

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ALUTARD SQ® *Vespula*,

pakovanje za postepeno povećavanje doze (100 SQ-j./mL, 1000 SQ- j./mL, 10000 SQ- j./mL i 100000 SQ- j./mL), suspenzija za injekciju

INN: standardizovani ekstrakt alergena iz otrova ose (*Vespula spp.*)

ALUTARD SQ® *Vespula*,

pakovanje za održavanje doze, (100000 SQ- j./mL), suspenzija za injekciju

INN: standardizovani ekstrakt alergena iz otrova ose (*Vespula spp.*)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lek ALUTARD SQ *Vespula* sadrži standardizovani ekstrakt alergena iz otrova ose (*Vespula spp.*) koji je adsorbovan na nosač aluminijum-hidroksid, hidratizani. Vrste osa čiji je otrov uključen u ovu mešavinu su: *Vespula germanica*, *Vespula alascensis*, *Vespula maculifrons*, *Vespula flavopilosa*, *Vespula pensylvanica* i *Vespula Squamosa*.

Biološka aktivnost leka ALUTARD SQ *Vespula* je povezana sa koncentracijom alergena i izražava se u SQ- j./mL. Bočice se razlikuju po različito obojenim brojevima na bočici.

Tabela 1: Broj na bočici i jačina

Broj na bočici (Boja)	Jačina (SQ-j./mL)	Sadržaj aluminijuma u nosaču (mg/mL)
1 (Siva)	100	0,00113
2 (Zelena)	1000	0,0113
3 (Narandžasta)	10000	0,113
4 (Crvena)	100000	1,13

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Suspenzija je bela do slabo smeđa ili zelena jednolična suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Imunoterapija alergije za pacijente sa dokumentovanom anamnezom generalizovanih i/ili sistemskih IgE posredovanih alergijskih reakcija usled senzitivacije na otrov ose (*Vespula spp.*), potvrđene prick kožnim testom i/ili intradermalnim testom i/ili određivanjem specifičnog IgE.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom ALUTARD SQ *Vespula* treba da se sprovodi pod nadzorom lekara koji ima iskustva sa specifičnom imunoterapijom. Nakon svake injekcije, pacijenta treba pratiti najmanje 30 minuta.

Doziranje

Terapija je podeljena u dve faze: faza postepenog povećanja doze i faza održavanja. Cilj je da se postepeno povećava doza dok se ne postigne najveća podnošljiva doza održavanja. Najveća preporučena doza održavanja je 1 mL 100000 SQ- j./mL (bočica 4). Doziranje lekom ALUTARD SQ *Vespula* treba uvek prilagoditi anamnezi alergije i osetljivosti pacijenta na specifični alergen (videti odeljak 4.4).

Faza postepenog povećanja doze:

Preporuke za postepeno povećanje doze date su u tabelama 2, 3 i 4. Preporuke date u tabelama treba uzeti u obzir kao smernice. Pacijenta treba obavestiti da se mogu javiti lokalne i opšte reakcije tokom faze doziranja (videti odeljak 4.8). Izbor rasporeda postepenog povećanja doze zavisi od osetljivosti pacijenta jer je rizik od razvoja alergijskih reakcija smanjen sa sporim povećanjem doze.

Tabela 2: Doziranje od 7 nedelja (zbirno) koje se preporučuje u slučajevima kada je potrebna brža zaštita.

Bočica broj	Jačina SQ- j./mL	Nedelja br.	Injekcija br.	Zapremina mL	Doziranje SQ- j.
1	100	1	1	0,1	10
2	1000		2	0,1	100
3	10000		3	0,1	1000
	10000	2	4	0,2	2000
	10000		5	0,2	2000
	10000	3	6	0,5	5000
	10000		7	0,5	5000
4	100000	4	8	0,2	20000
	100000	5	9	0,4	40000
	100000	6	10	0,6	60000
	100000	7	11	1,0	100000

Tabela 3: Doziranje od 15 nedelja (konvencionalno) koje se preporučuje kod većine pacijenata

Bočica broj	Jačina SQ- j./mL	Nedelja br.	Injekcija br.	Zapremina mL	Doziranje SQ- j.
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1000	4	4	0,2	200
	1000	5	5	0,4	400
	1000	6	6	0,8	800
3	10000	7	7	0,2	2000
	10000	8	8	0,4	4000
	10000	9	9	0,8	8000
4	100000	10	10	0,1	10000
	100000	11	11	0,2	20000
	100000	12	12	0,4	40000
	100000	13	13	0,6	60000
	100000	14	14	0,8	80000
	100000	15	15	1,0	100000

Tabela 4: Doziranje od 25 nedelja (produženo konvencionalno) koje se preporučuje kod osetljivih pacijenata

