El 47% de los pacientes con dosis alta (0,37 µg), obtuvo negativización de las pruebas cutáneas del alérgeno mayor de *Alternaria alternata* (Alt a 1).
4. La cinética serológica mostró una reducción del 29% de la IgE a los 24 meses en el grupo de dosis alta.
5. El cociente IgG₄/IgE Alt a 1 específica mostró una disminución de 28 veces tras 12 meses de tratamiento, y en 50 veces tras 24 meses de tratamiento en el grupo tratado con la dosis alta.

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 su uso caso a caso y 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 6.689 inyecciones registró 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 alérgica debida a ácaros, en 22 bebés, de los cuales cuatro eran menores de 3 años, se observó un broncoespasmo leve 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 ITSC 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.
- 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 Alt a 1 MOL. No es posible llevar a cabo estudios farmacocinéticos de productos de inmunoterapia con alérgenos, 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 han observado efectos tóxicos en los estudios de toxicidad anormal en rata y ratón empleando cantidades superiores al tratamiento. Los resultados de un estudio de capacidad irritante no específica hecho en rata muestran que el producto no es irritante ya que hay ausencia de signos clínicos atribuibles al producto.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Disolvente de reconstitución

Cloruro sódico

Hidróxido de aluminio

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.

Alt a 1 MOL se presenta en envases monodosis. Una vez reconstituidos los viales, éstos deben ser usados inmediatamente. Posteriormente a la administración de cada dosis desechar el vial para evitar confusiones.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Alt a 1 MOL está formado por dos presentaciones: tratamiento de inicio y continuación.

Envases para tratamiento de inicio

Tratamiento de inicio contiene 2 viales de vial A (etiqueta amarilla) de Alt a 1 MOL (0,046 µg), 4 viales de vial B (etiqueta roja) de Alt a 1 MOL (0,46 µg) y 6 unidades de disolvente para reconstitución (1 ml).

Tratamiento de inicio que contiene 3 viales de vial B (etiqueta roja) de Alt a 1 MOL (0,46 µg) y 3 unidades de disolvente para reconstitución (1 ml).

Tratamiento de inicio que contiene 6 viales de vial B (etiqueta roja) de Alt a 1 MOL (0,46 µg) y 6 unidades de disolvente para reconstitución (1 ml).

Envases para tratamiento de continuación

Tratamiento de continuación que contiene 3 unidades de vial B (etiqueta roja) de Alt a 1 MOL (0,46 µg) y 3 unidades de disolvente para reconstitución (1 ml).

Tratamiento de continuación que contiene 6 unidades de vial B (etiqueta roja) de Alt a 1 MOL (0,46 µg) y 6 unidades de disolvente para reconstitución (1 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 Alt a 1 MOL si observa pérdida de contenido de los viales o deterioro en el envase.

Instrucciones de reconstitución

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

Se incluyen jeringuillas de 1 ml, de un solo uso, tanto para la reconstitución como 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 el vial recompuesto durante 2 ó 3 minutos, para homogeneizar la suspensión.

Agitar el vial suavemente antes de cada extracción. Los envases pueden presentar después de su agitación una ligera opacidad. Esta opacidad se incrementará con la concentración del vial.

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

Posteriormente a la administración de cada dosis desechar el vial para evitar confusiones.

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 AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024.