

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (SmPC)
AQUAGEN® SQ®
ESTRATTO ALLERGENICO DI VELENO DI IMENOTTERO
PER IMMUNOTERAPIA INIETTIVA SOTTOCUTANEA INDIVIDUALE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aquagen® SQ®. Estratto allergenico di veleno di imenottero liofilizzato da ricostituire con diluente specifico.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il principio attivo di Aquagen SQ è un estratto allergenico standardizzato e purificato di veleno di imenottero. Il liofilizzato contiene l'estratto allergenico singolo di:

Apis mellifera
Vespula spp

L'attività biologica dell'estratto allergenico è correlata al contenuto di allergeni e viene espressa in Unità SQ. L'attività di 100.000 SQ-U corrisponde all'attività allergenica di 100 µg di veleno naturale. Il contenuto di sostanza attiva per ml dopo corretta ricostituzione dell'estratto allergenico liofilizzato in 4,5 ml di diluente ALK è 100.000 SQ-U/ml

Flacone Rosso	Concentrazione
Allergene	100,000 SQ-U

Elenco degli eccipienti: vedere punto 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intradermico o sottocutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aquagen SQ è indicato per la diagnosi in vivo ed il trattamento iposensibilizzante specifico delle allergie IgE mediate in pazienti sensibilizzati al veleno di imenottero (Apis m. e Vespula spp)

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia è necessario confermare con l'anamnesi e con la diagnosi in vitro e/o in vivo (ad es. Prick test e test intradermico), che l'allergia sia causata da veleno di imenottero.

Diagnosi

La diagnosi in vivo viene eseguita mediante test intradermico

Test intradermico

Il test intradermico con Aquagen SQ viene eseguito come una titolazione. Si raccomanda inizialmente l'utilizzo di 0,02-0,05 ml della soluzione a concentrazione 1-10 SQ-U/ml. Nella maggior parte dei casi i soggetti reagiscono positivamente a concentrazioni tra 1-100 SQ-U/ml. Come controllo negativo viene utilizzato il Diluente Specifico (diluente albumina). La reazione viene osservata dopo 15-20 minuti. Una reazione è positiva quando si osserva un pomfo con un diametro maggiore a 5 mm con eritema.

Terapia

Un trattamento di iposensibilizzazione va iniziato solo dopo diagnosi specifica. La somministrazione si realizzerà solo per via sottocutanea e la sua durata dovrà essere stabilita dallo specialista. Il trattamento iposensibilizzante prevede due fasi: quella iniziale (eseguita con dosaggi incrementali) e quella di

mantenimento. Il dosaggio e la frequenza delle iniezioni della fase di inizio e di mantenimento andranno adattate alla sensibilità del paziente.

Fase di inizio

E' necessario valutare la sensibilità di ciascun paziente. Per tale motivo si raccomanda di eseguire una titolazione tramite metodica "end-point" con test cutanei. La dose iniziale è normalmente 0,1 ml del Flacone a concentrazione 100 SQ-U/ml. Si può incrementare la dose solo quando la precedente iniezione e' stata perfettamente tollerata dal paziente. In caso contrario la cadenza della somministrazione dovrebbe venire modificata. Viene consigliato uno schema di durata variabile a seconda del numero di iniezioni effettuate quotidianamente, che prevede l'effettuazione di 21 iniezioni. Vengono somministrate un massimo di 4 iniezioni al giorno con un intervallo di 30'. La prima dose del giorno successivo deve sempre essere uguale all'ultima dose del giorno precedente (schema rush) per pazienti ospedalizzati.

Tabella I – SCHEMA RUSH, pazienti ospedalizzati.

Vengono somministrate un massimo di 4 iniezioni al giorno con un intervallo di 30 minuti. La prima dose del giorno successivo deve essere sempre uguale all'ultima dose del giorno precedente.

Concentrazione SQ-U/mL	Iniezione N°	Volume mL	Dosaggio SQ-U
100	1	0,1	10
	2	0,2	20
	3	0,4	40
	4	0,5	50
1.000	5	0,1	100
	6	0,2	200
	7	0,4	400
	8	0,5	500
10.000	9	0,1	1.000
	10	0,2	2.000
	11	0,4	4.000
	12	0,5	5.000
100.000	13	0,1	10.000
	14	0,2	20.000
	15	0,3	30.000
	16	0,4	40.000
	17	0,5	50.000
	18	0,6	60.000
	19	0,8	80.000
	20	0,9	90.000
	21	1,0	100.000

Tabella II – SCHEMA CLUSTER

Il dosaggio dovrebbe essere valutato in base alla sensibilità del paziente. Vengono somministrate un massimo di 4 iniezioni al giorno una volta a settimana fino al raggiungimento della dose di mantenimento. Se necessario, l'intervallo fra le somministrazioni può essere incrementato fino a 2 settimane.

