

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS

EXTRACTOS ALERGÉNICOS VALERGEN®

Vacunas terapéuticas para alergias respiratorias y asma

Para uso exclusivo de los Servicios de Alergología

- VALERGÉN-DP Extracto Alergénico de *Dermatophagoides pteronyssinus*
- VALERGÉN-DS Extracto Alergénico de *Dermatophagoides siboney*
- VALERGÉN-BT Extracto Alergénico de *Blomia tropicalis*

Forma farmacéutica: Liofilizado, después de reconstituido: solución inyectable.

Vía de administración: inyección subcutánea o administración sublingual en gotas

Farmacología:

El empleo de los extractos alergénicos en el diagnóstico por punción cutánea produce una reacción característica de habón y eritema en el sitio de aplicación. Esa respuesta cutánea es el resultado de la liberación de mediadores por los mastocitos y basófilos, los cuales poseen en sus membranas anticuerpos IgE, dirigidos contra los componentes alergénicos de los extractos. 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.

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; (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 conocido, independiente del efecto inmunológico específico.

Los estudios preclínicos de toxicidad aguda y por administración repetida por vía subcutánea, realizados en dos especies de animales, no reportaron síntomas de toxicidad, atribuibles al producto.

Composición:

Extracto alergénico obtenido a partir del cultivo completo de ácaros del polvo doméstico, de las especies *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D siboney* o *Blomia tropicalis*, respectivamente. Contiene proteínas alergénicas de peso molecular mayor de 10 Kd, en particular, para *Dermatophagoides* los alérgenos principales del Grupo 1 (Der p 1, Der s 1; 25 Kd) y del Grupo 2 (Der p 2, Der s 2; 15 Kd). Estandarizado en Unidades Biológicas (UB). De acuerdo a su definición: 10 000 UB/mL inducen una reacción cutánea de igual tamaño a la producida por una solución de clorhidrato de histamina 10 mg/mL o fosfato de histamina 16,68 mg/mL, en la mediana de los pacientes.

Cada bulbo de producto liofilizado contiene: 100 000 UB de extracto alergénico. Una vez reconstituido en 5 mL de Solución Diluyente, cada mL contiene:

Extracto alergénico.....	20 000 UB
Fenol	4 mg
Seroalbúmina humana	0,3 mg
Cloruro de sodio	8 mg
Cloruro de potasio	0,2 mg
Fosfato de sodio dibásico	1,2 mg
Fosfato de potasio monobásico	0,2 mg
Agua para inyección	cs para 1 mL

Indicaciones:

Para uso diagnóstico en la prueba de punción cutánea, para el diagnóstico específico de la sensibilización alérgica a cada especie de ácaro en pacientes mayores de 2 años.

Para uso terapéutico como vacuna, para el tratamiento específico del asma provocada por la sensibilización a este alérgeno. La IT reduce la sensibilización alérgica y

por lo tanto previene la reacción alérgica asociada a la exposición al alérgeno, que actúa como desencadenante de la respuesta inflamatoria. La IT previene a largo plazo la agudización o progresión de la enfermedad alérgica (por ejemplo, de rinitis a asma), así como la sensibilización a nuevos alérgenos, cuando es administrado en estadios tempranos de la enfermedad. La eficacia de los productos VALERGEN 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.

Internacionalmente, la vía inyectable subcutánea se considera el patrón en cuanto a evidencias de eficacia, no obstante, estudios clínicos recientes, incluidos los realizados con este producto, han demostrado una eficacia clínica comparable empleando la vía sublingual en gotas, con un riesgo de reacciones adversas sistémicas mucho menor. De ese modo, la IT sublingual (ITSL) se recomienda, particularmente, para pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas severas con la ITSC o cuando el paciente tenga dificultades para el acceso frecuente a un servicio clínico apto para administrar ITSC. También en aquellos pacientes con temor a la inyección o que deseen evitar el dolor causado por la misma. La prescripción de una vía u otra queda a criterio del médico.

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. La IT está contraindicada para mujeres en estado de gestación, debido al riesgo para el feto en 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.

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 IT deberán 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.

El paciente que reciba ITSC 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. El personal sanitario deberá leer atentamente los requisitos de administración antes de realizar la prueba cutánea o administrar la inyección. En el caso de la vía SL, 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.

El procedimiento de preparación de las diluciones y administración de las inyecciones debe evitar posibles incidentes relacionados con: errores con los viales; - errores con las dosis; inyecciones intravasculares accidentales; y mala evaluación de la condición del paciente

Advertencias:

Para uso diagnóstico: El paciente debe evitar el uso de medicamentos que interfieran con la reacción cutánea con anterioridad a la prueba. Entre los mismos se encuentran: antihistamínicos de acción corta y prolongada, corticosteroides de uso tópico en el sitio de la prueba y orales en dosis superiores equivalentes a 10 mg de Prednisona por día.

