

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: VALERGEN-DS®

(Extracto Alergénico de *Dermatophagoides siboney*)

Forma farmacéutica: Liofilizado para punción cutánea, inyección subcutánea y administración sublingual.

Fortaleza: 100 000 UB.

Presentación: Estuche individual con un bulbo de 6 mL y literatura interior.
Estuche múltiple con 25 bulbos de 6 mL y literatura interior.
Estuche para juego con 1 bulbo de 6 mL de extracto Alergénico, 4 bulbos de Solución Diluyente para Extractos Alergénicos VALERGEN y 4 goteros, con literatura interior.

Titular del Registro Sanitario, país: Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), Cuba.

Fabricante, país: Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), Cuba.

1. Laboratorio de Alergenos (*materia activa alérgica*).
2. Planta de Ingredientes Activos (*extractos alérgicos*)
Ingrediente Farmacéutico Activo. Formulación
3. Planta de Productos Parenterales 3 (PPP3)
Llenado y liofilización.
4. Planta Envase.
Envase.

Número de Registro Sanitario: 1695.

Fecha de Inscripción: 3 de septiembre de 2001.

Composición:

Cada bulbo de 5 mL contiene:

Extracto alérgico 100 000 UB

Fenol

Seroalbúmina humana

Cloruro de sodio

Cloruro de potasio

Fosfato de sodio dibásico

Fosfato de potasio monobásico

Agua para inyección

Plazo de validez: 60 meses, para el producto liofilizado.

6 meses, para el producto reconstituido a 20 000 UB/ mL.

12 meses, para el producto reconstituido a 2 000, 200 y 20 UB/ mL.

Condiciones de almacenamiento: Temperatura de 2 a 8 °C; para el producto liofilizado y reconstituido. No congelar

Indicaciones terapéuticas:

Para uso diagnóstico: en la prueba de punción cutánea, para el diagnóstico específico de la sensibilización alérgica al ácaro *Dermatophagoides siboney* en adultos y niños mayores de 2 años

Para uso terapéutico: como vacuna terapéutica, para el tratamiento específico del asma provocada por la sensibilización a este alérgeno. Previene la agudización de la enfermedad, así como la sensibilización a nuevos alérgenos, cuando es administrado en estadios tempranos de la misma. El objetivo de la IT es prevenir las consecuencias de la exposición del órgano sensibilizado al alérgeno. La eficacia de este producto ha sido estudiada solamente en pacientes adultos. No obstante, la experiencia internacional con vacunas de alérgenos, en general, sugiere su aplicación también en niños mayores de 5 años.

La elección de la vía inyectable subcutánea es a criterio del especialista. La vía sublingual se indica preferiblemente para pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas severas con las vacunas inyectadas o cuando el paciente tenga dificultades para el acceso frecuente a un servicio clínico apto para administrar la inmunoterapia subcutánea. También en aquellos pacientes con temor a la inyección o que deseen evitar el dolor causado por la misma.

Contraindicaciones:

Para uso diagnóstico: Pacientes en estadios alérgicos agudos, pacientes con afecciones en la piel, embarazo o lactancia.

Para uso terapéutico: Pacientes con Inmunodeficiencias severas, desórdenes autoinmunes o con enfermedad tumoral, pacientes sometidos a tratamiento con beta-bloqueadores, asma severa e inestable y pacientes donde el uso de adrenalina este contraindicado.

Precauciones:

Tanto en la indicación diagnóstica como terapéutica existe el riesgo de reacciones adversas locales y sistémicas, por lo que deberán existir en la consulta médica los medios adecuados para contrarrestar reacciones sistémicas severas entre ellos: adrenalina inyectable, corticoesteroides inyectables y antihistamínicos. Los pacientes sometidos a Inmunoterapia deben tener sus síntomas alérgicos controlados, con antelación al inicio del tratamiento, si es necesario mediante el empleo de medicamentos antialérgicos. El tratamiento debe suspenderse temporalmente en el caso de un ataque de asma reciente o de infecciones que causen estados febriles, en los tres días anteriores, que se confirmen clínicamente.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El paciente que reciba inmunoterapia por vía subcutánea o punción cutánea deberá permanecer bajo observación durante los primeros 30 minutos posteriores a la administración, y acudir rápidamente a la consulta especializada en caso de presentarse síntomas adversos posteriores. El producto debe ser administrado bajo supervisión médica en una consulta de alergología o inmunología por personal entrenado en el reconocimiento temprano de las posibles reacciones alérgicas. En el caso de la vía sublingual, se admite la administración del producto por el mismo paciente en su domicilio. En ese caso, el médico se asegurará de instruir adecuadamente al paciente sobre el procedimiento de aplicación de las gotas y la conducta a seguir ante reacciones adversas.

