



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Venom ATL – Ape

Terapia Iniziale: 550 µg - Terapia di Mantenimento: 120 µg

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: veleno d’ape

Venom ATL-Ape contiene veleno d’ape (*Apis mellifera*) puro e standardizzato

Venom ATL-Ape è presentato in due formati:

Terapia Iniziale:

Flacone contenente 550 µg di veleno d’ape

Terapia di Mantenimento:

Ogni flacone contiene 120 µg di veleno d’ape

Dopo ricostituzione la concentrazione di proteine del veleno è pari a: 100 µg/ml

**Contenuto di sodio**

Il solvente utilizzato per ricostituire questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23mg) per dose ed è quindi essenzialmente privo di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Una polvere bianca e una soluzione limpida

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Venom ATL-Ape è indicato per la diagnosi e la valutazione della sensibilizzazione del paziente affetto da allergia IgE-mediata al veleno d’ape. Venom ATL-Ape è inoltre indicato per il trattamento di pazienti affetti da allergia IgE-mediata al veleno d’ape.

Questo medicinale deve essere prescritto come trattamento in seguito a diagnosi con prick test cutaneo positivo e/o mediante dosaggio delle IgE specifiche, tenendo in attenta considerazione l'anamnesi del paziente.

Venom ATL-Ape è indicato nei pazienti di età superiore a 5 anni.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

È necessario assicurarsi di avere a disposizione un kit medico di emergenza adeguato, contenente un'iniezione di adrenalina di origine bovina e suina (Adrenalina ad una concentrazione di 1:1000).

### Popolazioni speciali

Quando Venom ATL-Ape è prescritto e utilizzato nei pazienti anziani, si deve prendere in considerazione l'aumento della prevalenza di controindicazioni quali enfisemi, bronchiectasie, ecc., o di malattie come l'insufficienza cardiocircolatoria.

### Popolazione pediatrica

L'uso di Venom ATL-Ape non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 5 anni per la mancanza di dati clinici che possano avvalorarne l'efficacia e la tollerabilità. Tuttavia, il rapporto rischio/beneficio deve essere valutato accuratamente poiché le allergie al veleno di ape possono essere letali.

Per i bambini di età superiore ai 5 anni, Venom ATL-Ape deve essere somministrato come segue.

### Prick test

Dopo una puntura d'ape, la sensibilità del paziente al relativo veleno è spesso ridotta per un certo periodo di tempo. Pertanto, **non si deve mai eseguire il test immediatamente dopo la puntura**; devono passare almeno **2 - 4 settimane** tra il momento in cui il paziente è stato punto e l'esecuzione del test cutaneo.

Sono disponibili due metodi diversi per l'esame cutaneo: il prick test e il test intradermico.

**Il prick test deve sempre essere effettuato per primo** al fine di confermare (oltre a ciò che già era rilevabile dall'anamnesi) il livello di sensibilizzazione del paziente.

Per entrambi i metodi seguire le seguenti istruzioni:

- Utilizzare per ogni paziente nuove lancette o siringhe con aghi nuovi e sterili.
- Effettuare sempre un prick test negativo di controllo con il solvente HSA (albumina serica umana).
- Effettuare sempre un prick test positivo di controllo con una soluzione di controllo (istamina 1,0% p/v o 0,01% p/v) per valutare la capacità di risposta del paziente (si noti che una terapia concomitante con antiallergici sintomatici, ad es. antistaminici, determinerà la soppressione della reattività cutanea del paziente e pertanto potrebbe essere sottostimata la sensibilità del paziente).
- Rilevare il risultato dopo 10/20 minuti.

Per il prick test normalmente si usa una concentrazione pari ad 1 µg di veleno di ape/ml.

#### In seguito ad una reazione negativa al prick test:

Il test intradermico deve essere eseguito ad una concentrazione iniziale di 0,001 µg di veleno di ape/ml. Se non compare alcun pomfo durante l'esame con concentrazioni fino a 1 µg di veleno di vespa/ml, il risultato deve essere ritenuto negativo. Pomfi ed eritemi che si manifestano a concentrazioni superiori a 1 µg di veleno di vespa/ml non sono più da considerarsi reazioni positive.

#### In seguito ad una reazione elevata o nettamente positiva al prick test:

È necessario proseguire con il prick test utilizzando concentrazioni **decrementi** fino a raggiungere una concentrazione che provoca semplicemente la comparsa di un pomfo/eritema (con un diametro di circa 5-10 mm) (titolazione a punto finale).

**o**

Si deve eseguire un test intradermico, con una concentrazione iniziale di 0,0001 µg o minore di veleno d'ape/ml (in base al risultato del prick test). Se il risultato ottenuto con questa concentrazione è negativo, il test proseguirà con concentrazioni **incrementi** fino a raggiungere la concentrazione che provocherà la comparsa di un pomfo eritematoso ben visibile.

#### Applicazione intradermica:

Utilizzando una siringa graduata al centesimo, iniettare lentamente nel derma superficiale dell'avambraccio del paziente, 0,02 – 0,05 ml (al massimo) di prodotto, ad una delle varie concentrazioni della soluzione di veleno di ape.

La concentrazione più bassa che, somministrata al paziente, durante il prick test o il test intradermico, provoca la comparsa di un pomfo e/o di eritema sarà la concentrazione iniziale della terapia convenzionale di iposensibilizzazione per quel paziente.

#### Iposensibilizzazione

Lo schema posologico presentato è solo indicativo e può essere adattato a ciascun paziente.

#### Schemi Iniziali di terapia

La Terapia Iniziale può essere effettuata in due modi, a seconda che i pazienti siano in regime di day hospital o ambulatoriale.

Il trattamento iniziale di pazienti in regime di day hospital richiede la somministrazione di più iniezioni al giorno come iposensibilizzazione ultra rush (della durata di 3 giorni) o come iposensibilizzazione rush (della durata di 5 giorni).

