

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Staloral 10 IR/ml + 100 IR/ml ali 10 IC/ml + 100 IC/ml podjezično pršilo, raztopina

Staloral 10 IR/ml + 300 IR/ml podjezično pršilo, raztopina

Staloral 100 IR/ml ali 100 IC/ml podjezično pršilo, raztopina

Staloral 300 IR/ml podjezično pršilo, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 ml raztopine z:

-10, 100 ali 300 IR/ml (standardizirani alergenski ekstrakti) ali

-10 ali 100 IC/ml (nestandardizirani alergenski ekstrakti)

enega alergenskega ekstrakta ali mešanice več alergenskih ekstraktov, navedenih v preglednici.

➤ IR (indeks reaktivnosti): alergenski ekstrakt ima titer 100 IR/ml, če pri testu zbadanja (»skin prick test«), opravljenem z uporabo pripomočka Stallerpoint®, pri 30 preiskovancih, senzitiviziranih na zadevni alergen, ta povzroči urtiko premera 7 mm (geometrična sredina). Kožna reaktivnost pri teh preiskovancih se sočasno dokaže s pozitivnim odzivom na test zbadanja z 9 % kodeinijevim fosfatom ali z 10 mg/ml histaminijevega diklorida.

➤ IC (indeks koncentracije): alergenski ekstrakt ima titer 100 IC/ml, če njegovi proizvodni parametri ustrezajo enakemu razmerju redčenja kot parametri standardiziranih ekstraktov pri 100 IR/ml iz iste družine ekstraktov, vzeti kot referenca. Če družina ekstraktov ne vključuje nobenega standardiziranega referenčnega ekstrakta, vrednost 100 IC/ml ustreza razmerju redčenja ekstrakta, ugotovljenega na podlagi kliničnih izkušenj.

