

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALUTARD Apis mellifera

100 SQ-U/ml, 1.000 SQ-U/ml, 10.000 SQ-U/ml e 100.000 SQ-U/ml, sospensione iniettabile  
Confezione di inizio

ALUTARD Apis mellifera

100.000 SQ-U/ml, sospensione iniettabile

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALUTARD Apis mellifera contiene allergeni estratti da veleno di Ape (*Apis mellifera*) adsorbito su gel di idrossido di alluminio, idrato.

L'attività biologica di ALUTARD Apis mellifera è correlata alla concentrazione dell'allergene e viene espressa in SQ-U/ml. I flaconcini si distinguono l'uno dall'altro grazie al diverso colore dei numeri sui flaconcini.

Tabella 1: Numero e concentrazione del flaconcino

Flaconcino n° (Codice colore)	Concentrazione (SQ-U/ml)	Alluminio contenuto nell'adiuvante (mg/ml)
1 (Grigio)	100	0,00113
2 (Verde)	1.000	0,0113
3 (Arancione)	10.000	0,113
4 (Rosso)	100.000	1,13

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Liquido limpido con o senza precipitato. Il precipitato può essere di colore da bianco a leggermente marrone o verde.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunoterapia allergene specifica per pazienti con una storia documentata di reazioni allergiche IgE-mediate generalizzate e/o sistemiche causate da sensibilizzazione al veleno di Ape (*Apis mellifera*), confermata da Skin Prick Test e/o test intradermico e/o IgE specifiche.

#### 4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Il trattamento con ALUTARD Apis mellifera deve essere eseguito sotto la supervisione di un medico esperto in immunoterapia specifica. Dopo ciascuna iniezione, il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno 30 minuti.

*Posologia*

Il trattamento si divide in due fasi; fase di aumento della dose (fase di inizio) e una fase di mantenimento.

Lo scopo è aumentare gradualmente la dose fino a raggiungere la dose massima di mantenimento tollerata. La dose massima di mantenimento raccomandata è di 1 ml della concentrazione 100.000 SQ-U/ml (flaconcino 4). La dose di ALUTARD Apis mellifera deve essere sempre regolata in base all'anamnesi allergica e alla sensibilità del paziente allo specifico allergene (vedere paragrafo 4.4).

#### Fase di inizio:

Le raccomandazioni per la fase di inizio sono riportate nelle tabelle 2, 3 e 4. Le raccomandazioni date nelle tabelle devono essere considerate come delle linee guida. Il paziente deve essere informato che possono verificarsi reazioni locali e sistemiche durante la fase di inizio (vedere sezione 4.8). La scelta dello schema per la fase di inizio dipende dalla sensibilità del paziente, poiché il rischio di sviluppare reazioni allergiche è ridotto con un lento incremento del dosaggio.

Tabella 2: Fase di inizio in 7 settimane (CLUSTER) che è raccomandata in caso sia necessaria una protezione più rapida.

Flaconcino n°	Concentrazione SQ-U/ml	Settimana n°	Iniezione n°	Volume ml	Dosaggio SQ-U
1	100	1	1	0,1	10
2	1.000		2	0,1	100
3	10.000		3	0,1	1.000
	10.000	2	4	0,2	2.000
	10.000		5	0,2	2.000
	10.000	3	6	0,5	5.000
	10.000		7	0,5	5.000
4	100.000	4	8	0,2	20.000
	100.000	5	9	0,4	40.000
	100.000	6	10	0,6	60.000
	100.000	7	11	1,0	100.000

Tabella 3: Fase di inizio in 15 settimane (CONVENZIONALE) che è adatta alla maggior parte dei pazienti.

Fiala n°	Concentrazione SQ-U/ml	Settimana n°	Iniezione n°	Volume ml	Dosaggio SQ-U
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1.000	4	4	0,2	200
	1.000	5	5	0,4	400
	1.000	6	6	0,8	800
3	10.000	7	7	0,2	2.000
	10.000	8	8	0,4	4.000
	10.000	9	9	0,8	8.000
4	100.000	10	10	0,1	10.000
	100.000	11	11	0,2	20.000
	100.000	12	12	0,4	40.000

	100.000	13	13	0,6	60.000
	100.000	14	14	0,8	80.000
	100.000	15	15	1,0	100.000

Tabella 4: Fase di inizio in 25 settimane (CONVENZIONALE ESTESA) raccomandata per pazienti sensibili.