Il trattamento iniziale di pazienti in regime ambulatoriale consiste in un'iniezione settimanale secondo lo schema consueto della terapia iposensibilizzante (iposensibilizzazione convenzionale).

Sia per i pazienti in regime di day hospital che per quelli in regime ambulatoriale il trattamento proseguirà fino a che sarà raggiunta la dose finale (dose di mantenimento), pari ad 1 ml ad una concentrazione di 100 µg di veleno di ape/ml. E' consigliabile, specialmente per le terapie a base di veleno puro di ape, adattare tutte le dosi della terapia di iposensibilizzazione a ciascun paziente.

Pertanto, lo schema posologico proposto dovrà essere modificato per i pazienti ipersensibili impiegando dosi iniziali più basse, concentrazioni iniziali minori e/o incrementi più gradualmente.

In alcuni pazienti ipersensibili la soglia di tolleranza può essere raggiunta con una dose minore di 1 ml ad una concentrazione di 100 µg di veleno d'ape/ml (ad es. 0,6 o 0,8 ml). Tale dose deve in seguito essere considerata la dose finale che sarà utilizzata per il proseguimento della terapia a lungo termine.

Tuttavia, è necessario avere come obiettivo e, se possibile, raggiungere la dose finale di 1 ml ad una concentrazione di 100 µg di veleno d'ape/ml, anche nei pazienti ipersensibili e nei bambini.

**La dose massima di 100 µg di veleno d'ape non deve essere superata.** Una dose maggiore potrebbe essere indicata in casi particolari (ad es. pazienti affetti da mastocitosi).

#### Durata del trattamento

Sulla durata ottimale dell'immunoterapia per allergie al veleno d'ape, non esistono informazioni tali da poter fornire opportune indicazioni. Tuttavia, è consigliabile continuare il trattamento per almeno tre anni consecutivi. Ove pertinente, è indicata un'iposensibilizzazione che duri tutta la vita specialmente per:

- pazienti che hanno manifestato reazioni sistemiche gravi, a rischio di vita, dopo una puntura d'ape;
- pazienti con concentrazioni elevate di triptasi serica;
- pazienti affetti da mastocitosi;
- pazienti particolarmente esposti agli insetti (ad esempio, apicoltori).

#### **Precauzioni speciali prima dell'iniezione:**

Per le precauzioni speciali da prendere prima dell'iniezione, vedere paragrafo 4.4.

#### **Modo di somministrazione**

Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni relative alla ricostituzione del veleno d'ape.

#### Prima dell'iniezione:

1. Scegliere accuratamente il dosaggio corretto.
2. Disinfettare il tappo di gomma.
3. Utilizzare siringhe adeguatamente graduate (siringhe da insulina).
4. Far sdraiare, durante l'iniezione, i pazienti che soffrono di ansia o di labilità circolatoria.

#### Somministrazione dell'iniezione:

L'iniezione deve essere somministrata **esclusivamente per via sottocutanea** sulla superficie latero/posteriore del braccio. Alternare le iniezioni sulle due braccia, ad es. la prima iniezione nel braccio destro e la seconda nel sinistro ecc. Evitare di praticare l'iniezione successiva nello stesso punto della precedente. **Aspirare** per assicurarsi di non aver provocato lesioni ai vasi sanguigni.

**Evitare assolutamente l'iniezione intramuscolare o intravascolare! Praticare l'iniezione senza esercitare alcuna pressione. Non sfregare la sede di inoculo.**

### **Precauzioni speciali dopo l'iniezione:**

Dopo l'iniezione, il paziente deve rimanere **sotto osservazione medica per almeno 30 minuti**. Il periodo di osservazione dovrà essere prolungato in caso di insorgenza di sintomi o segni lievi di ipersensibilità ed i pazienti dovranno rimanere sotto osservazione finché tali sintomi non si saranno completamente risolti. In caso di effetto indesiderato grave e prolungato può rendersi necessario il ricovero ospedaliero.

È importante che il paziente sia informato sulla necessità di contattare il medico immediatamente in caso di insorgenza di una reazione avversa durante il periodo di osservazione o in qualsiasi momento successivo all'iniezione.

### **Iposensibilizzazione ultra rush (3 giorni)**

L'ipossensibilizzazione ultrarapida deve sempre essere effettuata **su pazienti in regime di day hospital** per garantire un intervento adeguato in caso di reazioni gravi.

**La Terapia Iniziale** prevede la somministrazione di dosi rapidamente crescenti fino al raggiungimento della dose massima tollerata dal singolo paziente.

La dose iniziale del trattamento è 0,2 ml della concentrazione pari a 0,1 µg di veleno d'ape/ml. Il giorno 1, al paziente verranno somministrate 9 iniezioni ad intervalli di 30 minuti a dosi e concentrazioni crescenti. Il giorno 2, saranno somministrate 4 iniezioni e il giorno 3, 2 iniezioni. Sia il giorno 2 che il giorno 3 l'intervallo fra un'iniezione e l'altra è di 60 minuti; dopo l'ultima iniezione sarà raggiunta la dose finale di 1,0 ml ad una concentrazione di 100 µg di veleno d'ape/ml.

### ***Iposensibilizzazione ultra rush (3 giorni):***

<b>Giorno</b>	<b>Concentrazione (µg/ml)</b>	<b>Volume di iniezione (ml)</b>	<b>Veleno d'insetto (µg)</b>	<b>Intervallo tra le iniezioni</b>
1	0,1	0,2	0,02	
		0,4	0,04	30 minuti
		0,8	0,08	30 minuti
	1	0,2	0,2	30 minuti
		0,4	0,4	30 minuti
		0,8	0,8	30 minuti
	10	0,2	2	30 minuti
		0,4	4	30 minuti
		0,8	8	30 minuti
2	10	0,8	8	
	100	0,2	20	60 minuti
		0,4	40	60 minuti
		0,8	80	60 minuti
3	100	0,8	80	
		1,0	100	60 minuti

### **Iposensibilizzazione rush (5 giorni)**

L'ipossensibilizzazione rapida deve sempre essere effettuata su **pazienti in regime di day hospital** per garantire un intervento adeguato in caso di reazioni gravi.

