

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Čebelji strup Alutard SQ suspenzija za injiciranje (začetno pakiranje)

Čebelji strup Alutard SQ 100 000 SQ-e./ml suspenzija za injiciranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Čebelji strup Alutard SQ vsebuje alergenski ekstrakt čebeljega strupa (*Apis mellifera*), adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid.

Biološka aktivnost zdravila Čebelji strup Alutard SQ je vezana na koncentracijo alergenov in je izražena v enotah SQ-e./ml. Za razlikovanje med posameznimi vialami so njihove številke zapisane z različnimi barvami.

Preglednica 1: Številka vial in jakost

Številka vial (barvno kodiranje)	Jakost (SQ-e./ml)	Vsebnost aluminija v adjuvansu (mg/ml)
1 (siva)	100	0,00113
2 (zelena)	1000	0,0113
3 (oranžna)	10 000	0,113
4 (rdeča)	100 000	1,13

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje

Suspenzija je bele do rahlo rjave ali zelene barve.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Imunoterapija alergije, namenjena bolnikom z dokumentirano anamnezo splošne in/ali sistemske, z IgE posredovane alergijske reakcije zaradi senzibilizacije na strup čebele (*Apis mellifera*), ki se potrdi s pozitivnim kožnim testom in/ali pozitivnim intradermalnim testom in/ali pozitivnim titrom specifičnih protiteles IgE.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ se lahko izvaja samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju s specifično imunoterapijo. Po vsakem injiciranju je treba bolnika opazovati najmanj 30 minut.

Odmerjanje

Zdravljenje se deli na dve fazi: na začetno fazo zdravljenja s povečevanjem odmerkov in na vzdrževalno fazo. Cilj zdravljenja je postopno povečevanje odmerkov dokler ne dosežemo največjega vzdrževalnega odmerka, ki ga bolnik še dobro prenaša. Največji priporočeni vzdrževalni odmerek je 1 ml raztopine jakosti 100 000 SQ-e./ml (viala 4). Odmerjanje zdravila Čebelji strup Alutard SQ je treba vedno prilagoditi anamnezi alergenov in bolnikovi občutljivosti na specifični alergen (glejte poglavje 4.4).

Začetna faza zdravljenja:

Priporočila za povečevanje odmerkov so podana v preglednicah 2, 3 in 4 in predstavljajo smernice za zdravljenje. Bolnika je treba opozoriti, da med začetno fazo zdravljenja lahko pride do lokalnih in splošnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Izbira sheme povečevanja odmerkov je odvisna od bolnikove občutljivosti, saj je tveganje za pojav alergijskih reakcij ob počasnem povečevanju odmerkov manjše.

Preglednica 2: 7-tedensko povečevanje odmerkov (v skupku), ki je priporočljivo v primerih, ko obstaja potreba po hitrem doseganju zaščite

Viala številka	Jakost SQ-e./ml	Teden številka	Injiciranje številka	Volumen ml	Odmerek SQ-e.
1	100	1	1	0,1	10
2	1 000		2	0,1	100
3	10 000		3	0,1	1 000
	10 000	2	4	0,2	2 000
	10 000		5	0,2	2 000
	10 000	3	6	0,5	5 000
	10 000		7	0,5	5 000
4	100 000	4	8	0,2	20 000
	100 000	5	9	0,4	40 000
	100 000	6	10	0,6	60 000
	100 000	7	11	1,0	100 000

Preglednica 3: 15-tedensko povečevanje odmerkov (klasični postopek), ki je primerno za večino bolnikov

Viala številka	Jakost SQ-e./ml	Teden številka	Injiciranje številka	Volumen ml	Odmerek SQ-e.
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1 000	4	4	0,2	200
	1 000	5	5	0,4	400
	1 000	6	6	0,8	800
3	10 000	7	7	0,2	2 000
	10 000	8	8	0,4	4 000
	10 000	9	9	0,8	8 000
4	100 000	10	10	0,1	10 000
	100 000	11	11	0,2	20 000
	100 000	12	12	0,4	40 000
	100 000	13	13	0,6	60 000
	100 000	14	14	0,8	80 000
	100 000	15	15	1,0	100 000