Efectos indeseables:

La inmunoterapia alérgeno-específica consiste en la administración al paciente de sustancias, hacia las cuales el mismo desarrolla reacciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, durante el tratamiento, pueden ocurrir frecuentemente reacciones alérgicas locales dependiendo de la vía de administración. Con menor frecuencia se observan reacciones alérgicas sistémicas grado I, II y III como asma, urticaria, rinitis y conjuntivitis. Raramente aparecen reacciones sistémicas grado IV, con peligro para la vida (anafilaxis). La clasificación de las reacciones alérgicas es la siguiente:

Reacciones locales:

- Vía inyectable (ITSC): Reacciones en el sitio de la inyección, como eritema, prurito y habones, de menos de 5 cm de diámetro. Son relativamente frecuentes y no implican una modificación del plan de tratamiento. Sin embargo, deben considerarse como signos de advertencia para conducir el tratamiento con mayor prudencia.

- Vía sublingual (ITSL): Reacciones locales ligeras (prurito oral o lingual, náuseas, epigastralgia), que desaparecen espontáneamente antes de 30 minutos. Son relativamente frecuentes y no implican cambios en la pauta de tratamiento. En el caso de reacciones moderadas (duración por más de 30 min, necesidad de medicación) se debe considerar una posible modificación del plan, reduciendo la dosis hasta la inmediata anterior.

Reacciones sistémicas:

- *Grado I (ligeras)*: Reacciones alérgicas caracterizadas por rinitis, asma ligera y/o urticaria localizada que no desaparecen antes de 30 minutos, sin medicación.

- *Grado II (moderadas)*: Asma moderada, urticaria generalizada de aparición lenta después de 15 min.

- *Grado III (severas sin peligro para la vida)*: Asma severa, angioedema, urticaria generalizada de aparición rápida antes de 15 min.

- *Grado IV (Shock anafiláctico)*: aparición inmediata de prurito, sensación de calor, eritema generalizado, urticaria generalizada, estridor (angioedema), asma e hipotensión.

En el caso de reacciones grado I-III, se retornará a la dosis anteriormente tolerada. En el caso de una reacción grado IV se suspenderá el tratamiento. Las reacciones sistémicas aparecen muy raramente durante la ITSL, por lo que se admite que esta modalidad sea administrada en el domicilio.

Posología y modo de administración:

Modo de preparación:

Para la prueba de punción cutánea, disuelva el contenido del bulbo con el producto liofilizado empleando 5 mL de la Solución Diluyente. Auxíliese de una jeringuilla y aguja estériles.

Para la administración como vacunas: Disuelva el contenido del bulbo con el producto liofilizado empleando 5 mL de la Solución Diluyente y realice diluciones seriadas decimales, a partir del mismo, empleando la Solución Diluyente, bajo condiciones asépticas. Las concentraciones de las diluciones serán:

- 1) 20 000 UB/mL (reconstituido a partir del liofilizado)
- 2) 2 000 UB/mL
- 3) 200 UB/mL
- 4) 20 UB/mL

Para administrar cada inyección, emplee una jeringuilla de 1 mL, graduada en décimas de mL, observando medidas asépticas.

Cuando el juego de diluciones se vaya a emplear en ITSL, se retirará el sello de aluminio y el tapón y se colocará a presión el gotero plástico, incluido en el estuche.

Modo de administración:

Para ITSC: Administrar cada inyección, empleando una jeringuilla de 1 mL, graduada en décimas de mL, observando medidas asépticas. Inyecte la dosis precisa indicada, dependiendo de la fase del tratamiento, por vía subcutánea profunda en la región posterior del tercio medio del brazo, en la unión entre los músculos tríceps y deltoides.

Para ITSL: El paciente se administrará las gotas correspondientes debajo de la lengua y las retendrá en la boca por 1-2 minutos, y por último, se las tragará.

Posología:

Para uso diagnóstico: Una gota (aprox. 30 µL) del extracto a una concentración de 20 000 UB/mL, depositada en la superficie anterior del antebrazo.