Fiala n°	Concentrazione SQ-U/ml	Settimana n°	Iniezione n°	Volume ml	Dosaggio SQ-U
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1.000	4	4	0,2	200
	1.000	5	5	0,4	400
	1.000	6	6	0,8	800
3	10.000	7	7	0,1	1.000
	10.000	8	8	0,2	2.000
	10.000	9	9	0,3	3.000
	10.000	10	10	0,4	4.000
	10.000	11	11	0,5	5.000
	10.000	12	12	0,6	6.000
	10.000	13	13	0,7	7.000
	10.000	14	14	0,8	8.000
	10.000	15	15	0,9	9.000
4	100.000	16	16	0,1	10.000
	100.000	17	17	0,2	20.000
	100.000	18	18	0,3	30.000
	100.000	19	19	0,4	40.000
	100.000	20	20	0,5	50.000
	100.000	21	21	0,6	60.000
	100.000	22	22	0,7	70.000
	100.000	23	23	0,8	80.000
	100.000	24	24	0,9	90.000
	100.000	25	25	1,0	100.000

#### Fase di mantenimento:

Quando si raggiunge la dose di mantenimento, l'intervallo tra le iniezioni aumenta gradualmente. L'intervallo aumenta da 1 a 2 settimane, e successivamente a 4 e fino a 6-8 settimane. In seguito, le iniezioni vengono somministrate ogni 6-8 settimane. Il trattamento di mantenimento è proseguito per 3-5 anni.

Se il paziente risponde con una reazione allergica grave durante la fase di inizio, è possibile che la dose massima raccomandata di 100.000 SQ-U/ml non venga raggiunta. Conseguentemente deve essere considerato un dosaggio minore come quello massimo tollerato dal paziente, e questo rappresenterà il dosaggio di mantenimento.

ALUTARD Apis mellifera non è interscambiabile con altri prodotti per immunoterapia a base di veleno di imenotteri, ma, se disponibili sul mercato, possono essere utilizzati nella fase di inizio

Aquagen SQ *Apis mellifera* o Pharmalgen *Apis mellifera* (prodotti da ALK) prima di passare all'utilizzo di ALUTARD *Apis mellifera* per la fase di mantenimento.

#### Superamento dell'intervallo di tempo tra due visite

Se l'intervallo di tempo raccomandato tra le visite è stato superato, il dosaggio della iniezione successiva viene adattato secondo le seguenti raccomandazioni:

Tabella 5: Superamento dell'intervallo di tempo tra le due visite durante la fase di inizio

Settimane tra le visite	Dosaggio da somministrare
Fino a 2 settimane	Continuare l'incremento della dose come da tabella 2, 3 o 4
2 - 3 settimane	Ripetere la dose precedente
3 - 4 settimane	Ridurre la dose al 50% della dose precedente
≥ 4 settimane	Ricominciare la fase di inizio come da tabella 2, 3 o 4

Tabella 6: Superamento dell'intervallo di tempo tra due visite durante la fase di mantenimento

Settimane tra le visite	Dosaggio da somministrare
Fino a 8 settimane	Continuare con la dose di mantenimento
8 - 10 settimane	Ridurre la dose al 75 % della dose precedente
10 - 12 settimane	Ridurre la dose al 50 % della dose precedente
12 - 14 settimane	Ridurre la dose al 25 % della dose precedente
14 - 16 settimane	Ridurre la dose al 10 % della dose precedente
≥ 16 settimane	Ricominciare la fase di inizio come da tabella 2, 3 o 4

In caso di riduzione della dose nella fase di mantenimento, il paziente deve essere tenuto attentamente sotto osservazione dopo l'iniezione. Successivamente, aumentare il dosaggio secondo le raccomandazioni riportate nella tabella 2, 3 o 4 fino a raggiungere la dose massima di mantenimento.