Para uso terapéutico: Durante las 24 horas posteriores a la inyección o aplicación sublingual, el paciente deberá evitar los ejercicios físicos y baños calientes prolongados.

Interacciones medicamentosas:

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 interacciones medicamentosas durante su aplicación terapéutica. La inmunoterapia alérgeno-específica es completamente compatible con el tratamiento farmacológico convencional antialérgico.

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 Esquema 1. Las dosis pueden ser adaptadas para cada individuo teniendo en cuenta su reactividad específica. 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 Esquema 2. 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, aunque estas últimas son extremadamente raras por esta vía. Sin embargo, no se recomienda una dosis de mantenimiento menor a la indicada en el esquema.

Reacciones adversas:

Suelen ocurrir frecuentemente reacciones alérgicas locales dependiendo de la vía de administración. Con menor frecuencia se observan reacciones alérgicas sistémicas grado I, II y III (focales) como asma, urticaria, rinitis y conjuntivitis. Raramente aparecen reacciones sistémicas grado IV, con peligro para la vida (anafilaxis). La conducta a seguir ante cada tipo de reacción será la siguiente:

Reacciones locales:

- Vía inyectable S.C.: 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. Ante una reacción local mayor de 5 cm debe administrarse antihistamínicos orales, prolongar la vigilancia del paciente después de la inyección y considerar una posible modificación del plan, reduciendo la dosis hasta la inmediata anterior.

- Vía sublingual: 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 administrar antihistamínicos orales y considerar

una posible modificación del plan, reduciendo la dosis hasta la inmediata anterior.

ESQUEMA 1 (ITSC)				
Semana	No Dilución	Conc. (UB/mL)	Volumen (mL)	Dosis (UB)
1	4	20	0.2	4
2			0.5	10
3			1	20
4	3	200	0.2	40
5			0.5	100
6			1	200
7	2	2 000	0.2	400
8			0.4	800
9			0.6	1 200
10	1	20 000	0.8	1 600
11			0.1	2 000
12			0.2	4 000
13	Manten. mensual	20 000	0.3	6 000
Manten. mensual			0.3	6 000

ESQUEMA 2 (ITSL)				
Día	No Dilución	Conc. (UB/mL)	Volumen (gotas)	Dosis (UB)
1	4	20	1	1
2			2	2
3			3	3
4			4	4
5			6	6
6			8	8
7			10	10
8	3	200	1	10
9			2	20
10			3	30
11			4	40
12			6	60
13			8	80
14			10	100
15	2	2000	2	200
16			4	400
17			6	600
18			10	1000
19			14	1400
20			16	1600
21			20	2000
Manten. 2x sem.	1	20 000	2	2000

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.

Conducta terapéutica: 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. Se seguirá la siguiente conducta de acuerdo con la manifestación clínica:

- Rinitis: Antihistamínico oral. Observar durante 60 minutos.

- Urticaria: Antihistamínico oral o inyectable. El paciente permanecerá en el servicio 2 horas, bajo observación.

- Asma: Inhalación de broncodilatadores y si es necesario corticoesteroides inyectables. En el caso de asma severa emplear β -2 Agonistas I.V. y/o Teofilina I.V. El paciente permanecerá en el servicio 3 horas, bajo observación.

- Shock anafiláctico: Adrenalina I.M. profunda, excepcionalmente I.V. Hospitalización del paciente en una unidad de cuidados especiales de urgencia.

Las reacciones sistémicas aparecen muy raramente durante la ITSL, por lo que se admite que esta modalidad sea administrada en el domicilio. En caso de síntomas, el paciente deberá acudir rápidamente a la consulta del médico e informar sobre el tratamiento a que está sometido.

Instrucciones para el uso:

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. Auxílese 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.

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.

Conservación:

Conservar entre 2 y 8° C y utilizar antes de la fecha de vencimiento estampada en la etiqueta. Una vez reconstituido deberá ser empleado en un período máximo de 6 meses. Las diluciones se conservarán por un período máximo de 6 meses entre 2 y 8 °C.

Presentación:

Estuches individuales o estuches múltiples por 25 bulbos con literatura interior.

Presentación como juego: estuche conteniendo 1 bulbo de extracto liofilizado, 4 bulbos de Solución Diluyente, 4 goteros plásticos y literatura interior.