Settimana N.	Giorno N.	Concentrazione (SQ-U/ml)	Volume (ml)	Dosaggio SQ-U
1	1	100	0.1	10*
		1,000	0.1	100
		10,000	0.1	1,000
		10,000	0.3	3,000
2	8	10,000	0.25	2,500
			0.25	2,500
3	15	10,000	0.5	5,000
		10,000	0.5	5,000

4	22	100,000	0.1 0.1	10,000 10,000
5	29	100,000	0.2 0.2	20,000 20,000
6	36	100,000	0.3 0.3	30,000 30,000
7	43	100,000	0.5 0.5	50,000 50,000
8	50	100,000	1.0	100,000

* E' possibile iniziare con una dose più bassa a seconda della sensibilità del paziente

Fase di mantenimento

Una volta raggiunta la dose di mantenimento normalmente rappresentata da 100.000 SQ-U/ml, cioè 1 ml del Flacone rosso, o comunque la massima dose raggiungibile senza comparsa di reazioni clinicamente importanti, l'intervallo tra le successive somministrazioni sarà incrementato progressivamente a 2, 3 e 4 settimane e si manterrà questo intervallo (4 settimane) fino al termine del periodo di trattamento. Prima di effettuare la somministrazione dovrà essere valutato lo stato del paziente per verificare qualunque situazione che possa dare luogo ad una controindicazione del trattamento ed ad una modificazione dello schema di somministrazione. Inoltre, dovrà essere verificato che l'iniezione precedente non abbia prodotto nessuna reazione avversa. Quando siano stati superati gli intervalli di tempo consigliati si rende necessaria una riduzione della dose secondo le due tabelle che seguono:

Intervalli superati nella fase di mantenimento	
Superamento dell'intervallo	Riduzione di dosaggio raccomandata
Fino a 5 settimane	Ripetere la dose
5 – 8 settimane	Ridurre a 1–3 dosi precedenti*
8 – 10 settimane	Ridurre a 4–5 dosi precedenti*
10 - 12 settimane	Ridurre a 5–6 dosi precedenti*
> 12 settimane	Ricominciare il trattamento dall'inizio

*rispetto alla dose massima raggiunta; vedere schema terapeutico

Metodo di somministrazione: Dopo aver ricostituito il liofilizzato, la soluzione 100.000 SQ-U/ml è pronta all'uso per la terapia di mantenimento. Agitare il flacone prima dell'uso (10-20 rotazioni dal basso verso l'alto). Per l'effettuazione della fase di induzione o dei test intradermici, si deve procedere all'allestimento di diluizioni ulteriori.

Per la fase di induzione o i test intradermici devono essere fatte delle diluizioni usando il diluente specifico Aquagen.

Serie di diluizioni:

- Preparazione della soluzione a concentrazione 10,000 SQ-U/mL:** prelevare 0.55 mL di soluzione a concentrazione 100,000 SQ-U/mL e trasferirla in un flacone da 5 mL di diluente AQUAGEN -> si otterranno 5.55 mL di soluzione a concentrazione **10,000 SQ-U/mL**
- Preparazione della soluzione a concentrazione 1000 SQ-U/mL:** prelevare 0.55 mL di soluzione a concentrazione 10,000 SQ-U/mL preparata precedentemente e trasferirla in un flacone da 5 mL di diluente AQUAGEN -> si otterranno 5.55 mL di soluzione a concentrazione **1000 SQ-U/mL**
- Preparazione della soluzione a concentrazione 100 SQ-U/mL:** prelevare 0.55 mL di soluzione a concentrazione 1000 SQ-U/mL preparata precedentemente e trasferirla in un flacone da 5 mL di diluente AQUAGEN -> si otterranno 5.55 mL di soluzione a concentrazione **100 SQ-U/mL**
- Preparazione della soluzione a concentrazione 10 SQ-U/mL:** prelevare 0.55 mL di soluzione a concentrazione 100 SQ-U/mL preparata precedentemente e trasferirla in un flacone da 5 mL di diluente AQUAGEN -> si otterranno 5.55 mL di soluzione a concentrazione **10 SQ-U/mL**

Dopo preparazione delle soluzioni a diversa concentrazione, La data di diluzione e di scadenza deve essere annotata sull'etichetta del flacone. Mantenere le massime condizioni di asepsi.

Preparare le altre diluzioni seguendo gli stessi passaggi descritti sopra.

Effettuare l'iniezione esclusivamente per via sottocutanea, nel lato esterno del braccio a media distanza tra il gomito e la spalla. Si raccomanda di alternare la sede delle iniezioni tra braccio destro e braccio sinistro. Tenendo la cute tra due dita introdurre l'ago per circa 1 cm, con un angolo di 30°- 60° . Prima di iniettare la soluzione, aspirare per accertarsi di non essere in vena. Ripetere questa manovra ogni 0,2 ml. Iniettare lentamente, ad esempio 1 ml di soluzione in circa 60 secondi.