#### Trattamento concomitante con altri allergeni

In caso di trattamento concomitante con più di un allergene, le iniezioni devono essere somministrate in diversi punti delle braccia. Allo scopo di valutare possibili reazioni allergiche causate da uno specifico allergene, si consiglia di somministrare le iniezioni con un intervallo di 30 minuti.

#### Riduzione della dose in caso di reazioni allergiche

##### *Riduzione della dose in caso di reazioni locali*

Se una reazione al sito di iniezione persiste per più di 6 ore dopo l'iniezione, si raccomanda la seguente riduzione della dose in base alla grandezza del rigonfiamento:

Tabella 7: Riduzione della dose raccomandata in caso di reazioni avverse locali

Diametro massimo del rigonfiamento		Riduzione della dose raccomandata
Bambini	Adulti	
< 5 cm	< 8 cm	Continuare l'incremento della titolazione secondo lo schema (tabella 2, 3 o 4)
5-7 cm	8-12 cm	Ripetere l'ultima dose somministrata
7-12 cm	12-20 cm	Ridurre la dose a quella somministrata la

		penultima volta
12-17 cm	>20 cm	Ridurre la dose a quella somministrata la terzultima volta
>17 cm	-	Ridurre la dose a quella somministrata la quartultima volta

#### *Riduzione della dose in caso di reazioni sistemiche*

Se si verifica una reazione sistemica grave dopo l'iniezione (vedere paragrafo 4.8), il trattamento deve essere continuato solo dopo un'attenta valutazione. Se il trattamento viene continuato, la dose successiva deve essere ridotta al 10% della dose che ha provocato la reazione.

La dose ridotta scelta può essere divisa in 2 iniezioni somministrate con 30 minuti di intervallo. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione dopo le iniezioni. Successivamente, aumentare il dosaggio secondo le raccomandazioni riportate nella tabella 2, 3 o 4 fino a quando la dose massima tollerata o 100.000 SQ-U vengono raggiunte.

#### *Popolazione anziana*

Non è richiesto un adattamento della dose nella popolazione anziana.

#### *Popolazione pediatrica*

Non è richiesto un adattamento della dose nella popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.4.

#### *Metodo di somministrazione*

Dopo ciascuna iniezione, il paziente deve rimanere in osservazione per almeno 30 minuti. Il giorno dell'iniezione il paziente deve evitare attività fisica, bagni caldi e l'assunzione di alcool poiché questi co-fattori possono potenzialmente amplificare una reazione anafilattica.

ALUTARD Apis mellifera viene somministrato per via sottocutanea. I flaconcini devono essere capovolti lentamente 10-20 volte prima dell'uso. Per le istruzioni sulla manipolazione di ALUTARD Apis mellifera prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

L'iniezione deve essere eseguita lateralmente nella parte distale del braccio o dorsalmente nella parte prossimale dell'avambraccio.

Evitare l'iniezione intravascolare mediante un'attenta aspirazione prima dell'iniezione. L'aspirazione deve essere ripetuta ogni 0,2 ml durante l'iniezione e l'iniezione deve essere somministrata lentamente. Un kit per le emergenze anafilattiche deve essere disponibile durante l'utilizzo di ALUTARD Apis mellifera. Si prega di fare riferimento al paragrafo 4.4 per le avvertenze speciali e precauzioni di impiego del trattamento.

#### Precauzioni in relazione alle somministrazioni

L'iniezione deve essere rimandata:

- Se il paziente ha la febbre o mostra altri segni di infezione cronica o acuta.
- Se il paziente ha una dermatite atopica esacerbata.
- Se il paziente ha avuto una reazione allergica negli ultimi 3-4 giorni precedenti l'iniezione.
- Se sono stati somministrati altri tipi di vaccinazioni, aspettare almeno una settimana prima di continuare il trattamento con ALUTARD Apis mellifera. Altre vaccinazioni

non devono essere somministrate prima di una settimana dopo l'iniezione di ALUTARD Apis mellifera.