Cvetni prah					
Posamezno			Mešanice		
Pleveli	Trave	Drevesa	Pleveli	Trave	Drevesa
<u>Ekstrakti v IR/ml</u> <i>Ambrosia artemisiifolia</i> (pelinolistna ambrozija) <i>Artemisia vulgaris</i> (navadni pelin) <i>Parietaria judaica</i> (vejnata krišina) <i>Parietaria officinalis</i> (navadna krišina) <i>Salsola kali</i> (ruski osat)	<u>Ekstrakti v IR/ml</u> <i>Dactylis glomerata</i> (pasja trava) <i>Anthoxanthum odoratum</i> (dišeča boljka) <i>Lolium perenne</i> (ljuljka) <i>Poa pratensis</i> (travniška latovka) <i>Phleum pratense</i> (mačji rep) <i>Secale cereale</i> (rž) <i>Cynodon dactylon</i> (prstasti pesjak)	<u>Ekstrakti v IR/ml</u> <i>Alnus glutinosa</i> (jelša) <i>Betula pendula</i> (breza) <i>Carpinus betulus</i> (gaber) <i>Juniperus ashei</i> (brin) <i>Olea europaea</i> (oljka) <i>Corylus avellana</i> (leska)	<u>Ekstrakti v IC/ml</u> - Compositae (<i>Solidago canadensis</i> (zlata rozga), <i>Taraxacum officinale</i> (regrat), <i>Arctium</i> (repinec) in <i>Chrysanthemum leucanthemum</i> (marjetica) v enakih delih) - Chenopodiaceae (<i>Chenopodium album</i> (bela metlika) in <i>Amaranthus retroflexus</i> (srhkodlakavi ščir) v enakih delih)	<u>Ekstrakti v IR/ml</u> - 3 trave (<i>Dactylis glomerata</i> (pasja trava), <i>Lolium perenne</i> (ljuljka) in <i>Phleum pratense</i> (mačji rep)) - 5 trav (<i>Dactylis glomerata</i> (pasja trava), <i>Anthoxanthum odoratum</i> (dišeča boljka), <i>Lolium perenne</i> (ljuljka), <i>Poa pratensis</i> (travniška latovka) in <i>Phleum pratense</i> (mačji rep)) - 12 trav (<i>Agrostis vulgaris</i> (lasasta šopulja), <i>Avena sativa</i> (oves), <i>Avena fatua</i> (divji oves), <i>Bromus inermis</i> (gola stoklasa), <i>Cynodon dactylon</i> (prstasti pesjak), <i>Dactylis glomerata</i> (pasja trava), <i>Festuca pratensis</i> (travniška bilnica), <i>Anthoxanthum odoratum</i> (dišeča boljka), <i>Holcus lanatus</i> (volnata medena trava), <i>Lolium perenne</i> (ljuljka), <i>Poa pratensis</i> (travniška latovka) in <i>Phleum pratense</i> (mačji rep)) - 4 žitarice (<i>Avena sativa</i> (oves), <i>Triticum aestivum</i> (pšenica), <i>Zea mays</i> (koruza), in <i>Hordeum vulgare</i> (ječmen)) - 5 trav in 4 žitarice	<u>Ekstrakti v IR/ml</u> - Betulaceae (<i>Alnus glutinosa</i> (jelša), <i>Betula pendula</i> (breza) in <i>Corylus avellana</i> (leska))
<u>Ekstrakti v IC/ml</u> <i>Amaranthus retroflexus</i> (srhkodlakavi ščir) <i>Chenopodium album</i> (bela metlika) <i>Brassica napus</i> (oljna repica) <i>Humulus lupulus</i> (hmelj) <i>Medicago sativa</i> (alfa-alfa) <i>Chrysanthemum leucanthemum</i> (marjetica) <i>Brassica nigra</i> (črna ogrščica) <i>Urtica dioica</i> (kopriva) <i>Rumex acetosa</i> (kislica) <i>Taraxacum officinale</i> (regrat) <i>Plantago lanceolata</i> (trpotec) <i>Solidago canadensis</i> (zlata rozga) <i>Helianthus annuus</i> (sončnica) <i>Trifolium pratense</i> (rdeča detelja)	<u>Ekstrakti v IC/ml</u> <i>Agrostis vulgaris</i> (lasasta šopulja) <i>Festuca pratensis</i> (travniška bilnica) <i>Holcus lanatus</i> (volnata medena trava) <i>Avena sativa</i> (oves) <i>Triticum aestivum</i> (pšenica) <i>Zea mays</i> (koruza) <i>Hordeum vulgare</i> (ječmen) <i>Elymus repens</i> (pirnica) Pšenična moka	<u>Ekstrakti v IC/ml</u> <i>Castanea sativa</i> (pravi kostanj) <i>Quercus robur</i> (hrast) <i>Cupressus sempervirens</i> (cipresa) <i>Acer pseudoplatanus</i> (javor) <i>Fraxinus excelsior</i> (jesen) <i>Fagus sylvatica</i> (bukev) <i>Aesculus hippocastanum</i> (divji kostanj) <i>Acacia baileyana</i> (mimoza) <i>Morus alba</i> (murva) <i>Juglans regia</i> (oreh) <i>Ulmus campestris</i> (brest) <i>Populus alba</i> (topol) <i>Pinus sylvestris</i> (bor) <i>Platanus acerifolia</i> (platana) <i>Robinia pseudoacacia</i> (robinija) <i>Salix caprea</i> (vrba) <i>Sambucus nigra</i> (bezeg) <i>Tilia cordata</i> (lipa) <i>Ligustrum vulgare</i> (navadna kalina) <i>Juniperus communis</i> (brin)		<u>Ekstrakti v IC/ml</u> - Fagaceae (<i>Castanea sativa</i> (pravi kostanj), <i>Quercus robur</i> (hrast) in <i>Fagus sylvatica</i> (bukev)) - Oleaceae (<i>Fraxinus excelsior</i> (jesen), <i>Olea europaea</i> (oljka) in <i>Ligustrum vulgare</i> (navadna kalina) v enakih delih) - Salicaceae (<i>Populus alba</i> (topol) in <i>Salix caprea</i> (vrba) v enakih delih) - Drevesna mešanica (<i>Acer pseudoplatanus</i> (javor), <i>Aesculus hippocastanum</i> (divji kostanj), <i>Platanus acerifolia</i> (platana), <i>Robinia pseudoacacia</i> (robinija) in <i>Tilia cordata</i> (lipa) v enakih delih)	