**La Terapia Iniziale** prevede la somministrazione di dosi rapidamente crescenti fino al raggiungimento della dose massima individuale.

La dose iniziale del trattamento è 0,2 ml della concentrazione pari a 0,1 µg di veleno d'ape/ml.

Dal giorno 1 al giorno 3 saranno somministrate al paziente 4 iniezioni al giorno, a dosi e concentrazioni crescenti, ad intervalli di 60 minuti ciascuna. Il giorno 4, saranno somministrate 3 iniezioni e il giorno 5, 2 iniezioni. Sia il giorno 4 che il giorno 5 l'intervallo fra un'iniezione e l'altra è di 60 minuti; dopo l'ultima iniezione sarà raggiunta la dose finale di 1,0 ml ad una concentrazione di 100 µg di veleno d'ape/ml.

***Iposensibilizzazione rush (5 giorni):***

Giorno	Concentrazione (µg/ml)	Volume di iniezione (ml)	Veleno d'insetto (µg)	Intervallo tra le iniezioni
1	0,1	0,2	0,02	
		0,4	0,04	60 minuti
		0,8	0,08	60 minuti
	1	0,2	0,2	60 minuti
2	1	0,4	0,4	
		0,8	0,8	60 minuti
	10	0,2	2	60 minuti
		0,4	4	60 minuti
3	10	0,8	8	
		1,0	10	60 minuti
	100	0,2	20	60 minuti
		0,4	40	60 minuti
4	100	0,4	40	
		0,6	60	60 minuti
		0,8	80	60 minuti
5	100	0,8	80	
		1,0	100	60 minuti

**Iposensibilizzazione convenzionale**

**Terapia Iniziale**

Ove non fosse possibile, o non fosse richiesto, il trattamento per pazienti in regime di day hospital, la terapia iposensibilizzante sarà praticata in modo convenzionale, somministrando un'iniezione alla settimana e utilizzando dosi e concentrazioni gradualmente crescenti.

Il livello di concentrazione iniziale dovrà sempre essere corretto in base al livello di sensibilizzazione del paziente. Tale livello dipende pertanto dall'anamnesi e dal risultato degli esami.

Ad esempio, la dose iniziale del trattamento sarà di 0,2 ml ad una concentrazione di 0,1 µg di veleno d'ape/ml. Il trattamento continuerà poi con 4 iniezioni della soluzione ad

una concentrazione di 1 µg di veleno d'ape/ml che saranno aumentate di volume e pertanto, le dosi somministrate una volta alla settimana saranno di 0,05 ml – 0,1 ml – 0,2 ml – 0,4 ml (corrispondenti a 0,02 µg – 0,05 µg – 0,1 µg – 0,2 µg – 0,4 µg).

Successivamente si passerà alla concentrazione di 10 µg di veleno d'ape/ml e si procederà come sopra.

Raggiunta la concentrazione di 100 µg di veleno d'ape/ml, la dose sarà ulteriormente incrementata, iniziando di nuovo da 0,05 ml, fino a che non sarà raggiunta la dose di mantenimento di 1,0 ml.

#### ***Iposensibilizzazione convenzionale:***

<b>Settimana</b>	<b>Concentrazione (µg/ml)</b>	<b>Volume di iniezione (ml)</b>	<b>Veleno d'insetto (µg)</b>
1	0,1	0,2	0,02
2	1	0,05	0,05
3		0,1	0,1
4		0,2	0,2
5		0,4	0,4
6	10	0,05	0,5
7		0,1	1
8		0,2	2
9		0,4	4
10	100	0,05	5
11		0,1	10
12		0,2	20
13		0,4	40
14		0,6	60
15		0,8	80
16		1,0	100

#### **Terapia di Mantenimento**

Proseguimento del trattamento con 100 µg di veleno d'ape:
1° intervallo tra le iniezioni: 1 settimana
2° intervallo tra le iniezioni: 2 settimane
3° intervallo tra le iniezioni: 3 settimane
4° intervallo tra le iniezioni: 4 settimane
La terapia continuerà fino al completamento con intervalli di 4 settimane.

**Nota:** Nel caso in cui si manifestasse una **reazione sistemica** dopo un'iniezione, il trattamento dovrà essere interrotto finché i sintomi non si saranno risolti. La dose successiva dovrà essere ridotta secondo i punti 1-2 dello schema di dosaggio. In caso di reazioni locali gravi (gonfiore > 10-15 cm di diametro), si consiglia di non aumentare la dose, ma piuttosto di ripetere la dose precedentemente somministrata.

#### **Superamento dell'intervallo di dosaggio raccomandato**

Se eccezionalmente, gli intervalli di dosaggio non potessero essere rispettati, si consigliano le seguenti precauzioni:

#### **Terapia Iniziale**

<b>Intervallo (dall'ultima iniezione)</b>	<b>Adeguamento</b>
Di norma: 1 settimana (incremento di dose)	
> 1 - 2 settimane	non incrementare la dose, ripetere la dose precedente
> 2 - 3 settimane	ridurre la dose a ½ di quella precedente
> 3 - 4 settimane	ridurre la dose a 1/10 di quella precedente
> 4 settimane	ricominciare il trattamento con la dose iniziale

Dopo aver ridotto la dose, ricominciare con gli incrementi settimanali seguendo lo schema posologico della “iposensibilizzazione convenzionale” fino a raggiungere la dose massima (di solito pari a 100 µg). Tuttavia, la dose di mantenimento tollerata dal paziente, senza che insorgano reazioni avverse importanti, potrebbe essere minore (dose massima individuale).