Prima dell'iniezione:

- Prima di ogni iniezione fare un doppio controllo dell'allergene, della concentrazione, del volume e della data della precedente iniezione (intervallo tra i dosaggi).
- ALUTARD Apis mellifera è inteso per iniezione sottocutanea. La somministrazione intravenosa deve essere evitata per via dell'aumento del rischio di reazioni allergiche.
- Le reazioni allergiche (sia locali che sistemiche) che si sono manifestate durante le precedenti somministrazioni devono essere registrate e la dose deve essere valutata sulla base di questo.
- Il pre-trattamento con antistaminici di tipo H1 deve essere considerato nella fase di aumento della dose in pazienti che manifestano reazioni locali estese o reazioni allergiche sistemiche.
- Lo stato di salute e lo stato di allergia del paziente devono essere valutati così come qualsiasi cambiamento di altre terapie rispetto all'ultima iniezione somministrata (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
- Lo stato dell'asma, in pazienti con storia clinica di asma, deve essere valutato prima dell'iniezione (vedere paragrafo 4.4).

Dopo l'iniezione:

- Il paziente deve essere informato di consultare immediatamente un medico o il pronto soccorso in caso di gravi reazioni sistemiche ritardate.
- Il paziente deve essere informato di osservare qualsiasi reazione locale o sistemica che può verificarsi successivamente al trattamento e informare il medico curante alla visita successiva.
- Qualsiasi reazione allergica (sia locale che sistemica) deve essere registrata prima che il paziente lasci lo studio medico.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con patologie autoimmuni sistemiche attive o poco controllate ed immunodeficienze.
- Pazienti con disturbi o condizioni in cui l'induzione di una reazione anafilattica implica un rischio non accettabile, come gravi malattie cardiovascolari.
- Pazienti asmatici a rischio di esacerbazione e/o con un controllo inadeguato dei sintomi definito dalla presenza di:  
mancato controllo dei sintomi nelle ultime quattro settimane (ad esempio aumento dei sintomi diurni, aumento dei risvegli notturni, aumento del bisogno di farmaci, limitazioni di attività).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Reazioni allergiche sistemiche gravi

Dato il rischio di reazioni allergiche gravi, deve essere immediatamente disponibile l'accesso a medicinali e all'equipaggiamento completo di rianimazione, compresa l'adrenalina per iniezione, e a personale medico addestrato al loro utilizzo. Se si verificano sintomi di una reazione sistemica, come orticaria, angioedema o asma grave, deve essere iniziato immediatamente un trattamento sintomatico (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

##### Malattie cardiovascolari

I pazienti con patologie cardiache possono essere a maggior rischio di reazioni allergiche sistemiche. Pazienti con malattie cardiovascolari devono essere sufficientemente trattati per la condizione di base prima dell'inizio del trattamento con ALUTARD Apis mellifera. Bisogna prestare una particolare attenzione quando si somministra ALUTARD Apis mellifera in questi pazienti. Vedere paragrafo 4.3. Vi è una limitata esperienza clinica sull'utilizzo di ALUTARD Apis mellifera in pazienti con patologie cardiache.

#### Malattie autoimmuni

Non ci sono studi controllati sull'influenza delle malattie autoimmuni sull'efficacia della immunoterapia allergene specifica (ITS), o su patologie autoimmuni come fattore di predisposizione per effetti indesiderati gravi durante l'utilizzo di ITS. L'ITS può essere iniziata solo nei pazienti con malattie autoimmuni in caso di remissione o di malattia ben controllata dalla terapia. ALUTARD Apis mellifera deve pertanto essere prescritto con attenzione in questi pazienti.

#### Neoplasie maligne

Non ci sono studi controllati riguardo l'influenza dei tumori maligni sull'efficacia della ITS, o sulle patologie neoplastiche maligne come fattore di predisposizione per effetti indesiderati gravi durante l'immunoterapia con ALUTARD Apis mellifera. L'ITS può essere iniziata solo nei pazienti in cui la neoplasia maligna è stabile. In caso di peggioramento, il trattamento con ALUTARD Apis mellifera deve essere sospeso. ALUTARD Apis mellifera deve pertanto essere prescritto con attenzione in questi pazienti.