Pršice		Plesni		Alergeni živalskega izvora	
Posamezno	Mešanice	Posamezno	Mešanice	Posamezno	Mešanice
<u>Ekstrakti v IR/ml</u> <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Dermatophagoides farinae</i> <i>Blomia tropicalis</i> <u>Ekstrakti v IC/ml</u> <i>Acarus siro</i> <i>Euroglyphus maynei</i> <i>Glyciphagus domesticus</i> <i>Lepidoglyphus destructor</i> <i>Pyroglyphus africanus</i> <i>Tyrophagus putrescentiae</i>	<u>Ekstrakti v IR/ml</u> <u>Hišna pršica (Dpte/Dfar)</u> <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> <u>Ekstrakti v IC/ml</u> <u>Skladiščna pršica</u> <i>Acarus siro</i> , <i>Glyciphagus domesticus</i> , <i>Lepidoglyphus destructor</i> , <i>Tyrophagus putrescentiae</i> (v enakih delih)	<u>Ekstrakti v IC/ml</u> <u>Plesni</u> <i>Botrytis cinerea</i> <i>Chaetomium globosum</i> <i>Epicoecum purpurascens</i> <i>Fusarium solani</i> <i>Helminthosporium halodes</i> <i>Merulius lacrymans</i> <i>Mucor racemosus</i> <i>Pullularia pullulans</i> <i>Rhizopus nigricans</i> <i>Stemphyllium botryosum</i> <i>Trichothecium roseum</i> <i>Alternaria alternata</i> <u>Kvasovke in dermatofiti</u> <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Trichophyton rubrum</i>	<u>Ekstrakti v IC/ml</u> - Mešanica <i>Saccharomyces (Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces minor)</i> - Mešanica <i>Ustilago (Ustilago avenae, Ustilago tritici, Ustilago holci, Ustilago zeae)</i> - Mešanica <i>Aspergillus (Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Aspergillus nidulans)</i> - Mešanica <i>Cladosporium (Cladosporium cladosporioides, Cladosporium herbarum)</i> - Mešanica <i>Penicillium (Penicillium digitatum, Penicillium expansum, Penicillium notatum)</i>	<u>Ekstrakti v IR/ml</u> Mačka <u>Ekstrakti v IC/ml</u> Konj Morski prašiček Hrček Kunec Ščurek Molj Komar Obad Pes	<u>Ekstrakti v IC/ml</u> Perje (raca, goska, kokoš)

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 1 mmol (23 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Podjezično pršilo, raztopina.

Bistra, brezbarvna do rumenorjava raztopina (barva je odvisna od tipa alergena in njegove koncentracije).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Alergije tipa I (klasifikacija po Gellu in Coombsu), ki zajemajo predvsem rinitis, konjunktivitis, rinokonjunktivitis ali astmo (blago do zmerno), sezonske ali celoletne narave.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Oceniti je treba prednosti uvedbe imunoterapije z alergeni v zgodnjem razvojnem obdobju bolezni.

Pri sezonskih alergijah je priporočljivo začeti zdravljenje 2 do 3 mesece pred sezono cvetenja in ga nadaljevati do konca sezone.

Pri celoletnih alergijah je priporočljivo vzdrževati zdravljenje skozi vse leto.

Odmerjanje je treba prilagoditi prenašanju zdravljenja in pojavu določenih sočasnih bolezni (npr. okužba dihal).

Zdravljenje je razdeljeno na dve fazi:

- začetno zdravljenje, pri katerem odmerek postopoma povečujemo in
- vzdrževalno zdravljenje, pri katerem se uporablja stalni odmerek.

1. Začetno zdravljenje: naraščajoči odmerki

Odmerek povečujemo vsak dan, dokler ne dosežemo optimalnega odmerka (stalni odmerek).

Priporočeni režim zdravljenja z alergenskim ekstraktom z najvišjo koncentracijo 300 IR/ml je naslednji:

Dnevi	Koncentracija v viali	Število pritiskov	Odmerek (IR)
-------	-----------------------	-------------------	--------------

D1	10 IR/ml (modri pokrovček)	1	1
D2		2	2
D3		4	4
D4		6	6
D5		8	8
D6		10	10
D7	300 IR/ml (vijoličasti pokrovček)	1	30
D8		2	60
D9		4	120
D10		6	180
D11		8	240

Priporočeni režim zdravljenja je le smernica in ga je treba prilagoditi bolnikovemu kliničnemu stanju in morebitnim reakcijam.

Pri zelo občutljivih bolnikih se lahko uporabi zdravilo tudi v nižji najvišji koncentraciji.

Za alergenske ekstrakte z najvišjo koncentracijo 100 IR ali IC/ml:

Dnevi	Koncentracija v viali	Število pritiskov	Odmerek (IR ali IC)
D1	10 IR/ml ali 10 IC/ml (modri pokrovček)	1	1
D2		2	2
D3		4	4
D4		6	6
D5		8	8
D6	100 IR/ml ali 100 IC/ml (rdeči pokrovček)	1	10
D7		2	20
D8		4	40
D9		6	60
D10		8	80
D11		10	100

2. Vzdrževalno zdravljenje: stalni odmerek

Za alergenske ekstrakte, ki so na voljo z najvišjo koncentracijo 300 IR/ml:

- enkrat na dan: 120 do 240 IR, kar je enako 4 do 8 pritiskom pri viali s koncentracijo 300 IR/ml

ali

-trikrat na teden: 240 IR, kar je enako 8 pritiskom pri viali s koncentracijo 300 IR/ml

Za alergenske ekstrakte, ki so na voljo z najvišjo koncentracijo 100 IR/ml ali IC/ml:

- enkrat na dan: 100 IR ali IC, kar je enako 10 pritiskom pri viali s koncentracijo 100 IR ali IC/ml

ali

-trikrat na teden: 100 IR ali IC, kar je enako 10 pritiskom pri viali s koncentracijo 100 IR ali IC/ml

Običajno je odmerjanje zdravila enkrat na dan povezano z boljšo complianco kot odmerjanje trikrat na teden. Zaradi tega se priporoča odmerjanje zdravila enkrat na dan.