### **Terapia di Mantenimento**

<b>Intervallo (dall'ultima iniezione)</b>	<b>Adeguamento</b>
> 4 - 6 settimane	ridurre la dose a ¾ di quella precedente
> 6 - 8 settimane	ridurre la dose a ½ di quella precedente
> 8 - 10 settimane	ridurre la dose a ¼ di quella precedente

Non sono disponibili informazioni esaurienti sulla tollerabilità del medicinale somministrato a intervalli più lunghi (> di 10 settimane) tra un'iniezione e l'altra durante la Terapia di Mantenimento, sebbene esistano, in letteratura, riferimenti ad intervalli di 6 mesi ben tollerati da pazienti ai quali, precedentemente, era stata somministrata la dose massima di 100 µg per almeno 9 volte, ad intervalli sempre più lunghi (Baenkler et al., 2005).

## **4.3 Controindicazioni**

Venom ATL-Ape non deve essere somministrato, a meno che il beneficio giustifichi il rischio, a pazienti affetti da una o più condizioni tra quelle sotto indicate:

- infezioni o infiammazioni acute o croniche;
- alterazioni secondarie degli organi implicati nella reazione allergica (enfisema, bronchiectasia, ecc.);
- asma bronchiale con una perdita permanente della funzionalità polmonare al di sotto del 70% del FEV<sub>1</sub> previsto, nonostante un adeguato trattamento medico;
- malattie autoimmuni come patologie epatiche, renali, del sistema nervoso o tiroidee, oppure malattia reumatoide;
- immunodeficienza (compresa quella provocata da trattamenti immunosoppressori);
- patologie maligne (come il cancro) di attuale rilevanza clinica;
- terapia con betabloccanti;
- controindicazioni all'assunzione di adrenalina/epinefrina;
- ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Il medico potrebbe decidere che il rapporto rischio/beneficio dell'impiego di Venom ATL – Ape è favorevole, nonostante il paziente presenti uno dei suddetti disturbi.

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

L'uso di Venom ATL-Ape è controindicato nei bambini al di sotto dei 5 anni di età.



I prick test e i vaccini iposensibilizzanti iniettabili dovranno esclusivamente essere prescritti e somministrati sotto la supervisione di medici specialisti o medici che hanno esperienza di immunoterapia specifica.

**Quando si somministra qualsiasi vaccino iposensibilizzante è necessario avere sempre a disposizione un'iniezione di adrenalina (Adrenalina 1:1000).**

Il trattamento deve essere eseguito solo se è immediatamente disponibile un kit medico di emergenza adeguato.

Prima di praticare l'iniezione, devono essere controllati lo stato di salute e le condizioni allergiche attuali del paziente, con una valutazione attenta dell'anamnesi. Valutare con particolare attenzione i seguenti fattori:

- episodi febbrili o infiammatori recenti o in corso;
- infezioni intermittenti o in corso;
- tollerabilità all'iniezione precedente;
- variazioni nell'impiego di altri farmaci (in particolare, trattamento sintomatico delle allergie);
- valutazione della funzione polmonare nei pazienti asmatici, ad es., misurazione del picco di flusso massimo (PEF) e/o del FEV<sub>1</sub>;
- numero di punture recenti ricevute.

I pazienti devono rimanere **sotto osservazione medica per almeno 30 minuti dopo** ciascuna iniezione, per il rischio di insorgenza di reazioni sistemiche gravi. È consigliato prolungare il periodo di osservazione nel caso insorgessero anche solo sintomi o segni lievi di ipersensibilità ed i pazienti dovranno rimanere sotto osservazione finché tali sintomi non si saranno completamente risolti. In caso di effetto indesiderato grave e prolungato può rendersi necessario il ricovero ospedaliero.

### **Shock anafilattico**

Come per tutte le immunoterapie specifiche esiste il rischio di shock anafilattico.

Sintomi d'allarme:

Sensazione di formicolio, prurito e bruciore alla lingua (e sotto la lingua), alla gola e in particolare al palmo delle mani e alla pianta dei piedi. Tali sintomi possono essere immediatamente seguiti da shock associato a cianosi, ipotensione, tachicardia, broncospasmo e stato di incoscienza.

**Se il paziente manifesta segni di reazione sistemica intensa o shock anafilattico, adottare le seguenti misure mediche, nell'ordine indicato (EAACI, Standard per l'immunoterapia specifica pratica, 2006):**

1. Adrenalina/epinefrina (1 mg/ml, 0,5-0,8 mg per via intramuscolare profonda o diluita 0,1 mg/ml, 0,3-0,5 mg per via endovenosa, (lentamente, con frazionamento delle dosi), può essere ripetuta dopo 10-20 minuti)
2. Soluzione salina e.v.
3. Collocare il paziente in posizione supina
4. Ossigeno 5-10 l/min
5. Controllare pressione ematica, frequenza del polso e saturazione dell'ossigeno
6. Antistaminico (Clemastina (1 mg/ml, 1-2 ml (1-2 mg e.v.))
7. Metilprednisolone 80 mg e.v.
8. Ricovero necessario a causa del rischio di shock ritardato.

**Monitorare costantemente frequenza del polso e pressione ematica.**

In caso di somministrazione di adrenalina/epinefrina, teofillina, antistaminici o glucocorticoidi ai bambini, le dosi devono essere adattate in base all'età e al peso.

È necessario informare tutti i pazienti dell'importanza di contattare immediatamente il medico, in caso di insorgenza di un qualsiasi effetto indesiderato.

In caso di infezioni acute, stati febbrili o gravi attacchi d'asma (status asthmaticus), l'iniezione successiva non deve essere somministrata prima di 24/48 ore dalla normalizzazione dello stato di salute del paziente.

I pazienti ad alto rischio (ad es. pazienti con altissimo livello di sensibilizzazione) devono essere più strettamente monitorati in strutture ospedaliere ove siano disponibili dispositivi adeguati per la rianimazione.

Quando Venom ATL-Ape è prescritto e utilizzato nei pazienti anziani, si deve prendere in considerazione l'aumento della prevalenza di controindicazioni come enfisemi, bronchiectasie, ecc. o di patologie come la compromissione della funzione cardiovascolare.

In caso di somministrazione di due diversi vaccini iposensibilizzanti ad uno stesso paziente, le somministrazioni dovranno essere eseguite ad un intervallo di sicurezza di due o tre giorni l'una dall'altra (vedere paragrafo 4.5).

La terapia concomitante con antiallergici sintomatici (come antistaminici, corticosteroidi o inibitori della degranolazione dei mastociti) può mascherare la reale condizione allergica del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Somministrare con cautela nei pazienti che assumono ACE-inibitori, poiché in questi casi la reazione anafilattica può essere più grave (vedere paragrafo 4.8).

Somministrare con cautela nei pazienti che assumono antidepressivi triciclici e inibitori delle monoaminoxidasi (IMAO), poiché in questi casi gli effetti dell'adrenalina/epinefrina possono essere potenziati.

Si consiglia cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca o polmonare.

Avvertire il paziente che il giorno in cui dovrà sottoporsi all'iniezione non dovrà consumare pasti pesanti, bere alcolici o praticare attività fisica intensa.

Le vaccinazioni profilattiche contro patogeni virali o batterici devono essere praticate almeno una settimana dopo la somministrazione dell'ultima dose di Venom ATL-Ape purché tutte le eventuali reazioni avverse (locali o sistemiche) siano completamente scomparse. La dose successiva deve essere somministrata due settimane dopo la data della vaccinazione, purché tutte le eventuali reazioni avverse al vaccino siano completamente scomparse (vedere paragrafo 4.5). Occorre ricordare che nel caso in cui il paziente debba sottoporsi ad una vaccinazione durante il trattamento con Venom ATL-Ape gli intervalli raccomandati tra un'iniezione e l'altra potranno essere superati (vedere paragrafo 4.2).

Una confezione di Venom-ATL -Ape deve sempre essere utilizzata solamente per un paziente.

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Controindicazioni in caso di uso concomitante di (vedere paragrafo 4.3):

- betabloccanti (incluse gocce per gli occhi contenenti betabloccanti);
- terapie immunosoppressive.

Procedere con cautela in caso di uso concomitante di (vedere paragrafo 4.4):

- agenti antiallergici sintomatici (come antistaminici, corticosteroidi o inibitori della degranulazione dei mastociti) che potrebbero mascherare la reale condizione reattiva del paziente;
- somministrazione di due diverse immunoterapie specifiche ad uno stesso paziente: le somministrazioni dovranno essere eseguite ad un intervallo di sicurezza di due o tre giorni l'una dall'altra;
- vaccini contro patogeni virali o batterici;
- ACE-inibitori, IMAO e antidepressivi triciclici.

Il giornale "Insektengiftallergie" (2004) sostiene che il rischio di reazioni anafilattiche aumenta con l'utilizzo di betabloccanti (incluse le gocce per gli occhi a base di betabloccanti) o di terapie con ACE inibitori; inoltre, il trattamento con betabloccanti altererebbe la capacità di risposta all'adrenalina. Pertanto, se possibile, si devono utilizzare altri farmaci.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Durante la gravidanza l'immunoterapia deve essere effettuata solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici. Il medico responsabile deciderà se interrompere l'immunoterapia avviata prima dell'inizio della gravidanza.

### Allattamento

Non è stato accertato se Venom ATL-Ape sia escreto nel latte materno.

### Fertilità

Non esistono informazioni relative alla fertilità.

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

Venom ATL-Ape altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, come conseguenza del possibile lieve affaticamento che si manifesta dopo l'iniezione. Avvertire il paziente che non dovrà guidare veicoli o usare macchinari se si manifestano sintomi di affaticamento.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### **a) Riassunto del profilo di sicurezza**

La tabella successiva illustra le reazioni avverse registrate in seguito a segnalazioni spontanee relative a Venom ATL-Ape e Venom ATL-Vespula spp. o che è probabile si manifestino con l'uso di Venom ATL-Ape o Venom ATL-Vespula spp. Le frequenze sono calcolate in base all'esposizione dei pazienti ad entrambi i prodotti durante il periodo post-marketing, rapportate alle reazioni avverse segnalate spontaneamente.

Lo 0,02% dei pazienti trattati ha spontaneamente segnalato reazioni avverse che consistevano principalmente in sintomi tipici provocati dalla ricorrenza/esacerbazione dei sintomi allergici caratteristici del paziente o in altri sintomi allergici, o reazioni di lieve e moderata entità nella sede di iniezione. La maggior parte delle reazioni segnalate si riferisce a meno di 1 paziente su 10.000 (molto rara).

### **b) Tabella riassuntiva delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse sono suddivise per organi e sistemi e raggruppate in base alla frequenza: raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine preferito secondo MedDRA</b>
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Shock anafilattico
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Perdita di coscienza, Parestesia (orale), Ipoestesia, Cefalea
Patologie dell'occhio	Molto raro	Edema delle palpebre, Gonfiore oculare, Congiuntivite, Prurito oculare, Aumento della lacrimazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto raro	Prurito all'orecchio
Patologie cardiache	Molto raro	Tachicardia
Patologie vascolari	Molto raro	Ipotensione, Vertigini, Aumento della pressione ematica, Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Dispnea, Broncospasmo, Sibilo respiratorio, Asma, Rinite, Starnuti
Patologie gastrointestinali	Raro	Nausea
	Molto raro	Disfagia, Vomito, Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Orticaria
	Molto raro	Gonfiore al viso, Prurito (generalizzato), Eritema (generalizzato), Rash cutaneo, Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Reazioni nella sede di iniezione (gonfiore, orticaria, eritema, prurito, dolore, indurimento, scolorimento, irritazione, calore locale)
	Molto raro	Fastidio toracico, Gonfiore/Edema (periferico), Sensazione di malessere, Stanchezza, Vampate di calore, Brividi, Aumento della temperatura corporea

### **c) Descrizione di specifici eventi avversi**

Sono state segnalate molto raramente reazioni anafilattiche gravi o shock anafilattico in seguito alla somministrazione di Venom ATL-Ape.

### **d) Effetti di classe**

Le reazioni avverse sistemiche che si manifestano notoriamente in seguito alla somministrazione di (qualsiasi) immunoterapia sottocutanea/terapia di iposensibilizzazione comprendono:

#### Reazioni sistemiche

*Lievi:* ricorrenza o esacerbazione di segni e sintomi allergici caratteristici del paziente, ad esempio rinocongiuntivite, prurito oculare, starnuti, congestione nasale, tosse, orticaria

diffusa, prurito (generalizzato), eczema atopico e sofferenza respiratoria. È possibile inoltre che, dopo l'iniezione, dell'immunoterapia, si manifestino occasionalmente: sensazione di stanchezza, arrossamento/vampate di calore, patologie gastrointestinali, ostruzione o irritazione della gola.

*Da moderate a gravi:* respiro affannoso, dispnea o angioedema.

Shock anafilattico/anafilassi: anche se si tratta di un evento raro, è possibile che uno shock anafilattico insorga da pochi secondi a pochi minuti dopo l'iniezione di qualsiasi immunoterapia antiallergica, spesso prima ancora che si manifesti una reazione locale. I sintomi di allarme tipici dello shock anafilattico sono: sensazione di formicolio, bruciore e prurito alla lingua (e sotto la lingua), alla gola e in particolare al palmo delle mani e alla pianta dei piedi. Clinicamente lo shock anafilattico è caratterizzato da: ansia, irrequietezza, vertigini, ipotensione, tachicardia, edema laringeo accompagnato da dispnea, broncospasmo, shock associato a cianosi, nausea e vomito, stato di incoscienza, arresto cardiaco e respiratorio.

Reazioni gravi ritardate: sintomi di malattia da siero come febbre, dolore articolare, orticaria e ingrossamento dei linfonodi possono manifestarsi dopo diversi giorni. Si tratta in ogni caso di reazioni molto rare.

#### **4.9 Sovradosaggio**

La probabilità che insorgano reazioni avverse aumenta se non si rispetta l'intervallo di tempo prescritto tra una dose e l'altra, se la dose non è corretta o se si esegue, per errore, l'iniezione per via intramuscolare o intravascolare.

In caso di sovradosaggio, possono manifestarsi le reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8. Il rischio di reazioni avverse gravi a livello sistemico aumenta in seguito a sovradosaggio. In caso di reazioni avverse gravi fare riferimento al paragrafo 4.4 per il trattamento della reazione.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Allergeni  
Codice ATC: V01A A07

Non è stato ancora completamente identificato il meccanismo d'azione dell'immunoterapia. Tuttavia, si suppone che nella risposta immunologica allergene-specifica a seguito dell'iposensibilizzazione ci sia un passaggio da un'attività TH2 ad un'attività TH1. La terapia è stata concepita per indurre la formazione di anticorpi IgG allergene-specifici, la soppressione di specifici anticorpi IgE con la diminuzione dei mediatori rilasciati dai basofili (istamina).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il principio attivo, veleno d'ape, viene somministrato inizialmente a dosi minime gradualmente crescenti per permettere al sistema immunitario di adattarsi al principio attivo. La dose iniziale non deve provocare una reazione allergica. Per la terapia a lungo termine, viene somministrata la dose massima tollerata (di solito pari a 100 µg). Poiché il meccanismo d'azione si basa sulla risposta immunologica che non è necessariamente

dose-dipendente, non sono stati pianificati adeguamenti di dosaggio per le diverse fasce d'età.

Oggi si presume che dopo l'iniezione sottocutanea il principio attivo non si deposita e non si accumuli nei tessuti umani. Non c'è evidenza confermata di ciò. La distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dei prodotti allergenici non sono conosciuti in dettaglio. Durante la terapia può essere dimostrata l'alterazione di alcuni parametri immunologici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nessuna ulteriore informazione rilevante.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Veleno d'ape:

Mannitolo

Solvente:

Albumina serica umana (HSA)

Cloruro di Sodio

Fenolo

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Venom ATL-Ape deve esclusivamente essere ricostituito con solvente HSA.

### **6.3 Periodo di validità**

Il periodo di validità di ciascuno dei due componenti pronti alla vendita, quando sono conservati a una temperatura di 2 °C - 8 °C, è descritto di seguito. Per 30 giorni del suddetto periodo il medicinale può essere conservato a temperatura inferiore ai 25 °C (per le condizioni di conservazione raccomandate, vedere paragrafo 6.4).

Prodotto pronto alla vendita:

Veleno d'ape liofilizzato: 4 anni

Solvente HSA: 3 anni

Dopo la ricostituzione (dissoluzione):

Concentrazione	100 µg/ml	6	mesi
Concentrazione	10 µg/ml	1	mese
Concentrazione	1 µg/ml	1	mese
Concentrazione	0,1 µg/ml	14	giorni
Concentrazione	< 0,1 µg/ml	1	giorno

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

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) sia prima che dopo la ricostituzione. **Non congelare.**

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

I flaconi sono di vetro neutro trasparente (di tipo 1, Farmacopea Europea) con tappo di gomma alobutile e capsula di alluminio.

Terapia Iniziale:

1 flacone contenente 550 µg di veleno d'ape liofilizzato  
1 flacone contenente 9,0 ml di solvente HSA

Terapia di Mantenimento

3 flaconi, ciascuno contenente 120 µg di veleno d'ape liofilizzato  
3 flaconi, ciascuno contenente 1,8 ml di solvente HSA

Sia la Terapia Iniziale che la Terapia di Mantenimento sono corredate di un'ulteriore confezione contenente 10 flaconi da 1,8 ml di solvente HSA per la preparazione della serie di diluizioni.

Se necessario, altre confezioni contenenti 10 flaconi da 1,8 ml di solvente HSA potranno essere ordinate a richiesta.

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

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

**Dissoluzione e preparazione della serie di diluizioni**

Prima di usare Venom ATL-Ape il preparato liofilizzato deve essere disciolto. Per ottenere una dissoluzione uniforme e completa, capovolgere e agitare delicatamente il flacone. **Non agitare energicamente per evitare la formazione di schiuma.**

L'etichetta apposta sul flacone della soluzione principale contiene due spazi liberi per riportare le date di preparazione e di scadenza della soluzione (vedere paragrafo 6.3).

La data di scadenza del veleno d'ape dissolto (soluzione principale) e di ciascuna delle diluizioni, non deve essere posteriore rispetto alla data di scadenza del preparato liofilizzato.

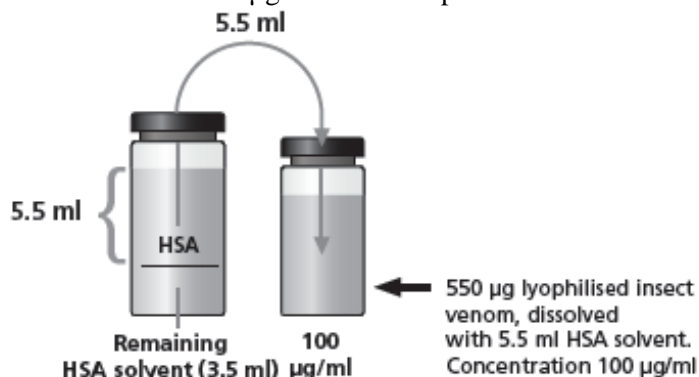


## Dissoluzione

Terapia Iniziale: *Flacone contenente 550 µg di veleno d'ape liofilizzato:*

**5,5 ml** del solvente HSA sono estratti dal flacone contenuto nella confezione tramite una siringa sterile graduata e sono trasferiti nel flacone contenente 550 µg della preparazione di veleno d'ape liofilizzato. Ciò che rimane del solvente HSA può essere utilizzato come controllo negativo durante la fase di test.

Dopo la dissoluzione del preparato liofilizzato, il flacone contiene 5,5 ml ad una concentrazione di 100 µg di veleno d'ape/ml.



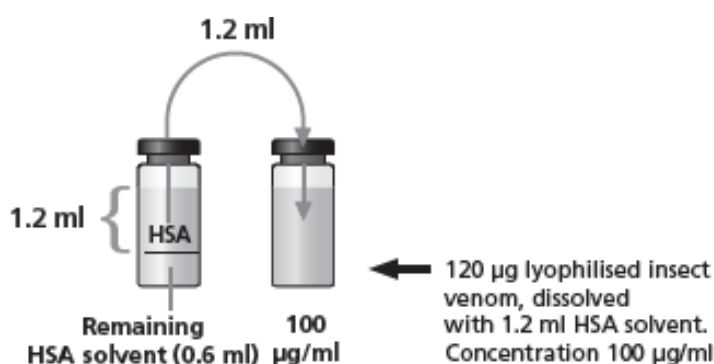
*Remaining HSA solvent (3.5 ml) = Solvente HSA rimanente (3,5 ml).*

*550 µg lyophilised insect venom, dissolved with 5.5 ml HSA solvent. Concentration 100 µg/ml = 550 µg di veleno d'insetto liofilizzato, dissolto con 5,5 ml di solvente HSA. Concentrazione 100 µg/ml*

Terapia di Mantenimento: *Flaconi contenenti 120 µg di veleno d'ape liofilizzato:*

**1,2 ml** del solvente HSA sono estratti dal flacone contenuto nella confezione tramite una siringa sterile graduata e sono trasferiti nel flacone contenente 120 µg della preparazione di veleno d'ape liofilizzato.

Dopo la dissoluzione del preparato liofilizzato, il flacone contiene 1,2 ml ad una concentrazione di 100 µg di veleno d'ape/ml.



*Remaining HSA solvent (0.6 ml) = Solvente HSA rimanente (0,6 ml).*

*120 µg lyophilised insect venom, dissolved with 1.2 ml HSA solvent. Concentration 100 µg/ml = 120 µg di veleno d'insetto liofilizzato, dissolto con 1,2 ml di solvente HSA. Concentrazione 100 µg/ml*

### Serie di diluizioni:

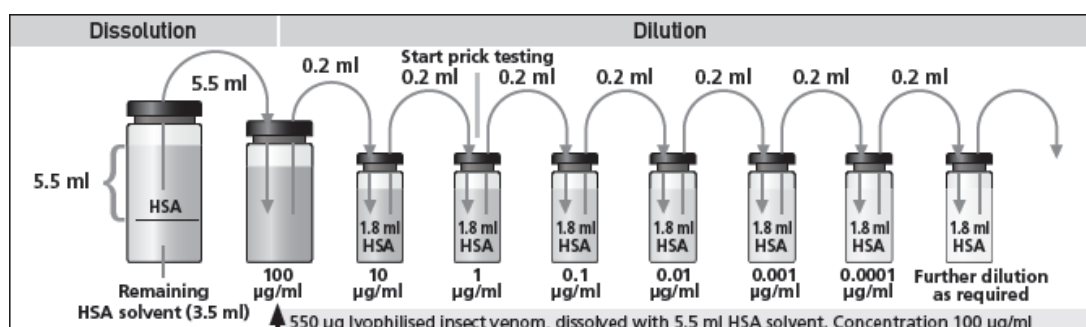
Preparare una serie di diluizioni per i test cutanei e per la Terapia Iniziale. Sia con la Terapia Iniziale che con la Terapia di Mantenimento viene fornita una confezione di 10 flaconi di solvente HSA, ciascuno contenente 1,8 ml di solvente e un set di etichette vuote; tale confezione potrà anche essere ordinata a richiesta.