#### Mastocitosi

I pazienti con un aumentato livello basale di triptasi sierica e/o mastocitosi possono essere maggiormente a rischio di sviluppare reazioni allergiche sistemiche e la gravità di queste essere aumentata. I pazienti con mastocitosi devono quindi essere monitorati attentamente durante il trattamento con ALUTARD Apis mellifera. I pazienti con mastocitosi possono aspettarsi una minor efficacia del trattamento rispetto a quella nella popolazione generale allergica al veleno di imenotteri.

#### Trattamento con ACE-inibitori

I pazienti trattati simultaneamente con ACE-inibitori possono avere un maggior rischio di sviluppare reazioni anafilattiche più severe e devono pertanto essere monitorati attentamente durante la fase di inizio. L'interruzione temporanea del trattamento con ACE-inibitori (basato sull'emivita dell'inibitore utilizzato) deve essere valutata attentamente, considerando i vantaggi dell'immunoterapia nel singolo paziente. Gli ACE-inibitori possono ridurre l'effetto di ALUTARD Apis mellifera.

#### Trattamento con inibitori delle MAO, inibitori delle COMT o betabloccanti

L'adrenalina è un'opzione per il trattamento delle reazioni allergiche sistemiche gravi. L'effetto dell'adrenalina può essere potenziato in pazienti trattati con antidepressivi triciclici, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) e/o inibitori delle COMT con possibili conseguenze fatali. Gli effetti dell'adrenalina possono essere ridotti in pazienti trattati con betabloccanti. In aggiunta, gli effetti della adrenalina possono esacerbare una patologia cardiovascolare, ad esempio causare un'aritmia cardiaca. I pazienti trattati con betabloccanti devono essere monitorati attentamente durante la fase di inizio.

#### Asma

L'asma è un noto fattore di rischio per le reazioni allergiche sistemiche gravi. In pazienti asmatici, i sintomi dell'asma devono essere adeguatamente controllati prima dell'inizio del trattamento con ALUTARD Apis mellifera. In relazione al trattamento con ALUTARD Apis mellifera occorre prestare particolare attenzione in questi pazienti. La condizione dell'asma del paziente deve essere valutata prima di ogni iniezione (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti devono essere informati della necessità di richiedere immediatamente assistenza medica se la loro condizione asmatica peggiora improvvisamente. Vi è limitata esperienza clinica sul trattamento di pazienti asmatici con ALUTARD Apis mellifera.

#### Altre popolazioni (inclusi pazienti con disfunzioni renali)

Poiché ALUTARD Apis mellifera contiene alluminio, esiste teoricamente un rischio di accumulo di alluminio in pazienti ad alto rischio (cioè pazienti con disfunzioni renali) e pazienti trattati contemporaneamente con altri farmaci contenenti alluminio (ad esempio antiacidi)). Ciò deve essere preso in considerazione quando si inizia una terapia con ALUTARD Apis mellifera.

#### Popolazione pediatrica

Particolare attenzione deve essere prestata alla valutazione del rapporto rischio-beneficio per il trattamento di bambini con età inferiore ai 5 anni. I dati clinici sull'efficacia in bambini di età  $\geq 5$  anni sono scarsi, tuttavia, i dati sulla sicurezza non suggeriscono un rischio maggiore rispetto a quello rilevato negli adulti. Si raccomanda inoltre una valutazione del rapporto rischio-beneficio per quanto riguarda il trattamento dei bambini di età  $\geq 5$  anni.

#### Co-somministrazione con altre ITS

Non sono disponibili dati clinici sulla co-somministrazione con altri tipi di immunoterapia allergene specifica.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

### **4.5 Interazioni con altri farmaci o altre forme di interazione**

Non è stato condotto alcuno studio clinico sulle interazioni farmacologiche nell'uomo e non sono state identificate potenziali interazioni farmacologiche in altri studi. Le terapie mediche concomitanti con medicinali sintomatici anti-allergici, ad esempio antistaminici, corticosteroidi o stabilizzatori dei mastociti possono aumentare il livello di tolleranza del paziente nei confronti del trattamento immunoterapico. Ciò deve essere considerato in caso di interruzione di queste terapie.