Dolžina zdravljenja

Splošno pravilo je, da je treba imunoterapijo z alergeni izvajati od 3 do 5 let. Zdravljenje je treba ponovno pretehtati, če ni znatnega izboljšanja simptomov po 1 letu (celoletna alergija) ali po koncu prve sezone cvetenja (sezonska alergija).

Začasna prekinitev zdravljenja

Pri prekinitvi zdravljenja za manj kot teden dni, je priporočljivo, da se zdravljenje nadaljuje pri zadnjem odmerku. Pri prekinitvi zdravljenja za več kot teden dni je priporočljivo, da se zdravljenje nadaljuje z 1 pritiskom iz vial, ki jo je pacient nazadnje uporabil, in povečuje odmerjanje v skladu z začetnim načrtom zdravljenja, dokler ne doseže vzdrževalnega odmerka.

Pediatrična populacija

Imunoterapija z alergeni ni priporočljiva pred 5. letom starosti.

Način uporabe

Zdravilo je treba jemati sublingvalno enkrat na dan, priporočljivo čez dan, brez hrane ali pijače.

Odmerek ekstrakta si da bolnik tako, da pritisne na odmerni črpalko (1 pritisk odmeri 0,1 ml), ki jo usmeri naravnost pod jezik in ekstrakt zadrži pod jezikom 2 minuti, nato ga pogoltne.

Uporabo zdravila pri otrocih morajo nadzirati odrasli.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolezni povezane z imunsko pomanjkljivostjo ali aktivne oblike avtoimunske motnje,
- maligne bolezni,
- bolniki z nenadzorovano ali hudo astmo ($FEV_1 < 70\%$ napovedane vrednosti),
- vnetja ustne votline, kot so ustni lichen planus, razjede v ustni votlini ali glivično obolenje ustne votline (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnik mora zdravnika obvestiti o pojavu vsake nedavne bolezni ali kakršnega koli poslabšanja alergijske bolezni.

Pri predpisovanju imunoterapije z alergeni pri bolnikih z avtoimunsko motnjo, vključujoč bolnike z avtoimunsko motnjo v remisiji, je potrebna previdnost.

Pred začetkom zdravljenja je treba stabilizirati simptome alergije z ustreznim simptomatskim zdravljenjem, če je to potrebno. V primeru, da se na začetku zdravljenja pojavijo hudi klinični simptomi alergijske bolezni, se zdravljenje odloži.

Kadar se pojavijo simptomi, ki jih je povzročil alergen, je lahko potrebna uporaba zdravil, kot so kortikosteroidi, H1-antihistaminiki in beta2-agonisti.

Predpisovanje imunoterapije z alergeni pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepresivi in zaviralci monoaminske oksidaze (MAOI), je treba skrbno pretehtati.

V primeru hudih alergijskih reakcij je morda potrebna uporaba adrenalina. Pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepresivi in zaviralci monoaminske oksidaze (MAOI), se lahko pojavi povečano

tveganje neželenih učinkov adrenalina z morebitnimi usodnimi posledicami. Tveganje je potrebno oceniti pred začetkom zdravljenja.

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce beta adrenergičnih receptorjev, se lahko pojavi neodzivnost na običajne odmerke adrenalina pri zdravljenju hudih sistemskih reakcij, vključno z anafilaksijo. Natančneje, zaviralci beta adrenergičnih receptorjev zavirajo kardiostimulativne in bronhodilatacijske učinke adrenalina.

Poročali so o primerih pojava eozinofilnega ezofagitisa v povezavi s podjezično imunoterapijo. Če se med jemanjem zdravila Staloral pojavijo hudi ali dolgotrajni gastroezofagealni simptomi, vključno z motnjami požiranja ali bolečinami v prsnem košu, je treba zdravljenje prekiniti, bolnikovo stanje mora oceniti zdravnik. Zdravljenje se lahko nadaljuje le po navodilih zdravnika.