Preglednica 4: 25-tedensko povečevanje odmerkov (podaljšani klasični postopek), ki je priporočljivo za občutljive bolnike

Viala številka	Jakost SQ-e./ml	Teden številka	Injiciranje številka	Volumen ml	Odmerek SQ-e.
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1 000	4	4	0,2	200

	1 000	5	5	0,4	400
	1 000	6	6	0,8	800
3	10 000	7	7	0,1	1 000
	10 000	8	8	0,2	2 000
	10 000	9	9	0,3	3 000
	10 000	10	10	0,4	4 000
	10 000	11	11	0,5	5 000
	10 000	12	12	0,6	6 000
	10 000	13	13	0,7	7 000
	10 000	14	14	0,8	8 000
	10 000	15	15	0,9	9 000
4	100 000	16	16	0,1	10 000
	100 000	17	17	0,2	20 000
	100 000	18	18	0,3	30 000
	100 000	19	19	0,4	40 000
	100 000	20	20	0,5	50 000
	100 000	21	21	0,6	60 000
	100 000	22	22	0,7	70 000
	100 000	23	23	0,8	80 000
	100 000	24	24	0,9	90 000
	100 000	25	25	1,0	100 000

Vzdrževalna faza

Ko dosežemo vzdrževalni odmerek, se obdobje med posameznimi injiciranjmi postopoma podaljšuje. Obdobje med posameznim injiciranjem se od 1 tedna podaljša na 2, 4, potem na 6 in 8 tednov. Nato bolnik prejema injekcijo na vsakih 6 do 8 tednov. Vzdrževalno zdravljenje se nadaljuje 3-5 let.

Če se bolnik v začetni fazi zdravljenja odzove s hudo alergijsko reakcijo, morda ne bo dosegel največjega priporočenega odmerka 100 000 SQ-e. V takšem primeru bo manjši odmerek tisti, ki ga bolnik še dobro prenaša in bo za tega bolnika predstavljal vzdrževalni odmerek.

Zdravilo Čebelji strup Alutard SQ ni prosto zamenljivo z drugimi strupi za zdravljenje z imunoterapijo, vendar se v začetni fazi pred prehodom na vzdrževalno fazo uporabe zdravila Čebelji strup Alutard SQ lahko uporabi zdravilo Aquagen SQ *Apis mellifera* ali Pharmalgen *Apis mellifera* (proizvajalec ALK), če so ta zdravila dostopna na trgu.

Podaljšan časovni interval med dvema obiskoma

Če je priporočen časovni interval med dvema obiskoma presežen, je pri odmerjanju za naslednjo injekcijo potrebno upoštevati naslednja priporočila:

Preglednica 5: Podaljšan časovni interval med dvema obiskoma v začetni fazi zdravljenja

Tedni med enim in drugim obiskom	Odmerek
do 2 tedna	nadaljujte s povečevanjem odmerkov skladno s preglednico 2, 3 ali 4
2 - 3 tedne	ponovite predhodni odmerek
3 - 4 tedne	odmerek zmanjšajte na 50 % predhodnega odmerka
4 tedne ali več	ponovno začnite s povečevanjem odmerkov od začetka skladno s preglednico 2, 3 ali 4

Preglednica 6: Podaljšan časovni interval med dvema obiskoma v vzdrževalni fazi zdravljenja

Tedni med enim in drugim obiskom	Odmerek
----------------------------------	---------

do 8 tednov	nadaljujte z vzdrževalnim odmerkom
8 - 10 tednov	odmerek zmanjšajte na 75 % predhodnega odmerka
10 - 12 tednov	odmerek zmanjšajte na 50 % predhodnega odmerka
12 - 14 tednov	odmerek zmanjšajte na 25 % predhodnega odmerka
14 - 16 tednov	odmerek zmanjšajte na 10 % predhodnega odmerka
16 tednov ali več	ponovno začnite s povečevanjem odmerkov od začetka skladno s preglednico 2, 3 ali 4

V primeru zmanjšanja odmerka v vzdrževalni fazi je treba bolnika po injiciranju skrbno opazovati. V nadaljevanju povečujte odmerek skladno s priporočili v preglednici 2, 3 ali 4, dokler ne dosežete največjega vzdrževalnega odmerka.