Para uso terapéutico inyectable: Las vacunas se suministrarán por vía subcutánea en un esquema de incremento de dosis, con inyecciones semanales durante las primeras 13 semanas y una fase de mantenimiento con inyecciones mensuales, según el siguiente esquema:

Semana	Dilución (UB/mL)	Volumen (mL)	Dosis (UB)
1	20	0.2	4
2		0.5	10
3		1	20
4	200	0.2	40
5		0.5	100
6		1	200
7	2 000	0.2	400
8		0.4	800
9		0.6	1 200
10		0.8	1 600
11	20 000	0.1	2 000
12		0.2	4 000
13		0.3	6 000
Mantenimiento Dosis mensual		0.3	6 000

Las dosis pueden ser adaptadas para cada individuo teniendo en cuenta la reactividad específica del mismo. La dosis final de mantenimiento puede ser menor de la dosis máxima, en los pacientes que presentes reacciones adversas sistémicas a las dosis más elevadas. No obstante, se recomienda una dosis de mantenimiento igual o superior a las 1000 UB.

Para uso terapéutico sublingual: Se empleará un esquema de incremento de dosis, con gotas sublinguales, diariamente, durante los primeros 21 días y una fase de mantenimiento posterior, con administración dos veces a la semana (dejando al menos dos días entre dosis), según el siguiente esquema:

Día	Conc. (UB/mL)	Volumen (gotas)	Dosis (UB)
1	20	1	1
2		2	2
3		3	3
4		4	4
5		6	6
6		8	8
7		10	10
8	200	1	10
9		2	20
10		3	30
11		4	40
12		6	60

Día	Conc. (UB/mL)	Volumen (gotas)	Dosis (UB)
13		8	80
14		10	100
15	2000	2	200
16		4	400
17		6	600
18		10	1000
19		14	1400
20		16	1600
21		20	2000
Mantenimiento 2 dosis por semana	20 000	2	2000

También para la vía SL, el esquema de administración puede ser modificado teniendo en cuenta la reactividad específica del paciente y la aparición de reacciones locales severas o sistémicas. Sin embargo, no se recomienda una dosis de mantenimiento menor a la indicada en el esquema.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso de antialérgicos deberá evitarse durante los tres días anteriores a la prueba cutánea, ya que los mismos pueden influir sobre los resultados del diagnóstico. No existen evidencias de otras interacciones medicamentosas durante su aplicación terapéutica. La inmunoterapia alérgeno-específica es completamente compatible con el tratamiento farmacológico convencional antialérgico.

Uso en embarazo y lactancia:

La inmunoterapia está contraindicada para las mujeres en estado de gestación, debido al riesgo para el feto en el caso de reacciones anafilácticas severas. No obstante, si el embarazo ocurre durante la fase de mantenimiento de un tratamiento previamente iniciado, entonces la paciente puede continuar con el tratamiento observando las medidas de precaución. Lo mismo es válido para el caso de la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No procede

Sobredosis:

La sobredosis accidental, particularmente por la vía inyectable, incrementa considerablemente el riesgo de reacciones sistémicas. Cuando la misma ocurra durante la etapa de inicial de incremento de dosis, puede inducir shock anafiláctico y poner en serio peligro la vida del paciente. El procedimiento de preparación de las diluciones y administración de las inyecciones debe evitar posibles incidentes relacionados con la identificación de los viales y errores con las dosis, así como, inyecciones intravasculares accidentales. La sobredosis por la vía sublingual, aunque no conlleva riesgos tan severos como la inyectable, puede ser causa de reacciones alérgicas locales y sistémicas moderadas.

Propiedades farmacodinámicas:

La aplicación percutánea o intradérmica del extracto alérgico en un paciente alérgico (Por ejemplo, cuando se administra para la prueba de punción cutánea) produce una reacción alérgica inmediata en el sitio de aplicación, que es el resultado de la liberación de mediadores por los mastocitos y basófilos. Estas células atrapan al alérgeno a través de los anticuerpos IgE específicos unidos a sus membranas. El entrecruzamiento de al menos dos de estos anticuerpos por el alérgeno, provoca la degranulación de la célula sensibilizada y la liberación de los mediadores. Este mecanismo explica

también, en parte, las reacciones alérgicas sistémicas de tipo inmediato y no forma parte del efecto terapéutico inmunológico.