Per informazioni riguardanti l'uso concomitante di ACE inibitori, IMAO, inibitori delle COMT, betabloccanti e antiacidi vedere il paragrafo 4.4.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

Non vi è esperienza clinica sull'utilizzo di ALUTARD Apis mellifera durante la gravidanza. La fase di inizio non deve essere intrapresa durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento di mantenimento, tale trattamento può essere continuato sulla base di una attenta valutazione delle condizioni generali della paziente e delle reazioni avute alle precedenti iniezioni con ALUTARD Apis mellifera.



### Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'utilizzo di ALUTARD Apis mellifera durante l'allattamento al seno. Non sono noti effetti nei bambini allattati.

### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di ALUTARD Apis mellifera sulla fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ALUTARD Apis mellifera può in alcuni casi influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari a causa di vertigini come effetto collaterale.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

In genere, le reazioni che si manifestano in rapporto al trattamento con ALUTARD Apis mellifera si verificano a causa di una reazione immunologica (locale e/o sistemica) al veleno di ape.

I sintomi di una reazione immediata si manifestano entro 30 minuti dopo l'iniezione. I sintomi di una reazione ritardata si manifestano entro le prime 24 ore dopo l'iniezione.

Le reazioni avverse comunemente riportate nei pazienti trattati con ALUTARD Apis mellifera sono reazioni locali al sito di iniezione.

La reazione avversa più grave che si verifica nei pazienti trattati con ALUTARD Apis mellifera è lo shock anafilattico. Poiché è una condizione pericolosa per la vita, richiede un trattamento immediato.

### Elenco tabulare delle reazioni avverse

I dati derivanti dagli studi clinici con ALUTARD Apis mellifera sono limitati. Pertanto, la seguente tabella si basa sulle reazioni avverse al farmaco riportate spontaneamente durante la commercializzazione. La frequenza non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse al medicinale	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche sistemiche incluso lo shock anafilattico	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro, parestesia	Non nota
Patologie dell'occhio	Edema della palpebra, congiuntivite, prurito oculare	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia, palpitazioni	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione, pallore, flushing cutaneo	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Gonfiore della gola, respiro sibilante, tosse, dispnea, asma, irritazione della gola, congestione nasale	Non nota
Patologie gastrointestinali	Disfagia, diarrea, vomito, nausea, dolore addominale	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, prurito, eruzione cutanea, eritema, angioedema, edema del volto	Non nota
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, tumefazione articolare	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Tumefazione in sede di iniezione, orticaria in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, granuloma in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, ipertricosi in sede di iniezione, sensazione di caldo, sensazione di corpo estraneo, tumefazione periferica, fastidio al torace, stanchezza, malessere	Non nota 9

### *Reazioni locali*

Le reazioni locali riportate in letteratura, in associazione all'uso di ALUTARD Apis mellifera (*Veleno di ape*) e/o ALUTARD Vespula (*Veleno di vespa (vespula spp)*) variano dal 6% al 79% nella fase di inizio e dallo 0% al 47% nella fase di mantenimento.

Le reazioni locali possono essere trattate con farmaci sintomatici, ad esempio antistaminici.

- Le reazioni al sito di iniezione consistono in uno o più dei seguenti sintomi: tumefazione diffusa, arrossamento, dolore, prurito e orticaria in sede di iniezione. La maggior parte delle volte questi sintomi appaiono entro 30 minuti e possono persistere anche dopo 6 ore. Può anche verificarsi prurito generalizzato.
- Sono stati osservati noduli sottocutanei in sede di iniezione dopo iniezioni ripetute.

Il contenuto di alluminio può contribuire alla comparsa di effetti collaterali locali, tra cui la prova positiva per l'alluminio al patch test.