Sočasno zdravljenje z več kot enim alergenom

V primeru sočasnega zdravljenja z več kot enim alergenom je treba posamezno injekcijo injicirati v različna mesta na roki. Da bi lahko ovrednotili možne alergijske reakcije, povzročene s specifičnim alergenom, je priporočljivo dajati posamezne injekcije v razmaku 30 minut.

Zmanjšanje odmerka v primeru alergijskih reakcij

Zmanjšanje odmerka v primeru lokalnih reakcij

Če se pojavi reakcija na mestu injiciranja in je prisotna več kot 6 ur po injiciranju, je glede na velikost otekline priporočljivo naslednje zmanjšanje odmerka:

Preglednica 7: Priporočeno zmanjšanje odmerka v primeru lokalnih neželenih dogodkov

Največji premer otekline		Priporočeno zmanjšanje odmerka
Otroci	Odrasli	
< 5 cm	< 8 cm	nadaljujte s povečevanjem odmerkov skladno s shemo (preglednica 2, 3 ali 4)
5-7 cm	8-12 cm	ponovite zadnji odmerek
7-12 cm	12-20 cm	odmerek zmanjšajte na tisti odmerek, ki ste ga injicirali pri obisku pred zadnjim odmerkom
12-17 cm	> 20 cm	odmerek zmanjšajte na tisti odmerek, ki ste ga injicirali 2 obiska pred zadnjim odmerkom
> 17 cm	-	odmerek zmanjšajte na tisti odmerek, ki ste ga injicirali 3 obiske pred zadnjim odmerkom

Zmanjšanje odmerka v primeru sistemskih reakcij

Če se po injiciranju pojavi resna sistemska reakcija (glejte poglavje 4.8), z zdravljenjem lahko nadaljujete samo po skrbnem premisleku. Če boste z zdravljenjem nadaljevali, je treba naslednji odmerek zmanjšati na 10 % odmerka, ki je izzval reakcijo.

Izbrani zmanjšani odmerek lahko razdelite na dva odmerka, ki ju injicirate v razmaku 30 minut. Bolnika je treba po injiciranju opazovati. V nadaljevanju povečujte odmerek skladno s priporočili v preglednici 2, 3 ali 4, dokler ne dosežete največjega vzdrževalnega odmerka ali odmerka 100 000 SQ-e.

Starejša populacija

Za starejšo populacijo dodatna prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Za pediatrično populacijo dodatna prilagoditev odmerka ni potrebna. Glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Po vsakem injiciranju je treba bolnika opazovati najmanj 30 minut. Na dan injiciranja se mora bolnik izogibati fizični aktivnosti, vročim kopelimi in alkoholu, ker bi lahko bila zaradi teh sočasnih dejavnikov anafilaktična reakcija bolj izrazita.

Zdravilo Čebelji strup Alutard SQ se daje subkutano. Viale je treba pred uporabo 10-20 krat obrniti. Injekcijo dajte bolniku lateralno v distalni del nadlahti ali dorzalno v proksimalni del podlahti. S previdno aspiracijo pred injiciranjem se izognite intravaskularnemu injiciranju. Aspiracijo med injiciranjem ponovite po vsakih 0,2 ml injiciranega volumna in injicirajte počasi. Med uporabo zdravila Čebelji strup Alutard SQ morate imeti pri roki komplet za nujno medicinsko pomoč pri anafilaktični reakciji. Glede posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov pri zdravljenju glejte poglavje 4.4.