La administración como inyección subcutánea o aplicación sublingual, es empleada para la inmunoterapia específica de las enfermedades alérgicas, también denominada vacunación terapéutica. En este caso, se induce una respuesta inmune con memoria inmunológica específica de larga duración; la cual provoca un efecto regulador de la respuesta inmunológica patogénica. Entre sus efectos se encuentran: (i) inducción de anticuerpos IgG y particularmente IgG4, con efecto bloqueador de la IgE, tanto a nivel efector, inhibiendo la respuesta alérgica inmediata, como a nivel del mecanismo de presentación antigénica dependiente de IgE, con capacidad de inhibir la respuesta alérgica tardía; (ii) reducción a largo plazo de la IgE específica sérica, causante directa de las reacciones alérgicas inmediatas; (iii) alteración del balance Th1/Th2 de la respuesta celular de linfocitos T, en favor de una respuesta no patogénica Th1 o Th0, manifestada en una reducción de las citocinas IL-4 e IL-5 y un incremento moderado en INF- γ ; (iv) incremento temprano de la respuesta de células T reguladoras (T_{R1}) e inducción de IL-10 con un efecto anti-inflamatorio. El efecto inhibitorio sobre la respuesta celular Th2, juega el papel fundamental, causando una reducción de la respuesta inflamatoria alérgica, tanto de tipo celular (respuesta alérgica tardía, eosinofilia) como la mediada directamente por anticuerpos IgE (inmediata). La Inmunoterapia (IT) también induce tempranamente reducción de la hipersensibilidad bronquial en los asmáticos y de la respuesta inespecífica a la Histamina, por un mecanismo no completamente descrito, independiente del efecto inmunológico específico.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La administración terapéutica del producto, que ocurre en pequeñas cantidades (decenas de μ g), transcurre mediante los mecanismos de presentación antigénica usuales del sistema inmunitario, a través de las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, en primer lugar) o por linfocitos B antígeno específicos, que procesan y degradan los antígenos para su presentación en forma de péptidos a los linfocitos T.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El uso del producto está limitado a los Servicios de Alergología. Tanto las pruebas cutáneas como la administración de la IT inyectable serán indicadas por un Especialista en Alergia/Inmunología y ejecutadas por personal médico calificado. La IT sublingual será indicada por el especialista y podrá ser administrada por el paciente en su domicilio bajo seguimiento del médico.

Para la prueba de punción cutánea, disuelva el contenido del bulbo con el producto liofilizado empleando 5 mL de la Solución Diluyente. Auxíliese de una jeringuilla y aguja estériles. La prueba se realiza en la cara anterior del antebrazo. Se aplicará una gota del extracto alérgico y de los controles (como control positivo se empleará fosfato de histamina a 16,68 mg/mL o clorhidrato de histamina a 10 mg/mL; y como negativo: solución diluyente), dejando una separación entre las mismas de al menos 2 cm. Se puncionará sobre la piel a través de cada gota, utilizando lancetas para punción cutánea estériles. La lanceta se colocará en ángulo recto y se mantendrá una presión uniforme durante 1 segundo. Espere 15 minutos y evalúe la reacción. La prueba será válida cuando la reacción cutánea al control negativo sea menor a 3 mm y para el control positivo mayor o igual a 3 mm. El resultado de la prueba se considerará positivo cuando el diámetro del habón para el extracto alérgico sea superior o igual a 3 mm. El contenido de un bulbo es suficiente para aproximadamente 80 pruebas.

Para la administración como IT: Disuelva el contenido del bulbo con el producto liofilizado empleando 5 mL de la Solución Diluyente, con la ayuda de una jeringuilla y aguja estériles. Prepare un juego de 3 diluciones seriadas decimales, a partir del producto reconstituido, empleando Solución Diluyente para Extractos Alérgicos VALERGEN (BIOCEN). Con ese fin extraiga 0.6 mL del bulbo reconstituido (Dil. No. 1), con la ayuda de una jeringuilla de 1 ml y adiciónelo a un bulbo de Solución Diluyente (que contiene originalmente 5.4 mL). De esa forma obtendrá la primera dilución decimal (Dil. No. 2).

Prosiga de la misma forma para las Diluciones 3 y 4, a partir de las diluciones precedentes. Realice estas operaciones bajo condiciones asépticas. Las concentraciones de las diluciones serán:

- 1) 20 000 UB/mL (reconstituido)
- 2) 2 000 UB/mL
- 3) 200 UB/mL
- 4) 20 UB/mL

Identifique claramente cada dilución con una etiqueta indicando la concentración del producto. Cuando el juego de diluciones se vaya a emplear en ITSL, se retirará el sello de aluminio y el tapón y se colocará a presión el gotero plástico, incluido en el estuche.

El producto remanente no representa riesgos para el medio ambiente atendiendo a su carácter de producto biológico de origen natural. Su actividad alérgica puede ser eliminada completamente por calentamiento 100°C o en autoclave. Para su manipulación durante su destrucción, el producto liofilizado debe ser previamente reconstituido. Los operadores deben evitar la aspiración del polvo liofilizado por su carácter alérgico y sensibilizante.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 6 de enero de 2015.