Dopo la somministrazione: non sfregare nè applicare fonti di calore nella zona di iniezione. Il paziente rimarrà in osservazione almeno 30 minuti.

4.3 Controindicazioni

Assolute:

- Malattie su base immunitaria (ad es.: malattie da immunocomplessi, immunodeficienza).
- Malattie croniche a carico del cuore o dei polmoni.
- Insufficienza renale.
- Trattamento con beta-bloccanti.

Relative:

Comparsa di reazioni allergiche severe nel corso di un trattamento correttamente somministrato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

- La terapia dovrebbe essere iniziata da medici con esperienza in immunoterapia.
- Evitare accuratamente la iniezione intravascolare (aspirare per assicurarsi che l'ago non sia penetrato in un vaso sanguigno).
- Tenere a disposizione mezzi adeguati al trattamento dello shock anafilattico.

Precauzioni prima di ciascuna iniezione: Il tipo, la concentrazione, il volume del preparato e la data della iniezione (verifica dell'intervallo dall'ultima somministrazione) dovrebbero essere verificate prima di ciascuna iniezione. Questo trattamento può causare reazioni generalizzate a volte anche gravi (orticaria, asma, shock anafilattico) per le quali è necessario che l'estratto allergenico venga somministrato sempre sotto stretta osservanza medica, solo se disponibili strutture e strumenti per un trattamento immediato di una reazione sistemica. Il trattamento non deve essere eseguito al domicilio del paziente. **Precauzioni dopo ciascuna iniezione:** dopo ciascuna iniezione, il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno 30 minuti. Le possibili reazioni allergiche (sia locali che generali) dovrebbero essere registrate prima che il paziente lasci lo studio medico. Il paziente dovrebbe essere istruito affinché osservi qualsiasi reazione locale o generale che si possa sviluppare successivamente e ne riferisca al medico curante in occasione della successiva visita. In caso di reazioni tardive severe, il paziente deve essere istruito affinché consulti un medico o si rechi presso un pronto soccorso.

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione

Nel caso di trattamento con un altro estratto allergenico, i due preparati devono essere somministrati con iniezioni separate. Le dosi mensili di mantenimento dovrebbero essere somministrate con un intervallo di 2-3 giorni. I farmaci che possono modificare la risposta allergica come gli antistaminici, i broncodilatatori, cromoglicato di sodio, cortisonici, somministrati preventivamente all'immunoterapia possono elevare la soglia di tolleranza del paziente. L'immunoterapia specifica non deve essere somministrata durante un trattamento con farmaci immunosoppressori. La somministrazione di un qualche tipo di vaccino (come ad esempio antipolio o il vaccino trivalente) deve essere fatta con un intervallo di almeno una settimana prima o dopo la somministrazione del veleno di imenotteri.

Durante il giorno dell'iniezione il paziente deve evitare il consumo eccessivo di alcool, sforzi fisici, bagni, docce molto calde e saune.

4.6 Gravidanza e allattamento

La gravidanza non è una controindicazione assoluta, ma la ipotetica possibilità di shock anafilattico consiglia di non intraprendere la terapia in donne con gravidanza accertata, e di sorvegliare con attenzione la paziente in caso di sopravvenuta gravidanza in corso di trattamento.

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

Si ritiene che Aquagen SQ non abbia influenza sulla capacità di guidare veicoli o sull'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In seguito ad iniezione con Aquagen SQ possono manifestarsi reazioni locali immediate con gonfiore locale e arrossamento e prurito nel punto di iniezione entro 30 minuti dall'inoculazione del vaccino oppure reazioni locali tardive con insorgenza dei medesimi sintomi tra le 6 e 24 ore dopo l'iniezione.

In accordo alla classificazione MedDRA, gli effetti indesiderati sono suddivisi in ordine di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa del medicinale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazione anafilattica
	Raro	Shock anafilattico
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Mal di testa
	sconosciuta	Capogiri, parestesia
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite
	sconosciuta	Edema della palpebra
Patologie dell'orecchio e del labirinto	sconosciuta	Vertigini
Patologie cardiache	sconosciuta	Palpitazioni, tachicardia, cianosi
Patologie vascolare	Comune	Rossore
	sconosciuta	Ipotensione, Pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sibilo, tosse, dispnea
	sconosciuta	Asma, congestione nasale, rinite allergica, starnuti, broncospasmo, irritazione alla gola, sensazione di gola chiusa
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, vomito, nausea, dispepsia
	sconosciuta	Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Orticaria, prurito, rush
	sconosciuta	Angioedema, eritema
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mal di schiena
	sconosciuta	Tumefazione articolare, artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Gonfiore al sito d'iniezione
	Comune	Prurito al sito d'iniezione, orticaria al sito d'iniezione, malessere, fatica
	sconosciuta	Prurito, oppressione toracica, brividi, eritema al sito d'iniezione, dolore al sito d'iniezione, sensazione di corpo estraneo