Previdnostni ukrepi, povezani z dajanjem zdravila

Injiciranje je treba preložiti na poznejši čas:

- če ima bolnik povišano telesno temperaturo ali kaže druge klinične znake kronične ali akutne okužbe.
- če ima bolnik atopijski dermatitis in se mu je stanje poslabšalo.
- če je imel bolnik alergijsko reakcijo v 3-4 dneh pred predvidenim injiciranjem.
- če je bolnik opravil kakršno koli drugo vrsto cepljenja, počakajte vsaj 1 teden, preden nadaljujete zdravljenje z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ. Bolnik drugih cepiv ne sme prejeti prej kot en teden po injiciranju zdravila Čebelji strup Alutard SQ.

Pred injiciranjem:

- pred vsakim injiciranjem dvakrat preverite alergen, koncentracijo, volumen in datum predhodnega injiciranja (kdaj je prejel predhodno injekcijo).
- Zdravilo Čebelji strup Alutard SQ je namenjeno za subkutano injiciranje. Zaradi povečanega tveganja za nastanek alergijske reakcije se je treba intravenskemu dajanju izogibati.
- Alergijske reakcije (lokalne in sistemske), ki so se pojavile pri predhodnih injiciranjih, je treba zabeležiti in pri določanju odmerka te zapise upoštevati.
- V začetni fazi zdravljenja pri bolnikih, ki so doživeli obsežne lokalne ali sistemske alergijske reakcije, razmislite o predhodnem zdravljenju s H1 antihistaminiki.
- Ovrednotiti je treba bolnikovo zdravstveno stanje in alergološki status ter preveriti, če je v času od zadnje injekcije prišlo do kakšne spremembe pri morebitnem drugem zdravljenju (glejte poglavje 4.4 in 4.5).
- Pri bolnikih z astmo v anamnezi je treba pred injiciranjem preveriti nadzor nad astmo (status) (glejte poglavje 4.4).

Po injiciranju:

- Bolniku je treba povedati, naj se v primeru zapoznelih hudih sistemskih reakcij takoj obrne na zdravnika ali nujno medicinsko pomoč.
- Bolniku je treba naročiti, naj spremlja morebitne lokalne ali sistemske reakcije, ki se lahko pojavijo pozneje, in lečečega zdravnika pri naslednjem obisku o njih obvesti.
- Kakršne koli alergijske reakcije (lokalne in sistemske) je treba zabeležiti, preden bolnik zapusti bolnišnico.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z aktivno ali slabo nadzorovano sistemsko avtoimuno boleznijo in boleznimi imunske pomanjkljivosti.

- Bolniki z boleznimi ali stanji, pri katerih bi izzvana anafilaktična reakcija povzročila nesprejemljivo tveganje, na primer hudo obolenje srca in ožilja.
- Bolniki z astmo, pri katerih obstaja tveganje za poslabšanje bolezni in/ali so simptomi astme pri njih neustrezno nadzorovani, kar se kaže kot: izguba nadzora nad simptomi v zadnjih 4 tednih (npr. povečano število dnevnih simptomov, prebujanje ponoči, povečana potreba po uporabi zdravil, omejevanje aktivnosti).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hude sistemske alergijske reakcije

Zaradi tveganja, da pride do resnih alergijskih reakcij, mora biti na voljo usposobljeno osebje in takojšen dostop do celotne opreme za oživljanje in ustreznih zdravil, vključno z adrenalinom za injiciranje. Če se pojavijo simptomi sistemske reakcije, kot so urtikarija, angioedem ali huda astma, je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

Srčnožilne bolezni

Bolniki s srčnimi obolenji so lahko v primeru sistemskih alergijskih reakcij izpostavljeni povečanemu tveganju. Pri bolnikih s srčnožilnimi obolenji je treba ustrezno zdraviti osnovno bolezen pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ. V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ je treba biti pri teh bolnikih še posebej pozoren. Glejte poglavje 4.3. Kliničnih izkušenj pri zdravljenju bolnikov s srčnožilnimi obolenji z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ je malo.