### *Reazioni allergiche sistemiche*

Possono comparire reazioni allergiche sistemiche da lievi a moderate, e possono essere efficacemente trattate con farmaci sintomatici, ad esempio antistaminici. La letteratura riporta reazioni sistemiche associate all'uso di ALUTARD Apis mellifera (*Veleno di ape*) e/o ALUTARD Vespula (*Veleno di vespa (vespula spp)*) con una frequenza che varia da 0% a 25% nella fase di inizio e da 0% a 16% nella fase di mantenimento.

I sintomi che possono essere associati con una reazione allergica sistemica, includono, ma non sono limitati a, orticaria, angioedema, dispnea, tosse, broncospasmo, rinite, sibilo, costrizione toracica, asma, tachicardia e ipotensione. Altri sintomi di reazioni allergiche sistemiche possono essere stanchezza, malessere generale, cefalea, dolore addominale, vomito, diarrea, rossore, eruzione cutanea, prurito, congiuntivite o starnuti.

Una reazione allergica grave è una reazione potenzialmente pericolosa per la vita che solitamente si verifica entro pochi minuti dopo che il paziente è stato esposto all'allergene. Una reazione allergica grave sistemica richiede un trattamento immediato con, ad esempio, adrenalina e/o altri trattamenti anafilattici.

In caso di reazioni locali estese e reazioni sistemiche, è necessario valutare il trattamento (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

### *Dermatite atopica*

La dermatite atopica può esacerbarsi durante il trattamento.

### *Popolazione pediatrica*

Sono disponibili dati limitati di eventi avversi nei bambini ottenuti da studi clinici. I dati di sicurezza disponibili non indicano ulteriori rischi legati all'uso di ALUTARD Apis mellifera nella popolazione pediatrica.

### *Altre popolazioni speciali*

Non sono disponibili dati da studi clinici sulle reazioni avverse in altre popolazioni.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nel caso in cui venga somministrata una dose maggiore di ALUTARD Apis mellifera rispetto a quella prevista, aumenta il rischio di effetti indesiderati, incluso il rischio di sviluppare una reazione allergica grave. Il paziente deve essere monitorato e qualsiasi reazione deve essere trattata con un appropriato farmaco sintomatico.

### **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacologiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Estratto Allergenico, insetti.

Codice ATC: V01AA07

##### *Effetti farmacodinamici e meccanismo d'azione*

ALUTARD Apis mellifera è un'immunoterapia desensibilizzante allergene-specifica. L'organo bersaglio per l'effetto farmacodinamico è il sistema immunitario. Lo scopo è sopprimere la reazione verso l'allergene con il quale il paziente è trattato. L'ITS ha diversi effetti sul sistema immunitario: il reclutamento di linfociti T e dei granulociti eosinofili negli organi bersaglio è inibito, ed è seguito da un notevole passaggio dalla produzione di citochine Th2 alla produzione di citochine Th1. Inoltre, è aumentata la sintesi di IL-10 che può indurre anergia dei linfociti T. Il rilascio di istamina dai basofili a livello del sangue periferico è diminuito, come conseguenza del diminuito numero di basofili circolanti. Gli studi sierologici su ALUTARD Apis mellifera hanno riscontrato un precoce aumento temporaneo delle IgE durante il trattamento, mentre c'è un sostanziale aumento a lungo termine delle IgG.

##### *Efficacia e sicurezza clinica*

A causa della natura potenzialmente pericolosa per la vita delle reazioni allergiche alle punture di api e per motivi etici, tutti i dati disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza provengono da studi clinici non controllati con placebo. Gli studi condotti negli ultimi 30 anni, con una durata fino a 5 anni, sull'efficacia e la sicurezza di ALUTARD Apis mellifera hanno dimostrato un'elevata efficacia clinica e un profilo di sicurezza favorevole. La percentuale di soggetti che non hanno presentato una reazione sistemica alla puntura dopo il trattamento con ALUTARD Apis mellifera (in seguito a test di provocazione con puntura intra-ospedaliera o a una puntura naturale) è stata costantemente superiore all'80%, e, allo stesso modo, sono state rilevate modifiche costanti delle IgE e IgG4.