V primeru glivičnega obolenja ustne votline, aft, poškodb ustne sluznice, izpadanja zob ali zobozdravstvenih posegov, vključno s puljenjem zob, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Staloral, do polne ozdravitve.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija pri maksimalnem dnevnem odmerku do vključno 8 pritiskov pri vseh vialah, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 23 mg natrija pri maksimalnem dnevnem odmerku 10 pritiskov pri vseh vialah, kar je enako 1,15% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ni poročil o medsebojnem delovanju v kliničnih preskušanjih z zdravilom Staloral.

Ni kliničnih izkušenj o sočasnem cepljenju in jemanju zdravila Staloral. Cepljenje se lahko opravi brez prenehanja terapije z zdravilom Staloral, potem ko zdravnik oceni zdravstveno stanje bolnika.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni kliničnih podatkov za uporabo zdravila Staloral pri nosečnicah.

Študije na živalih ne nakazujejo na toksičnost pri razmnoževanju (glejte poglavje 5.3.).

Kot previdnostni ukrep se svetuje, da med nosečnostjo ne pričnete zdravljenja z zdravilom Staloral.

Če pacientka zanosi med zdravljenjem, lahko s terapijo nadaljuje pod strogim nadzorom.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Staloral izloča v materino mleko.

Študij na živalih, ki bi ugotovile, ali se zdravilo Staloral izloča v mleko, ni opravljenih.

Tveganje pri novorojenčkih/dojenčkih ni izključeno.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom Staloral, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni opravljenih študij plodnosti na živalih v povezavi z zdravilom Staloral.

Opravljene histopatološke preiskave moških in ženskih razmnoževalnih organov v nekaterih študijah toksičnosti pri večkratnih odmerkih z ekstraktom cvetnega prahu in ekstraktom pršic, ki jih vsebuje zdravilo Staloral, niso pokazale toksičnih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Staloral nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem so bolniki izpostavljeni alergenom, ki lahko sprožijo učinke, ki se pojavijo neposredno po odmerjanju zdravila ali z zakasnitvijo.

Kot pri katerikoli drugi imunoterapiji z alergeni, se lahko tudi tukaj pojavijo hude alergijske reakcije, vključno s hudimi laringofaringealnimi motnjami ali sistemskimi alergijskimi reakcijami (tj. akutni izbruh bolezni, ki zadeva kožo, sluznično tkivo, ali oboje, kompromitiranost dihal, vztrajni gastrointestinalni simptomi ali znižan krvni tlak in/ali z njimi povezani simptomi). Bolnika seznanim s spremljevalnimi znaki in simptomi. Če se le-ti pri bolniku pojavijo, mora takoj poiskati zdravniško pomoč in prenehati z zdravljenjem. Zdravljenje naj nadaljuje le po navodilih zdravnika.

Toleranca na določen odmerek se lahko skozi čas spreminja, glede na bolnikovo stanje in okolje.

Predhodno zdravljenje z antialergijskimi učinkovinami (npr. antihistaminiki) lahko zmanjša pogostost in resnost neželenih učinkov.

V primeru **pojava** hudega neželenega učinka mora zdravnik ponovno pretehtati režim zdravljenja.

Neželeni učinki so navedeni s priporočenimi izrazi po MedDRA ter klasificirani po organskih sistemih po MedDRA in po pogostnosti glede na naslednji dogovor:

Pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Redki	limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivost
	Redki	serumski bolezn podobna reakcija
	Neznana*	angioedem, anafilaktični šok
Bolezni živčevja	Občasni	parestezija
	Redki	glavobol
Očesne bolezni	Pogosti	očesni pruritus
	Občasni	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	ušesni pruritus
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	draženje grla, faringealni edem, orofaringealni mehurji, rinitis, kašelj,
	Občasni	astma, dispneja, disfonija, nazofaringitis
	Neznana*	laringealni edem
Bolezni prebavil	Pogosti	edem ustnic, edem jezika, oralni pruritus, edem ustne votline, oralna parestezija, orofaringealno neugodje, stomatitis, bolezni žlez slinavk, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, diareja
	Občasni	bolečine v ustih, gastritis, ezofagealni krč,
	Neznana*	suha usta, disgevizija, orofaringealno otekanje, eozinofilni ezofagitis
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	pruritus, eritem
	Občasni	urtikarija
	Redki	ekcem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki	artralgija, mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Redki	astenija, pireksija
	Neznana*	omotica

*Neželeni učinki, o katerih so poročali na osnovi post-marketingških izkušenj

V vsakem primeru mora bolnik obvestiti svojega zdravnika o pojavu neželenega učinka med prejetjem zdravila Staloral.