Avtoimune bolezni

Nadzorovanih kliničnih študij o vplivu avtoimunih bolezni na učinkovitost imunoterapije pri zdravljenju alergije ali o avtoimunih boleznih kot dejavniku tveganja za hude neželene učinke med imunoterapijo alergij ni. Imunoterapija alergije se lahko pri bolnikih z avtoimunimi boleznimi uvede samo v primeru remisije bolezni ali v primeru dobro urejenega zdravljenja. Pri predpisovanju zdravila Čebelji strup Alutard SQ tem bolnikom je potrebna previdnost.

Maligne novotvorbe

Nadzorovanih kliničnih študij o vplivu malignih novotvorb na učinkovitost imunoterapije pri zdravljenju alergij ali o malignih novotvorbah kot dejavniku tveganja za hude neželene učinke med imunoterapijo z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ ni. Imunoterapijo alergije se sme uvesti le v primeru, ko je maligna bolezen stabilna. V primeru poslabšanja je treba zdravljenje z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ prenehati. Pri predpisovanju zdravila Čebelji strup Alutard SQ tem bolnikom je potrebna previdnost.

Mastocitoza

Bolniki s povečano izhodiščno vrednostjo serumske triptaze in/ali mastocitozo so lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za razvoj sistemskih alergijskih reakcij, ki so lahko bolj izrazite. Bolnike z mastocitozo je zato pri zdravljenju z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ potrebno skrbno spremljati. Pri bolnikih z mastocitozo je zdravljenje lahko manj učinkovito kot pri splošni na strup žuželke alergični populaciji.

Zdravljenje z zaviralci ACE

Bolniki, ki se sočasno zdravijo z zaviralci ACE, so lahko izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj hudih anafilaktičnih reakcij in jih je zato potrebno v začetni fazi zdravljenja skrbno spremljati. Skrbno je potrebno pretehtati začasno prekinitev zdravljenja z zaviralci ACE (na osnovi razpolovnega časa

zaviralca ACE) glede na prednosti, ki bi jih imunoterapija prinesla posameznemu bolniku. Zaviralci ACE lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Čebelji strup Alutard SQ.

Zdravljenje z zaviralci MAO, zaviralci COMT ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Ena od možnosti za zdravljenje hudih sistemskih alergijskih reakcij je adrenalin. Učinki adrenalina so lahko okrepljeni pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepresivi, zaviralci monoamino oksidaze (zaviralci MAO) in/ali zaviralci COMT, posledice pa so lahko tudi usodne. Učinki adrenalina so pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, lahko zmanjšani. Dodatno lahko učinki adrenalina povzročijo poslabšanje srčnožilne bolezni, na primer povzročijo srčno aritmijo. Bolnike, ki se zdravijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, je treba v začetni fazi zdravljenja skrbno spremljati.

Astma

Astma je znani dejavnik tveganja za hude sistemske alergijske reakcije. Pri bolnikih z astmo je treba imeti simptome astme pod zadostnim nadzorom pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ. V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ je treba biti pri teh bolnikih še posebej pozoren. Stanje bolnika z astmo je treba oceniti pred vsakim injiciranjem (glejte poglavje 4.3).

Bolnike je treba opozoriti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če bi se jim astma nenadoma poslabšala. Kliničnih izkušenj pri zdravljenju astmatikov z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ je malo.

Druge skupine bolnikov (vključno z bolniki z motnjami v delovanju ledvic)

Ker zdravilo Čebelji strup Alutard SQ vsebuje aluminij, obstaja teoretično tveganje za kopičenje aluminija pri bolnikih z večjim tveganjem (to so bolniki z motnjami v delovanju ledvic in bolniki, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki vsebujejo aluminij (npr. antacidi)). Pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ je to treba upoštevati.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, mlajših od 5 let, je treba posebej skrbno oceniti razmerje med tveganjem in koristjo zdravljenja. Klinični podatki o učinkovitosti zdravljenja pri otrocih, starih 5 let in več, so skopi, podatki o varnosti pa ne kažejo, da bi bili otroci izpostavljeni večjemu tveganju kot odrasli. Tudi za otroke, stare 5 let in več, je priporočljivo oceniti razmerje med tveganjem in koristjo zdravljenja.

Sočasna uporaba drugih zdravil za imunoterapijo alergije

O sočasni uporabi drugih zdravil za imunoterapijo alergije ni kliničnih izkušenj.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri ljudeh niso izvedli in iz katerega koli vira možnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili niso ugotovili. Sočasna uporaba simptomatskih protialergijskih zdravil, na primer antihistaminikov, kortikosteroidov in stabilizatorjev mastocitov lahko izboljša bolnikovo toleranco na injiciranje alergenov, kar je treba upoštevati ob ukinitvi tovrstnih zdravil.

Glede sočasne uporabe zaviralcev ACE, zaviralcev MAO, zaviralcev COMT, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in antacidov glejte poglavje 4.4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Z uporabo zdravila Čebelji strup Alutard SQ v nosečnosti ni kliničnih izkušenj. Začetnega zdravljenja se med nosečnostjo ne sme uvajati. Če pride do zanositve med vzdrževalnim zdravljenjem, se vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljuje po skrbni oceni splošnega stanja bolnice in odziva na predhodne injekcije zdravila Čebelji strup Alutard SQ.

Dojenje

O uporabi zdravila Čebelji strup Alutard SQ v obdobju dojenja ni podatkov. Učinkov na dojenčke ni pričakovati.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Čebelji strup Alutard SQ na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Čebelji strup Alutard SQ lahko zaradi neželenega učinka vrtoglavica v nekaterih primerih vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V splošnem do reakcij, ki se pojavijo v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ, pride zaradi imunskega odziva (lokalnega in/ali sistemskega) na čebelji strup. Simptomi takojšnje reakcije se pojavijo v prvih 30 minutah po injiciranju. Simptomi zapoznele reakcije se pojavijo v prvih 24 urah po injiciranju.

Pogosto poročani neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ, so lokalne reakcije na mestu injiciranja.

Najresnejši neželeni učinek, ki se pojavi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ, je anafilaktični šok. Ker gre za življenjsko ogrožajoče stanje, zahteva takojšnje zdravljenje.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatkov iz kliničnih preskušanj z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ je malo. Preglednica v nadaljevanju prikazuje podatke o neželenih učinkih zdravila, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg. Pogostnost je neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek zdravila	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	sistemske alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom	neznana
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, parestezije	neznana
Očesne bolezni	edem vek, konjunktivitis, srbenje oči	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	neznana
Srčne bolezni	tahikardija, palpitacije	neznana
Žilne bolezni	hipotenzija, bledica, vročinski oblivi (zardevanje)	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	stiskanje v žrelu, piskanje, kašelj, dispneja, astma, draženje v žrelu, nosna kongestija	neznana
Bolezni prebavil	disfagija, driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu	neznana
Bolezni kože in podkožja	urtikarija, pruritus, izpuščaj, eritem, angioedem, otekanje obraza	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v sklepih, otekanje sklepov	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	oteklina, urtikarija, vozlič, bolečina, granulom, eritem, pruritus na mestu injiciranja, hipertrihoza na mestu injiciranja, občutek vročine, občutek tujka, periferno otekanje, nelagodje v prsnem košu, utrujenost, splošno slabo počutje	neznana

Lokalne reakcije

Literaturna poročila navajajo, da se lokalne reakcije, povezane z uporabo zdravila Čebelji strup Alutard SQ (alergenski ekstrakt čebeljega strupa) in/ali Osji strup Alutard SQ (alergenski ekstrakt osjega strupa) pojavljajo v 6 % - 79 % v začetni fazi in v 0 % - 47 % v vzdrževalni fazi.

Lokalne reakcije se lahko zdravijo simptomatsko, na primer z antihistaminiki.

- Reakcije na mestu injiciranja vključujejo enega ali več od naslednjih simptomov: difuzna oteklina, rdečina, bolečina, srbenje, urtikarija na mestu injiciranja. Ti simptomi se najpogosteje pojavijo v 30 minutah, lahko pa še vedno vztrajajo po 6 urah po injiciranju. Lahko se pojavi tudi generalizirani pruritus.
- Po ponavljajočih se injekcijah so opazili subkutane vozličke na mestu injiciranja.

Vsebnost aluminija lahko pripomore k pojavu lokalnih neželenih učinkov, vključno s pozitivnim kožnim vbodnim testom za aluminij.

Sistemske alergijske reakcije

Pojavijo se lahko blage do zmerne sistemske alergijske reakcije, ki jih je možno učinkovito zdraviti s simptomatskimi zdravili, na primer z antihistaminiki. Literaturna poročila navajajo, da se sistemske reakcije, povezane z uporabo zdravila Čebelji strup Alutard SQ (alergenski ekstrakt čebeljega strupa) in/ali Osji strup Alutard SQ (alergenski ekstrakt osjega strupa) pojavljajo v 0 % - 25 % v začetni fazi in v 0 % - 16 % v vzdrževalni fazi.

Simptomi, ki so lahko povezani s sistemsko alergijsko reakcijo, lahko vključujejo, a niso omejeni, na: urtikarijo, angioedem, dispnejo, kašelj, bronhospazem, rinitis, piskanje, stiskanje v prsnem košu, astmo, tahikardijo in hipotenzijo. Drugi simptomi sistemske alergijske reakcije so lahko utrujenost,

splošno slabo počutje, glavobol, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, vročinski oblivi, izpuščaji, pruritus, konjunktivitis ali kihanje.

Huda sistemska alergijska reakcija je potencialno življenjsko ogrožajoča reakcija, ki se običajno pojavi v nekaj minutah po tistem, ko je bil bolnik izpostavljen alergenom. Huda sistemska alergijska reakcija zahteva takojšnje zdravljenje, na primer z adrenalinom in/ali drugimi ukrepi za zdravljenje anafilaksije.

V primeru obsežnih lokalnih reakcij in sistemskih reakcij je treba opraviti oceno ustreznosti zdravljenja (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis se tekom zdravljenja lahko poslabša.

Pediatrična populacija

O neželenih dogodkih pri otrocih so iz kliničnih preskušanj na voljo le maloštevilni podatki. Razpoložljivi podatki o varnosti zdravila ne nakazujejo, da bi bila z uporabo zdravila Čebelji strup Alutard SQ pri pediatrični populaciji povezana dodatna tveganja.

Druge posebne skupine bolnikov

O neželenih dogodkih pri drugih posebnih skupinah bolnikov iz kliničnih preskušanj ni podatkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ob injiciranju večjega odmerka zdravila Čebelji strup Alutard SQ od predvidenega se poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno s tveganjem za nastop resne alergijske reakcije. Bolnika je treba opazovati in vsako reakcijo ustrezno simptomatsko zdraviti.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: alergenski ekstrakti, insekti, oznaka ATC: V01AA07

Farmakodinamični učinki in mehanizem delovanja

Zdravilo Čebelji strup Alutard SQ je imunoterapija za desenzibilizacijo s specifičnim alergenom. Tarča farmakodinamičnega učinka je imunski sistem. Cilj zdravljenja je zavreti reakcijo na alergen, s katerim se bolnik zdravi. Imunoterapija alergije ima na imunski sistem različne učinke. Mobilizacija T-limfocitov in eozinofilnih granulocitov v ciljni organ je zavrtja, sledi ji poudarjen pomik od tvorbe Th2 citokinov v smer tvorbe Th1 citokinov. Dodatno se poveča tudi sinteza IL-10, kar lahko vodi v neodzivnost (anergijo) T-limfocitov. Sproščanje histamina iz bazofilcev v periferni krvi je zmanjšano, kar je rezultat manjšega števila bazofilcev v obtoku. Serološke študije z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ so pokazale, da na

začetku zdravljenja pride do začasnega povečanja koncentracije IgE, nato pa do znatnega dolgotrajnega povečanja koncentracije IgG.

Klinična učinkovitost in varnost

Ker so alergijske reakcije na pik čebele lahko življenjsko ogrožajoče in iz etičnih razlogov, so vsi podatki o varnosti in učinkovitosti pridobljeni iz kliničnih študij, ki niso bile primerjane s placebom. Študije o varnosti in učinkovitosti zdravila Čebelji strup Alutard SQ, izvedene v zadnjih 30 letih, ki so trajale do 5 let, so pokazale veliko klinično učinkovitost in ugoden varnostni profil zdravila. Odstotek bolnikov brez sistemske reakcije na pik (tako pri bolnišnično izvedenem izzivnem vbodnem testu kot po pikih v naravi) je bil po zdravljenju z zdravilom Čebelji strup Alutard SQ dosledno večji od 80 %, podobno dosledne so bile tudi spremembe IgE in IgG4.

Stopnja zaščite po bolnišnično izvedenih izzivnih vbodnih testih po 6 do 12 mesecih zdravljenja, glede na delež senzibiliziranih oseb, ki so dobro prenesle ponovni pik brez sistemske reakcije, je bila izkazana pri 25 izmed 30 oseb, ki so prejemale zdravilo Čebelji strup Alutard SQ (podatki so pridobljeni iz 1 objave o klinični študiji, Rueff et al, 2004).

Podatkov iz kliničnih študij je malo in glede optimalnega režima in trajanja imunoterapije je treba upoštevati smernice o zdravljenju z imunoterapijo, za oceno učinkovitosti in varnosti pa uporabljati biološke označevalce.

Pediatrična populacija

Študij o varnosti in učinkovitosti ekstraktov čebeljega strupa pri pediatrični populaciji je malo. Kliničnih podatkov o uporabi pri otrocih, mlajših od 5 let, je premalo in ne dovoljujejo zaključkov glede učinkovitosti ali varnosti zdravila Čebelji strup Alutard SQ.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Adsorpcija alergena na aluminijev hidroksid omogoča počasno sproščanje z mesta injiciranja. Pri subkutanem injiciranju se alergen sprošča počasi, kar zmanjšuje njegovo alergogenost in morda podaljša trajanje stimulacije imunskega sistema.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg tistih, ki so že vključeni v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, drugi predklinični podatki o varnosti niso na voljo.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidrogenkarbonat
fenol
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Za podatke o adjuvansu glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po odprtju vial je 6 mesecev ob uporabi za enega bolnika in shranjevanju v hladilniku (2 °C – 8 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini (zdravilo je občutljivo na svetlobo).

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Čebelji strup Alutard SQ je na voljo v steklenih vialah (tipa I) z laminiranim zamaškom iz halobutilnega elastomera, ki je zapečaten z obarvano aluminijasto zaporko s snemnim (flip-off) središčnim delom. Za razlikovanje med posameznimi vialami so njihove številke zapisane z različnimi barvami.

Zdravilo Čebelji strup Alutard SQ je na voljo v dveh različnih pakiranjih, v začetnem pakiranju in v pakiranju za vzdrževalno odmerjanje (100 000 SQ-e./ml).

Preglednica 9: začetno pakiranje, 4 x 5 ml

Številka vial	Jakost (SQ-e./ml)	Barvna koda
1	100	siva
2	1000	zelena
3	10 000	oranžna
4	100 000	rdeča

Preglednica 10: vzdrževalno pakiranje, 5 ml

Številka vial	Jakost (SQ-e./ml)	Barvna koda
4	100 000	rdeča

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale je treba pred uporabo 10-20 krat obrniti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Danska

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02441/001-002

**9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. 5. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 9. 2020

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 4. 2020