Il tasso di protezione in seguito ai test di provocazione con puntura intraospedaliera, dopo 6 e 12 mesi di trattamento, in termini di numero di soggetti sensibilizzati che tolleravano una nuova puntura senza manifestare una reazione sistemica è stata di 25 su 30 soggetti che ricevevano ALUTARD Apis mellifera (numeri basati su 1 pubblicazione di uno studio clinico, Rueff et al, 2004).

I dati provenienti dagli studi clinici sono limitati. Per stabilire il regime e la durata di terapia ottimali devono essere consultate le linee guida sull'immunoterapia per le allergie, e devono essere usati biomarcatori per valutare efficacia e sicurezza.

##### *Popolazione pediatrica*

Gli studi pediatrici sull'efficacia e sicurezza degli estratti di veleno di api sono limitati. Dati clinici in bambini al di sotto dei 5 anni sono troppo limitati per trarre conclusioni riguardanti l'efficacia o la sicurezza di ALUTARD Apis mellifera.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'adsorbimento dell'allergene all'idrossido di alluminio comporta un rilascio lento dal sito di iniezione. Dopo iniezione sottocutanea, l'allergene viene rilasciato lentamente, riducendo l'allergenicità e, eventualmente, prolungando la stimolazione del sistema immunitario.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono disponibili rilevanti dati preclinici sulla sicurezza in aggiunta alle informazioni contenute negli altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

# **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio

Bicarbonato di sodio

Fenolo

Acqua per preparazioni iniettabili

Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)

Per gli adiuvanti vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

La data di scadenza dopo l'apertura dei flaconcini è di 6 mesi quando utilizzato da un solo paziente e conservato in frigorifero (2°C – 8°C).

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale (sensibilità alla luce).

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

ALUTARD Apis mellifera è fornito in flaconcini di vetro (tipo I) muniti di un tappo in elastomero alobutilico laminato e sigillato con un cappuccio in alluminio colorato con strappo centrale (flip-off). I flaconcini vengono distinti l'uno dall'altro grazie al colore diverso del numero riportato sul flaconcino.

ALUTARD Apis mellifera è disponibile in due confezioni, una per la fase di inizio e una per la fase di mantenimento (100.000 SQ-U/ml).

Tabella 9: Confezione fase di inizio, 4 x 5 ml

Flaconcino n°	Concentrazione (SQ-U/ml)	Codice colore
1	100	Grigio
2	1.000	Verde
3	10.000	Arancione
4	100.000	Rosso

Tabella 10: Confezione di mantenimento, 5 ml

Flaconcino n°	Concentrazione (SQ-U/ml)	Codice colore
4	100.000	Rosso

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione si possono osservare un precipitato e un liquido limpido. Ciò è normale per una sospensione e non costituisce un segno di deterioramento della qualità del prodotto. Il precipitato può essere di colore da bianco a leggermente marrone o verde.

I flaconcini devono essere capovolti lentamente 10-20 volte per ottenere una sospensione omogenea prima dell'uso.

Ispezionare visivamente la sospensione per rilevare la presenza di particolato prima della somministrazione. Eliminare il prodotto se sono presenti particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALK-Abelló A/S  
Bøge Allé 6 - 8  
DK-2970 Hørsholm  
Danimarca

## 8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045902018 – "100.000 SQ-U/ml sospensione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 5 ml

045902020 – "100 SQ-U/ml, 1.000 SQ-U/ml, 10.000 SQ-U/ml, 100.000 SQ-U/ml sospensione iniettabile" 1 Flaconcino in vetro da 100 SQ-U/ml da 5 ml, 1 Flaconcino in vetro da 1.000 SQ-U/ml da 5 ml, 1 Flaconcino in vetro da 10.000 SQ-U/ml da 5 ml, 1 Flaconcino in vetro da 100.000 SQ-U/ml da 5 ml

## 9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/REVISIONE DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2018

## 10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO