

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml 300 SU/ml, 800 SU/ml, 2000 SU/ml  
Sospensione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml contiene estratti allergenici purificati di pollini (di graminacee+segale, di alberi o di piante infestanti), in base a prescrizione medica. Gli estratti allergenici sono caratterizzati e standardizzati (in SU, Standardised Units) mediante metodi biochimici in modo da garantire un contenuto allergenico e una potenza immunogenica di qualità costante. Gli allergeni sono modificati in allergoidi mediante glutaraldeide e adsorbiti su L-tirosina.

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml è presentato nel seguente formato:

<b>Numero iniezione</b>	<b>Numero /colore flacone</b>	<b>Dose (Standardised Units (SU)/ml)</b>	<b>Volume totale estraibile dal flacone</b>
1	1 Verde	300	1,5 ml
2	2 Giallo	800	1,5 ml
3	3 Rosso	2000	1,5 ml
4	3 Rosso	2000	1,5 ml

#### **Contenuto di sodio**

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.  
Sospensione bianca, opaca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml è indicato per il trattamento delle malattie allergiche IgE-mediate (immunoterapia specifica, iposensibilizzazione) come rinite, congiuntivite o asma bronchiale, provocate da pollini di graminacee/segale, di alberi o di piante infestanti in adulti, adolescenti o bambini di età superiore a 6 anni.

L'immunoterapia specifica (ITS) deve essere prescritta solo dopo aver ottenuto un risultato positivo al prick test cutaneo e/o al test IgE-specifico e dopo aver considerato con attenzione l'anamnesi del paziente.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere eseguito esclusivamente da medici esperti o specializzati nel campo dell'immunoterapia specifica sottocutanea. Tenere sempre a disposizione immediata epinefrina/adrenalina (1:1000).

**È necessario assicurarsi di avere a disposizione un kit medico di emergenza adeguatamente accessoriato, che contenga adrenalina/epinefrina.**

Per prevenire eventuali reazioni avverse, prima di somministrare Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml eseguire l'anamnesi completa del paziente. Le condizioni attuali di salute del paziente dovranno essere appurate mediante un'anamnesi accurata. Indagare con particolare attenzione i seguenti fattori.

- Febbre o condizioni infiammatorie ricorrenti/in corso
- Infezioni intermittenti in corso
- Tollerabilità dell'iniezione precedente
- Variazioni dello stato di salute generale e impiego di altri farmaci (in particolare, trattamento sintomatico delle allergie)
- Valutazione della funzione polmonare nei pazienti asmatici, per es., misurazione del flusso massimo e/o del FEV<sub>1</sub>.

### Posologia

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml deve essere somministrato in un ciclo di quattro iniezioni da 1,0 ml. Un'iniezione da 300 SU/ml, un'iniezione da 800 SU/ml e due iniezioni da 2000 SU/ml, somministrate per via sottocutanea **prima della stagione dei pollini**. Le prime tre iniezioni devono essere somministrate in ordine crescente (dal flacone N. 1 al flacone N. 3) ad intervalli da 1 a 2 settimane. La quarta iniezione (flacone N. 4) deve essere somministrata da 1 a 4 settimane dopo la terza iniezione.

Per ogni concentrazione, **non deve essere superata la dose massima di 1,0 ml di sospensione.**

Se si dimenticano una o più dosi e se si supera di oltre 7 giorni l'intervallo tra un'iniezione e la successiva occorre iniziare il trattamento dall'inizio.

In presenza di eventi avversi, potrà rendersi necessaria un adeguamento della dose. In tal caso seguire le indicazioni per l'adeguamento della dose al paragrafo 4.2 - Modo di somministrazione.

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

Per ottenere un miglioramento completo e a lungo termine dei sintomi allergici, si raccomanda di proseguire il trattamento con Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml per un periodo di tempo da 3 (minimo) a 5 anni consecutivi.

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 6 anni a causa della mancanza di dati relativi alla sicurezza e all'efficacia.

### **Popolazioni ad elevata sensibilità**

Nei pazienti altamente sensibili è necessario eseguire una modifica della posologia incrementando la dose in modo più graduale (per le indicazioni sulla posologia alternativa, vedere la tabella *Intervallo tra le iniezioni*).

## Popolazione pediatrica

La presenza di rinocongiuntivite allergica e di asma bronchiale allergico nei bambini di età inferiore ai tre anni è estremamente rara, ed è proprio intorno a questa età che si manifesta per la prima volta l'insorgenza di tali disturbi.

La pratica clinica attuale prevede di tenere sotto osservazione bambini e adolescenti per una o due stagioni di manifestazione dei sintomi, in modo da confermare la diagnosi prima di procedere al trattamento. Pertanto, finché non saranno disponibili dati clinici esaurienti, Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml non deve essere usato per il trattamento di bambini di età inferiore ai 6 anni, non essendo ancora state verificate l'efficacia e la sicurezza per tale fascia di età.

Nei bambini di età superiore ai 6 anni e negli adolescenti, seguire lo schema di dosaggio indicato per gli adulti.

## Precauzioni che devono essere prese prima di praticare l'iniezione:

Per le precauzioni da prendere prima di praticare l'iniezione, vedere paragrafo 4.4.

## Modo di somministrazione

Lasciar riscaldare Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml a temperatura ambiente e agitare bene immediatamente prima dell'iniezione finché il precipitato non sarà uniformemente risospeso. (vedere paragrafo 6.6).

Eseguire l'iniezione esercitando una pressione costante.

Se il paziente è un soggetto ansioso o potenzialmente instabile, si consiglia di farlo distendere prima di praticare l'iniezione.

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml deve essere somministrato **esclusivamente mediante iniezione sottocutanea** sulla superficie laterale/posteriore del terzo medio del braccio somministrando il preparato alternativamente sulle due braccia: per es., 1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> iniezione nel braccio destro, 2<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> nel sinistro. Evitare di praticare l'iniezione successiva nello stesso sito della precedente.

**Aspirare** per assicurarsi di non aver provocato lesioni ai vasi sanguigni.

**Evitare assolutamente l'iniezione intramuscolare e intravascolare.** Avvertire il paziente che non dovrà sfregare la sede di inoculo.

## Intervalli tra le iniezioni

Se si supera di oltre sette giorni l'intervallo raccomandato tra un'iniezione e l'altra, per ragioni di sicurezza occorre iniziare dall'inizio il trattamento (Flacone N. 1).

Lo schema di dosaggio indicato nella tabella sottostante è adatto alla maggior parte dei pazienti. Tuttavia, nel caso di pazienti altamente sensibili, la posologia e l'incremento da una dose all'altra dovranno essere adattati alla reattività del paziente, a discrezione del medico.

Le prime tre iniezioni devono essere somministrate in ordine (dal flacone N. 1 al flacone N. 3) a intervalli da sette a quattordici giorni. La quarta iniezione (flacone N. 4) deve essere somministrata da sette a ventotto giorni dopo la terza iniezione.

N. flacone/colore etichetta	Posologia raccomandata	Posologia alternativa (Per pazienti altamente sensibili)	Intervallo (in giorni) dalla precedente iniezione	
			Min	Max

1 Verde	1,0 ml 300 SU	0,5 ml 150 SU	N.A.	N.A.
		1,0 ml 300 SU		
2 Giallo	1,0 ml 800 SU	0,5 ml 400 SU	7	14
		1,0 ml 800 SU		
3 Rosso	1,0 ml 2000 SU	0,5 ml 1000 SU	7	14
		1,0 ml 2000 SU		
3 Rosso	1,0 ml 2000 SU	N.A.	7	28

L'iniezione successiva potrà essere somministrata solo se la precedente è stata ben tollerata e se l'intervallo tra un'iniezione e l'altra non è stato superato.

### Adeguamento della dose

Può accadere che la dose massima tollerata dal singolo paziente sia inferiore alla dose massima consentita (1,0 ml dal flacone N. 3).

Nel caso in cui si verifichino reazioni locali estese o lievi reazioni sistemiche, la successiva dose raccomandata di Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml dovrà essere modificata in modo da ridurre la probabilità di reazioni avverse ed aumentare la tollerabilità.

Reazione	Correzione
Reazione locale > 10 cm di diametro (gonfiore)	Non aumentare la dose, ripetere la dose precedente o eventualmente ridurla
Reazione sistemica da lieve a intensa	Tornare alla fase precedente dello schema di dosaggio o ricominciare dall'inizio Il medico dovrà riconsiderare le indicazioni del trattamento
Reazione sistemica grave, shock anafilattico	Il medico dovrà riconsiderare le indicazioni per il trattamento

Se la ripetizione della stessa dose è ben tollerata, la dose completa della posologia raccomandata (cioè 1,0 ml del flacone N. 2 o del flacone N. 3, a seconda che la reazione si sia verificata rispettivamente dopo la prima o la seconda iniezione) sarà somministrata da 7 a 14 giorni dopo, con ripristino del normale incremento di dosaggio.

Dopo la terza iniezione, (dal flacone N. 3) non è necessario alcun adeguamento della dose, poiché la quarta iniezione ha la stessa concentrazione dell'iniezione precedente.

### Precauzioni che devono essere prese dopo aver praticato l'iniezione

I pazienti devono restare sotto monitoraggio **per almeno 30 minuti** dopo ciascuna iniezione. Il periodo di monitoraggio sarà prolungato in caso di insorgenza di sintomi o segni lievi di ipersensibilità. In tal caso il paziente resterà sotto osservazione finché i suddetti sintomi non saranno completamente risolti. In caso di reazione avversa grave e prolungata può rendersi necessario il ricovero ospedaliero.

Il paziente dovrà essere informato che nel caso in cui si manifestino segni di reazioni avverse durante il periodo di osservazione o in qualsiasi momento dopo l'iniezione, dovrà contattare il medico o un operatore sanitario.

In caso di grave reazione sistemica, occorrerà riconsiderare se sia opportuno proseguire il trattamento.

### **4.3 Controindicazioni**

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml non deve essere somministrato in alcuna delle seguenti condizioni:

- Infezioni o infiammazioni croniche o acute;
- Alterazioni secondarie degli organi colpiti (enfisema, bronchiectasia, ecc.);
- Asma grave che necessiti dell'impiego quotidiano di medicinali;
- Malattie autoimmuni come patologie epatiche, renali, del sistema nervoso o tiroidee, oppure malattia reumatoide;
- Immunodeficienza (compresa quella provocata da trattamenti immunosoppressori (vedere paragrafo 4.5));
- Angioedema ereditario;
- Insufficienza polmonare o cardiaca manifesta;
- Patologie maligne (come cancro) di attuale rilevanza clinica;
- Terapia con betabloccanti (vedere paragrafo 4.5)
- Controindicazioni all'assunzione di adrenalina/epinefrina;
- Disturbi del metabolismo della tirosina, specialmente in presenza di tirosinemia e alcaptonuria;
- Gravidanza o insorgenza della gravidanza durante il trattamento;
- Età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 4.2);
- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti (per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1).

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

Possono verificarsi gravi reazioni anafilattiche o anche shock anafilattico.

È necessario avere sempre immediatamente a disposizione epinefrina/adrenalina (1:1000).

Il trattamento deve essere eseguito esclusivamente in sedi ove siano immediatamente disponibili dispositivi per la rianimazione cardiorespiratoria.

Se il paziente manifesta un'infezione acuta, febbre o un attacco d'asma grave (stato asmatico), Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml potrà essere somministrato solo dopo che saranno trascorse da ventiquattro a quarantotto ore dal recupero delle normali condizioni di salute.

Le vaccinazioni contro patogeni virali o batterici devono essere praticate almeno sette giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose di Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml, purché tutte le eventuali reazioni avverse (locali o sistemiche) siano completamente scomparse (vedere paragrafo 4.5). La dose successiva deve essere somministrata quattordici giorni dopo la data della vaccinazione, purché tutte le eventuali reazioni avverse al vaccino siano completamente scomparse. Occorre ricordare che nel caso in cui il paziente debba sottoporsi a una vaccinazione durante il trattamento con Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml, gli intervalli raccomandati tra un'iniezione e l'altra potranno essere superati (vedere paragrafo 4.2 "Se si supera l'intervallo raccomandato tra un'iniezione e l'altra").

Per i pazienti altamente sensibili, è disponibile una posologia alternativa (vedere paragrafo 4.2).

Se si supera l'intervallo raccomandato per Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml, consultare il paragrafo 4.2.

I pazienti devono restare **sotto monitoraggio per almeno 30 minuti** dopo ciascuna iniezione. Il periodo di monitoraggio deve essere prolungato in caso di insorgenza di sintomi o segni anche lievi di ipersensibilità, e il paziente deve restare sotto osservazione finché i suddetti sintomi non saranno completamente risolti. In caso di reazione avversa grave e prolungata può rendersi necessario il ricovero ospedaliero.

Il paziente dovrà essere informato che nel caso in cui si manifestino segni di reazioni avverse durante il periodo di osservazione o in qualsiasi momento dopo l'iniezione, dovrà contattare il medico o un operatore sanitario.

In caso di grave reazione sistemica, occorrerà riconsiderare se sia opportuno proseguire il trattamento.

I pazienti ad alto rischio (per es. pazienti con altissimo livello di sensibilizzazione) devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

Prima di prescrivere e somministrare Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml nei pazienti anziani, è necessario tenere conto della maggiore prevalenza di controindicazioni come enfisema e bronchiectasia oppure di disturbi come riduzione 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).

Somministrare con cautela a pazienti con ridotta funzionalità cardiovascolare e/o polmonare.

Il contatto con altri allergeni (esogeni o iatrogeni) può abbassare la soglia di tolleranza. Occorrerà perciò avvertire il paziente di fare il possibile per evitare l'esposizione agli allergeni responsabili o ad allergeni che provochino una reazione crociata (vedere paragrafo 4.5).

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

### **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 ai palmi delle mani e alle piante 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.

Somministrare con cautela nei pazienti che assumono ACE-inibitori, poiché in questi casi la reazione anafilattica può essere più grave (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

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

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

Non sono stati effettuati studi di interazione.

È controindicato l'uso concomitante di (vedere paragrafo 4.3.)

- Betabloccanti
- Terapia immunosoppressiva

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

- Vaccini iposensibilizzanti
- Antiallergici sintomatici (per es., antistaminici, corticosteroidi o inibitori della degranolazione dei mastociti)
- Vaccini contro patogeni virali o batterici
- ACE-inibitori, IMAO e antidepressivi triciclici (vedere paragrafo 4.4)

Il contatto con altri allergeni (esogeni o iatrogeni) può abbassare la soglia di tolleranza (vedere paragrafo 4.4).

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

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### **Gravidanza**

Non vi sono dati clinici riguardanti l'uso di Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml in donne in gravidanza. Poiché eventuali reazioni sistemiche gravi potrebbero essere dannose per il feto, il trattamento non deve essere iniziato durante la gravidanza.

##### **Allattamento**

Non vi sono dati clinici riguardanti l'uso di Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml in donne in allattamento. Non si prevedono effetti sul neonato in fase di allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi specifici sugli effetti del farmaco rispetto alla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In caso di vertigini o senso di stanchezza, è consigliabile che il paziente eviti di guidare o usare macchinari finché tali effetti non saranno scomparsi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Anche se utilizzato correttamente, Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml può provocare reazioni avverse di natura da locale o sistemica lieve fino a sistemica intensa.

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

La tabella successiva illustra le reazioni avverse registrate in seguito a segnalazione spontanea. Le relative frequenze sono calcolate in base all'esposizione dei pazienti al Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml durante il periodo post-marketing, rapportata alle reazioni avverse segnalate spontaneamente durante gli ultimi 5 anni in cui sono stati eseguiti rapporti di sicurezza. Sono state inserite anche le reazioni avverse impreviste gravi segnalate prima del suddetto periodo, anche se non è stato possibile eseguire un calcolo della frequenza.

Lo 0,03% dei pazienti trattati segnalava spontaneamente reazioni avverse. Un quinto delle reazioni segnalate spontaneamente era di natura locale (nella sede di iniezione) e di intensità da lieve a moderata (per es., gonfiore, orticaria, prurito). Un terzo delle suddette reazioni consisteva in sintomi tipici provocati dalla ricorrenza/esacerbazione dei sintomi allergici caratteristici del paziente (per es. sintomi nasali, oculari e polmonari). Un ulteriore terzo consisteva in reazioni cutanee (per es., rash cutaneo, prurito, eritema) e dell'apparato respiratorio (per es. dispnea, tosse, ostruzione bronchiale).

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



Le reazioni avverse sono suddivise per organi e sistemi e raggruppate in base alla frequenza: di tipo raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<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
Disturbi psichiatrici	Non noto	Ansia, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Perdita di coscienza, parestesia (orale), vertigini, ipoestesia (orale), disgeusia, cefalea
	Non noto	Tremore
Patologie dell'occhio	Molto raro	Edema oculare, aumento della lacrimazione, iperemia oculare
	Non noto	Neurite ottica, prurito oculare, edema palpebrale, congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto raro	Gonfiore auricolare
Patologie cardiache	Molto raro	Insufficienza cardiocircolatoria, cianosi, tachicardia
	Non noto	Assenza di polso, bradicardia
Patologie vascolari	Molto raro	Shock, ipotensione, diminuzione della pressione ematica, ipertensione, vampate, pallore
	Non noto	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Dispnea
	Molto raro	Ostruzione bronchiale, tosse, gola irritata, occlusione della gola, naso congestionato
	Non nota	Distress respiratorio
Patologie gastrointestinali	Raro	Nausea
	Molto raro	Vomito, lingua gonfia, disturbi gastrointestinali, disfagia
	Non nota	Diarrea, dolore all'addome superiore, glossodinia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Orticaria, prurito (generalizzato), eritema (generalizzato), rash cutaneo (maculare/maculopapulare), gonfiore al viso
	Non noto	Angioedema, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Artralgia, gonfiore articolare, sensazione di pesantezza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Reazioni nella sede di iniezione (gonfiore, orticaria, eritema, prurito, dolore)
	Molto raro	Sensazione di malessere, edema (periferico), stanchezza, brividi, sensazione di stranezza
	Non noto	Astenia, fastidio al torace, edema facciale

### c) Descrizione di specifici eventi avversi

Sono state segnalate molto raramente reazioni anafilattiche gravi o shock anafilattico in seguito alla somministrazione di Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml.

### 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, per esempio prurito oculare, starnuti, tosse, orticaria diffusa, eczema atopico e broncospasmo leggero. E' possibile inoltre che si manifesti occasionalmente una sensazione di stanchezza.

*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 ai palmi delle mani e alle piante 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 e 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.

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza post-marketing dimostra che il profilo di sicurezza nei bambini è simile a quello osservato negli adulti, compresa la frequenza delle reazioni avverse.

### **4.9 Sovradosaggio**

La probabilità che insorgano reazioni avverse a livello sistemico aumentano 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 anafilassi aumenta in seguito a sovradosaggio. In caso di anafilassi, fare riferimento al paragrafo 4.4 per il trattamento della reazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC V01A A20 Vari.

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml è destinato al trattamento dei pazienti affetti da malattie allergiche IgE-mediate, che presentano sintomi come rinite e rinocongiuntivite provocati da pollini di graminacee/segale, di alberi o di piante infestanti. L'effetto farmacodinamico del medicinale si esercita sul sistema immunitario. Lo scopo è modulare la risposta immunitaria del paziente, riducendo l'ipersensibilità IgE-mediata e favorendo una maggiore tolleranza ai pollini.

Il meccanismo di azione non è stato spiegato con precisione, ma esistono prove convincenti che le allergie corrispondano a uno squilibrio a favore dei linfociti Th2 all'interno del sistema immunitario, che si manifesta con reazioni di ipersensibilità IgE-mediate. Si ritiene che l'immunoterapia specifica, o desensibilisation, sposti la risposta allergica caratterizzata dalla

prevalenza dei Th2 verso una risposta caratterizzata da un equilibrio più normale tra Th1 e Th2. La produzione di anticorpi IgG allergene-specifici (in particolare di anticorpi “bloccanti” IgG4), la soppressione di specifici anticorpi IgE e la diminuzione del mediatore rilasciato dai basofili (istamina) sono considerate importanti prove a conferma del ripristino dell'equilibrio Th1/Th2.

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml contiene MPL come adiuvante. L'MPL, un estratto di pareti cellulari batteriche, è un agonista del recettore Toll-like 4 (TLR-4), sempre più utilizzato nella produzione dei vaccini. I TLR sono componenti fondamentali del sistema immunitario innato, ampiamente diffusi in natura. Il sistema immunitario innato, che non è antigene-specifico, è il primo sistema di difesa dell'ospite contro qualsiasi organismo estraneo invasivo e contro molte molecole non-self. Inoltre il sistema immunitario innato agisce in modo da orientare il sistema immunitario acquisito verso una risposta antigene-specifica, che dipende spesso dagli specifici TLR attivati. In particolare, la risposta immunitaria specifica ad un antigene può essere orientata verso una risposta a prevalenza Th1 o Th2. Si ritiene che l'aggiunta di una dose sufficiente di agonisti del TLR-4 e una giusta durata di esposizione stimolino le popolazioni di Th1 e di cellule Treg, potenziando in tal modo l'immunoterapia specifica con gli allergeni di pollini modificati contenuti in Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml

La L-tirosina è un aminoacido naturale, moderatamente solubile, utilizzato per le sue proprietà adsorbenti. La L-tirosina agisce come adiuvante depot a breve termine, prolungando la biodisponibilità degli allergeni e potenziando l'induzione degli anticorpi IgG.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non è possibile eseguire studi di farmacocinetica sui prodotti destinati all'immunoterapia specifica poiché, data la natura di tali prodotti, i loro livelli plasmatici non sono misurabili.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici relativi a Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e potenziale cancerogeno. Gli studi preclinici effettuati su un prodotto simile a Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml per determinare sicurezza farmacologica, genotossicità e tossicità nella riproduzione e nello sviluppo non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Sono stati eseguiti ampi studi preclinici anche sull'MPL, e non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità nella riproduzione e nello sviluppo.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-tirosina  
Monofosforil lipide A/AF (MPL<sup>®</sup>)  
Fenolo  
Cloruro di Sodio  
Disodio Fosfato Dodecaidrato  
Sodio Diidrogeno Fosfato Diidrato  
Acqua per iniezioni

## **6.2 Incompatibilità**

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

### 6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità è di 12 mesi, se il prodotto è conservato a una temperatura di 2 °C - 8 °C. 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).

Il medicinale in uso si è dimostrato chimicamente e fisicamente stabile per settanta giorni a 2 °C – 8 °C. Dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un periodo massimo di settanta giorni a 2 °C – 8 °C. Dopo l'apertura, tempi e condizioni di conservazione in uso differenti sono responsabilità dell'utilizzatore.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). **Non congelare.**

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

Quattro + mpl adjuvant 1,0 ml è fornito in flaconi di vetro neutro trasparente (di tipo 1, Ph. Eur.) da 3 ml, chiusi con tappo di gomma e contenenti in totale 1,9 ml di medicinale e sigillati con capsula di alluminio.

Numero del flacone	Dose	Quantità di flaconi all'interno della confezione
N. 1 (Verde)	300 SU/ml in 1,9 ml	1
N. 2 (Giallo)	800 SU /ml in 1,9 ml	1
N. 3 (Rosso)	2000 SU /ml in 1,9 ml	2

Ogni ciclo terapeutico è fornito in astuccio di cartone.

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

Prima di somministrare la sospensione, lasciarla riscaldare a temperatura ambiente e agitarla bene finché il precipitato non sarà uniformemente risospeso.

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

## 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  
(Numeri verdi)

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

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

Non applicabile

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

02/2010