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 nacionalni center za poročanje:

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

Če bolnik vzame večji odmerek od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav neželenih učinkov, tudi v resnejši obliki.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Razni alergenski ekstrakti, oznaka ATC: V01AA20

Cilj imunoterapije z alergeni je preprečiti klinične posledice stika senzitivizirane osebe z alergenom, če so etiološki dejavniki jasno ugotovljeni.

Natančen mehanizem delovanja alergenov, prejetih v ciklusu imunoterapije z alergeni (AIT), ni v celoti pojasnjen.

Zdravljenje z AIT je pokazalo, da se sprožijo spremembe v odzivih limfocitov T, ki jim sledi povišanje alergensko-specifičnih IgG₄ in/ali IgG₁, včasih pa tudi IgA, ter zmanjšanje specifičnega IgE. Sekundarni in predvidoma pozni imunski odziv je imunski odklon s spremembo odgovora za alergen specifičnih T celic.

Vzdrževana klinična učinkovitost zdravila Staloral pri sezonsko povzročenem alergijskem rinitisu je bila za cvetni prah breze dokazana skozi 2 sezoni cvetenja z multinacionalnim, randomiziranim, dvojno slepim, s placebom nadzorovanim kliničnim preskušanjem faze III (študija VO68.10). Posledica zdravljenja je bilo trajno izboljšanje obvladovanja boleznih in kakovosti življenja, kar se je pokazalo z ublažitvijo simptomov alergije in zmanjšanjem potrebe po uporabi zdravil za lajšanje simptomov.

Ta študija je vključevala 574 odraslih bolnikov (starih od 18 do 65 let) z alergijskim rinokonjunktivitisom, povzročenim s cvetnim prahom breze, z ali brez blage astme.

Bolnike so stratificirali glede na oralni alergijski sindrom (OAS) in naključno razporedili v 2 skupini: placebo (n = 290) ali zdravilo Staloral 300 IR (n = 284). Približno 54 % bolnikov v vsaki skupini je imelo OAS. Zdravljenje je potekalo 2 zaporedni leti. Bolniki so prejeli 300 IR (indeks reaktivnosti) zdravila Staloral breza ali placebo enkrat na dan. Zdravljenje se je pričelo približno 4 mesece pred začetkom vsake sezone cvetnega prahu breze in nadaljevalo med sezono. Vsako obdobje zdravljenja se je začelo z 12-dnevno fazo povečevanja odmerka.

Primarna končna točka je bila povprečni prilagojeni rezultat simptomov (povprečni AdSS) med drugo sezono cvetnega prahu. Vnaprej določene sekundarne končne točke so vključevale povprečni AdSS med prvo sezono cvetnega prahu in povprečni AdSS glede na status OAS, povprečni skupni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa (povprečni RTSS), povprečni rezultat uporabe olajševalca (povprečni RMS), povprečni združeni rezultat (povprečni CS) – združeni rezultat enakomerno uravnoteži simptome in uporabo olajševalcev, kakovost življenja pri rinokonjunktivitisu (RQLQ) in delež dni z nadzorovanimi simptomi (PSCD) med prvo in drugo sezono cvetnega prahu (glejte preglednico 1).

Zdravljenje z zdravilom Staloral breza je pokazalo statistično značilen učinek v primerjavi s placebom: pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Staloral breza v 2 zaporednih letih, je bil povprečni AdSS med drugo sezono cvetnega prahu za 30,6 % nižji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Učinek je bil pomemben tudi v prvi sezoni cvetnega prahu (Preglednica 1).

Vse sekundarne končne točke so potrdile učinek zdravljenja z zdravilom Staloral breza, s statistično značilnim izboljšanjem pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Staloral breza, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 1).

Preglednica 1: Klinični rezultati študije faze III VO 68.10 [FASP1/P2].