Sono state descritte anche reazioni generalizzate lievi che possono riprodurre in forma moderata alcuni sintomi sperimentati dal paziente in occasione di punture accidentali di imenottero ed inoltre sono state descritte anche reazioni generalizzate di tipo anafilattico con prurito, rossore, eritema, ostruzione bronchiale, ipotensione, perdita di coscienza. Lo specialista deciderà caso per caso l'adeguato trattamento e l'eventuale modifica dello schema posologico per le successive somministrazioni di estratto allergenico

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio ogni reazione deve essere trattata adeguatamente. Deve essere disponibile il kit di emergenza per il trattamento dello shock anafilattico.

5.PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estratti allergenici.

Codice ATC: V01AA 07

Aquagen SQ è utilizzato per il trattamento dei pazienti con allergia IgE-mediata. Il sistema immunitario è il bersaglio dell'effetto farmaco-dinamico. Lo scopo è indurre una risposta immunitaria verso l'allergene con il quale il paziente è in trattamento. Aquagen SQ ha ulteriori effetti: il reclutamento di linfociti T e granulociti eosinofili da parte degli organi bersaglio è inibito, ed è stato osservato un 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. Infine è diminuito il rilascio di istamina da parte dei basofili del sangue periferico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli estratti allergenici sono miscele di molecole con alto peso molecolare, somministrati per via sottocutanea allo scopo di raggiungere le cellule del sistema immune. La parte maggiore dell'estratto allergenico è costituita da polipeptidi e proteine che saranno prevedibilmente metabolizzati ad amminoacidi o piccoli polipeptidi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non vi sono dati preclinici disponibili

6.INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aquagen SQ liofilizzato: mannitolo

Diluyente Specifico: albumina di siero umano, sodio cloruro, sodio idrogeno carbonato, fenolo, acqua sterile per iniezioni.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Validità dopo ricostituzione/diluzione:

100,000 SQ-U/ml: 6 mesi per Apis e 2 mesi per Vespula spp.

10,000 SQ-U/ml, 1,000 SQ-U/ml e 100 SQ-U/ml: 14 giorni

10 SQ-U/ml: 1 giorno

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare ad una temperatura tra 2 e 8 °C. Non congelare.

Il prodotto deve essere tenuto fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

6.5 Natura del contenitore e confezioni

Flacone in vetro 5ml, 13mm, chiaro. (vetro: tipo I in conformità a Ph.Eur)

Tappo in gomma clorobutile:13 mm.

Ghiera in alluminio.

Aquagen SQ è disponibile in confezione da 100,000 SQ-U/ml contenente polvere e solvente per soluzione iniettabile:

1 flacone: polvere liofilizzata

1 flacone: 5 ml diluyente specifico Aquagen

Flacone	Rosso
---------	-------

Contenuto	450,000 SQ-U
Concentrazione	100,000 SQ-U/ml

Nelle confezioni per terapia sono incluse siringhe monouso Latex-free.

6.6 speciali precauzioni per la ricostituzione del liofilizzato e per lo smaltimento delle soluzioni

- Prelevare 4,5 mL di Diluente specifico Aquagen utilizzando una siringa monouso.
- Trasferire con molta cura il Diluente specifico nel flacone rosso di estratto allergenico liofilizzato.
- Si raccomanda di ridurre la sovrappressione, prelevando un pò di aria prima di rimuovere l'ago.
- Dopo aver capovolto lentamente per alcune volte il flacone, la soluzione è pronta per l'uso.
- Controllare attentamente che l'estratto liofilizzato si sia completamente solubilizzato.
- Dopo preparazione delle soluzioni a diversa concentrazione, La data di diluizione e di scadenza deve essere annotata sull'etichetta del flacone.
- Mantenere le massime condizioni di asepsi.

In caso si renda necessaria una minore concentrazione della soluzione di estratto allergenico si raccomanda l'impiego del diluente specifico; l'aggiunta di 0,55 ml di soluzione di estratto allergenico ad un flacone di diluente specifico contenente 5 ml fornisce una soluzione a concentrazione 10 volte minore.

Tutti i prodotti non utilizzati e i materiali di scarto devono essere smaltiti in accordo con le normative vigenti.

7.TITOLARE DELLA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALK-Abellò SpA – Via L.Settembrini, 29 – Lainate (MI).

8.NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

vedere punto 9.

9.DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Commercio ed impiego consentito secondo Decreto 13 dicembre 1991.