L'etichetta deve contenere le seguenti informazioni:

1. la concentrazione (se utile per ulteriori diluizioni)
2. la data di preparazione della soluzione
3. la data di scadenza di ciascuna diluizione (vedere paragrafo 6.3)

Le etichette compilate vengono attaccate ai flaconi di HSA che saranno disposti in ordine decrescente a seconda della concentrazione.

Rappresentazione schematica per la dissoluzione e la serie di diluizioni necessaria:



*Dissolution = Dissoluzione*

*Dilution = Diluizione*

*Start prick testing = Inizio del prick test*

*Remaining HSA solvent (3.5 ml) = Solvente HSA rimanente (3,5 ml).*

*550 µg lyophilised insect venom, dissolved with 5.5 ml HSA solvent. Concentration 100 µg/ml = 550 µg di veleno d'insetto liofilizzato, dissolto con 5,5 ml di solvente HSA. Concentrazione 100 µg/ml*

*Further dilution as required = Ulteriore diluizione, se richiesto*

Dopo la preparazione della serie di diluizioni, come descritto nello schema soprastante, sono stabilite le condizioni per l'esecuzione dei test cutanei, secondo il metodo della titolazione a punto finale, e della Terapia Iniziale.

## 7. Produttore

Allergy Therapeutics (UK) Ltd.  
Dominion Way  
Worthing,  
West Sussex,  
BN14 8SA  
Regno Unito  
Tel: +44(0) 1903 844720

**Rappresentante locale**

Allergy Therapeutics Italia Srl  
Via IV Novembre, 76  
20019 Settimo Milanese (MI)  
Italia  
Tel: 800 90 55 11 – Fax 800 90 55 10  
(Numero verde)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Il presente prodotto non ha l'autorizzazione per la commercializzazione al pubblico e viene fornito ai pazienti solo su base nominativa.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Non applicabile.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

06/2010

### Altre informazioni (schemi posologici staccabili)

Nome del paziente:

Data di nascita:

**Iposensibilizzazione ultra rush per la Terapia Iniziale con Venom ATL-Ape. (durata di 3 giorni)**

Medico:

Giorno	Data	Concentrazione (µg/ml)	Volume iniettato (ml)	Ora	Intervallo tra le iniezioni	Commenti
1		0,1	0,2			
			0,4		30 minuti	
			0,8		30 minuti	
		1	0,2		30 minuti	
			0,4		30 minuti	
			0,8		30 minuti	
		10	0,2		30 minuti	
			0,4		30 minuti	
			0,8		30 minuti	
2		10	0,8			
		100	0,2		60 minuti	
			0,4		60 minuti	
			0,8		60 minuti	
3		100	0,8			
			1,0		60 minuti	

Per la Terapia di Mantenimento consultare la tabella sul retro.

**Iposensibilizzazione rush per la Terapia Iniziale con Venom ATL-Ape. (durata di 5 giorni)**

Medico:

Giorno	Data	Concentrazione (µg/ml)	Volume iniettato (ml)	Ora	Intervallo tra le iniezioni	Commenti
1		0,1	0,2			
			0,4		60 minuti	
			0,8		60 minuti	
		1	0,2		60 minuti	
2		1	0,4			
			0,8		60 minuti	
		10	0,2		60 minuti	
			0,4		60 minuti	
3		10	0,8			
			1,0		60 minuti	
		100	0,2		60 minuti	
			0,4		60 minuti	
4		100	0,4			
			0,6		60 minuti	
			0,8		60 minuti	
5		100	0,8			
			1,0		60 minuti	

Per la Terapia di Mantenimento consultare la tabella sul retro.

(retro)

Nome del paziente:

Data di nascita:

**Iposensibilizzazione convenzionale per la Terapia Iniziale con Venom ATL-Ape**

Medico:

Settimana	Concentrazione (µg/ml)	Volume iniettato (ml)	Data	Commenti
1	0,1	0,2		
2	1	0,05		
3		0,1		
4		0,2		
5		0,4		
6	10	0,05		
7		0,1		
8		0,2		
9		0,4		
10	100	0,05		
11		0,1		
12		0,2		
13		0,4		
14		0,6		
15		0,8		
16		1,0		

**Terapia di Mantenimento con Venom ATL-Ape**

Medico:

Intervallo	Concentrazione (µg/ml)	Dose N. del la Terapia di Mantenimento	Volume iniettato (ml)	Data	Commenti
1 settimana	100	1	1,0		
2 settimane		2	1,0		
3 settimane		3	1,0		
4 settimane		4	1,0		
Iniezioni successive ogni 4 settimane	100	5	1,0		
		6	1,0		
		7	1,0		
		8	1,0		
		9	1,0		
		10	1,0		
		11	1,0		
		12	1,0		
		13	1,0		
		14	1,0		
		15	1,0		
		16	1,0		
		17	1,0		
		18	1,0		
		19	1,0		
		20	1,0		
		21	1,0		
		22	1,0		
		23	1,0		
		24	1,0		
		25	1,0		