Zdravljenje	Srednja vrednost LS (Srednja vrednost za PSCD)		Absolutna razlika versus placebo [95% CI]	Relativna razlika versus placebo	Vrednost p
	300 IR	placebo			
Primarna končna točka					
Povprečni prilagojeni rezultat simptomov (povprečni AdSS)					
Sezona cvetnega prahu 2	4,64	6,68	-2,04 [-2,69; -1,40]	-30,6%	< 0,0001
Sekundarne končne točke					
Povprečni prilagojeni rezultat simptomov (povprečni AdSS)					
Sezona cvetnega prahu 1	6,07	7,49	-1,42 [-2,07; -0,77]	-19,0%	< 0,0001
Povprečni prilagojeni rezultat simptomov (povprečni AdSS) pri bolnikih brez OAS					
Sezona cvetnega prahu 1	5,40	7,06	-1,66 [-2,61; -0,71]	-23,5%	0,0007
Sezona cvetnega prahu 2	4,00	5,59	-1,59 [-2,57; -0,60]	-28,4%	0,0017
Povprečni prilagojeni rezultat simptomov (povprečni AdSS) pri bolnikih z OAS					
Sezona cvetnega prahu 1	6,63	7,90	-1,27 [-2,18; -0,35]	-16,0%	0,0069
Sezona cvetnega prahu 2	4,90	7,37	-2,47 [-3,37; -1,58]	-33,6%	< 0,0001
Povprečni skupni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa (povprečni RTSS)					
Sezona cvetnega prahu 1	5,15	6,01	-0,86 [-1,41; -0,31]	-14,4%	0,0022
Sezona cvetnega prahu 2	4,02	5,58	-1,56 [-2,12; -1,00]	-28,0%	< 0,0001
Povprečni rezultat uporabe olajševalca (povprečni RMS)					
Sezona cvetnega prahu 1	0,59	0,83	-0,24 [-0,35; -0,14]	-29,3%	< 0,0001
Sezona cvetnega prahu 2	0,40	0,68	-0,29 [-0,38; -0,19]	-41,9%	< 0,0001
Povprečni združeni rezultat (povprečni CS)					
Sezona cvetnega prahu 1	0,72	0,92	-0,19 [-0,28; -0,11]	-21,1%	< 0,0001
Sezona cvetnega prahu 2	0,53	0,81	-0,27 [-0,35; -0,19]	-33,9%	< 0,0001
Rezultat RQLQ					
Sezona cvetnega prahu 1	1,48	1,92	-0,44 [-0,74; -0,15]	-23,1%	0,0033
Sezona cvetnega prahu 2	1,04	1,58	-0,55 [-0,85; -0,24]	-34,5%	0,0005
Delež dni z nadzorovanimi simptomi (PSCD ₂₋₀)					
Sezona cvetnega prahu 1	24,91	18,21	-	36,8%	-
Sezona cvetnega prahu 2	34,71	22,20	-	56,3%	-

CI = interval zaupanja (*Confidence interval*); FAS = celotni nabor za analizo (*Full Analysis Set*); LS = metoda najmanjših kvadratov (*Least Square*); OAS = oralni alergijski sindrom (*Oral Allergy Syndrome*)

FASP1/P2 je vključeval vse bolnike, ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila Staloral breza med prvim ali drugim obdobjem zdravljenja in so med zdravljenjem imeli vsaj en AdSS med prvo (P1) oziroma drugo (P2) sezono cvetnega prahu.

AdSS: Prilagojeni rezultat simptomov; rezultat simptomov, prilagojen glede na uporabo olajševalca (lestvica 0-18)

RTSS: skupni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa; seštevek 4 simptomov rinitisa (kihanje, izcedek iz nosu, srbeč nos, zamašen nos) in 2 simptomov konjunktivitisa (solzenje, srbeče oči) (lestvica: 0-18)
RMS: Rezultat uporabe olajševalca (*Rescue medication score*), (lestvica: 0-3)
CS: Združeni rezultat ob upoštevanju RTSS in RMS, ob predpostavki enakovredne pomembnosti simptomov in rezultatov zdravil: $[(RTSS/6) + RMS]/2$ (lestvica: 0-3)
Rezultat RQLQ: rezultat standardiziranega vprašalnika o kakovosti življenja pri rinokonjunktivitisu
PSCD₂₋₀: Delež dni z $RTSS \leq 2$ in $RMS = 0$

Prikaz vzdrževanega učinka za alergene, ki ne izvirajo iz cvetnega prahu breze, je še vedno omejen, čeprav je bila klinična učinkovitost za te alergenske ekstrakte dokazana.

V kliničnih raziskavah so bolniki dobro prenašali odmerjanje v količinah, ki so ustrezale 10 pritiskom na dan v koncentraciji 300 IR/ml.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Večji del alergenov v zdravilu Staloral je mešanica proteinov in glikoproteinov. Zaradi narave ekstraktov ni pričakovati, da bodo po podjezičnem jemanju zdravila v krvi prisotni celi alergeni. Zaradi tega ni opravljenih farmakokinetičnih študij na živalih ali pri ljudeh, s katerimi bi raziskali farmakokinetični profil in metabolizem alergenskih ekstraktov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij, opravljenih z nekaterimi alergenskimi ekstrakti (5 trav in *Dpte/Dfar*), ki jih vsebuje zdravilo Staloral, za ovrednotenje vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- natrijev klorid,
- glicerol,
- prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Standardizirani alergenski ekstrakti cvetnega prahu plevela (10 IR/ml in 100 IR/ml)
18 mesecev

Po prvem odprtju shranjujte zdravilo v hladilniku (2 °C - 8 °C). Rok uporabnosti zdravila po prvem odprtju je 30 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Viale zdravila Staloral shranjujte v pokončnem položaju, v originalni škatli.
Med potovanji naj bo viala ves čas v pokončnem položaju.

Pri prevozu zdravila naj bo viala zavarovana z varnostnim obročem in shranjena v originalni škatli. Pri potovanju z letalom shranjujte zdravilo Staloral s prtljago v letalski kabini (zaradi padca tlaka v predalu za prtljago lahko zdravilo začne iztekati). Takoj ko je to mogoče, vialo ponovno postavite v hladilnik.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Raztopina je pakirana v vialo iz rumenorjavega stekla tipa I z gumijastim zamaškom, 'tear-off' zaporko iz aluminija s plastičnim pokrovčkom v različnih barvah:

- modri pokrovček: 10 IR/ml ali 10 IC/ml,
- rdeči pokrovček: 100 IR/ml ali 100 IC/ml,
- vijoličasti pokrovček: 300 IR/ml.

Ena viala vsebuje 10 ml raztopine (za 100 pritiskov).

Za začetno zdravljenje se uporablja:

1. za nestandardizirane alergenske ekstrakte ali za zelo občutljive bolnike:
 - škatla s 3 vialami po 10 ml: 1 viala po 10 IR/ml ali IC/ml in 2 viali po 100 IR/ml ali IC/ml
2. za standardizirane alergenske ekstrakte:
 - škatla s 3 vialami po 10 ml: 1 viala po 10 IR/ml in 2 viali po 300 IR/ml

Za vzdrževalno zdravljenje se uporablja:

1. za nestandardizirane alergenske ekstrakte ali za zelo občutljive bolnike:
 - škatla z 2 vialama po 10 ml: 2 viali po 100 IR/ml ali IC/ml
2. za standardizirane alergenske ekstrakte:
 - škatla z 2 vialama po 10 ml: 2 viali po 300 IR/ml

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za navodila glede odmerjanja in načina uporabe zdravila glejte poglavje 4.2.

Navodila za prvo uporabo zdravila

Zaradi varnosti in neokrnjenosti zdravila so vialo hermetično zaprte s plastičnim in aluminijastim pokrovčkom.

Pri prvi uporabi zdravila ravnajte po naslednjih navodilih:

1. Snemite obarvani plastični del pokrovčka.
2. Potegnite za kovinsko ploščico in popolnoma snemite aluminijasti pokrovček.
3. Snemite siv zamašek.
4. Vzemite črpalko iz plastične zaščite. Vialo postavite na ravno površino. Trdno jo držite z eno roko in vtisnite črpalko v vialo, in sicer tako, da jo čvrsto pritisnete navzdol.
5. Snemite oranžen varnostni obroč.
6. Z več čvrstimi pritiski napolnite črpalko. Šele po petih pritiskih začne črpalka oddajati celoten odmerek zdravila.
7. Vrh vialo z odmerno črpalko usmerite v usta, in sicer pod jezik. Čvrsto pritisnite, da prejmete priporočeni odmerek. To ponovite tolikokrat, da dosežete število odmerkov, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik. Zdravilo zadržite pod jezikom še 2 minuti, nato ga pogoltnite.
8. Po uporabi obrišite vrh vialo in ponovno namestite varnostni obroč.

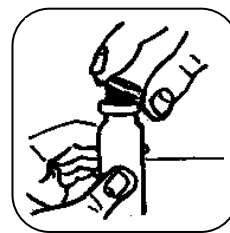
Pri nadaljnjih uporabah je treba po odstranitvi varnostnega obroča opraviti le 7 in 8. korak.



1.



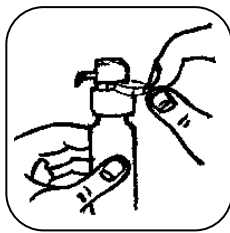
2.



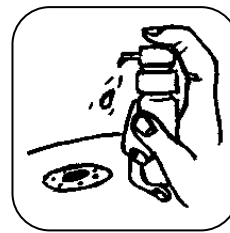
3.



4.



5.



6.



7.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STALLERGENES

6, rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY - FRANCIIA

Tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00

Fax 0033 (0) 1 55 59 21 68

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

H/04/01454/001 – 004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. december 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 14. november 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 12. 2024