Bočica broj	Jačina	Nedelja	Injekcija	Zapremina	Doziranje
-------------	--------	---------	-----------	-----------	-----------

	SQ- j./mL	br.	br.	mL	SQ-j.
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1000	4	4	0,2	200
	1000	5	5	0,4	400
	1000	6	6	0,8	800
3	10000	7	7	0,1	1000
	10000	8	8	0,2	2000
	10000	9	9	0,3	3000
	10000	10	10	0,4	4000
	10000	11	11	0,5	5000
	10000	12	12	0,6	6000
	10000	13	13	0,7	7000
	10000	14	14	0,8	8000
	10000	15	15	0,9	9000
4	100000	16	16	0,1	10000
	100000	17	17	0,2	20000
	100000	18	18	0,3	30000
	100000	19	19	0,4	40000
	100000	20	20	0,5	50000
	100000	21	21	0,6	60000
	100000	22	22	0,7	70000
	100000	23	23	0,8	80000
	100000	24	24	0,9	90000
	100000	25	25	1,0	100000

Faza održavanja:

Kada se postigne doza održavanja, interval između injekcija se postepeno povećava. Interval se povećava sa 1 na 2, 4 i 6 do 8 nedelja. Nakon toga, injekcije se daju svakih 6 do 8 nedelja. Terapija održavanja se nastavlja 3-5 godina.

Ako pacijent reaguje ozbiljnim alergijskim reakcijama tokom faze postepenog povećavanja doze, moguće je da se ne postigne najveća preporučena doza od 100000 SQ- j. Tada nižu dozu treba smatrati maksimalnom tolerisanom dozom za pacijenta, i to će biti i doza održavanja.

Lek ALUTARD SQ *Vespula* ne sme da se menja sa drugim imunoterapijskim proizvodima protiv otrova, ali, ukoliko su dostupni na tržištu, Aquagen SQ *Vespula spp.* ili Pharmalgen *Vespula spp.* (proizvođač ALK) mogu da se koriste u fazi postepenog povećanja doze pre prelaska na lek ALUTARD SQ *Vespula* u fazi održavanja.

Prekoračeni vremenski interval između dve posete lekaru

Ako je prekoračen preporučeni vremenski interval između poseta lekaru, doziranje sledeće injekcije se sprovodi prema sledećoj preporuci:

Tabela 5: Prekoračen vremenski interval između dve posete tokom faze postepenog povećanja doze

Nedelje između poseta	Doziranje
Do 2 nedelje	Nastaviti sa doziranjem u skladu sa tabelom 2, 3 ili 4
2 - 3 nedelje	Ponoviti prethodnu dozu
3 - 4 nedelje	Smanjiti na 50 % prethodne doze
4 nedelje ili više	Ponovo počnite sa doziranjem u skladu sa tabelom 2, 3 ili 4

Tabela 6: Prekoračen vremenski interval između dve posete tokom faze održavanja

Nedelje između poseta	Doziranje
Do 8 nedelja	Nastaviti sa dozom održavanja
8 - 10 nedelja	Smanjiti na 75 % prethodne doze
10 - 12 nedelja	Smanjiti na 50 % prethodne doze
12 - 14 nedelja	Smanjiti na 25 % prethodne doze
14 - 16 nedelja	Smanjiti na 10 % prethodne doze
16 nedelja ili više	Ponovo počnite sa doziranjem u skladu sa tabelom 2, 3 ili 4

U slučaju smanjenja doze u fazi održavanja, pacijenta treba pažljivo pratiti nakon primene injekcije. Potom se povećava doza prema preporukama u tabeli 2, 3 ili 4 do postizanja maksimalne doze održavanja.

Istovremeno lečenje primenom više od jednog alergena

U slučaju istovremene terapije primenom više od jednog alergena, injekcije treba primenjivati na različitim mestima na ruci. Da bi se procenile moguće alergijske reakcije izazvane specifičnim alergenom preporučuje se primena injekcija sa intervalom od 30 minuta.

Smanjenje doze u slučaju alergijskih reakcija

Smanjenje doze u slučaju lokalnih reakcija

Ako reakcija na mestu primene potraje duže od 6 sati nakon injekcije, preporučuje se smanjenje doze na sledeći način u zavisnosti od veličine otoka:

Tabela 7: Preporučeno smanjenje doze u slučaju lokalnih neželjenih reakcija

Maksimalan prečnik otoka		Preporučeno smanjenje doze
Deca	Odrasli	
< 5 cm	< 8 cm	Nastaviti sa povećavanjem doze titriranjem u skladu sa rasporedom (tabela 2, 3 ili 4)
5-7 cm	8-12 cm	Ponoviti poslednju primenjenu dozu
7-12 cm	12-20 cm	Smanjiti dozu na dozu primenjenu pre poslednje doze
12-17 cm	>20 cm	Smanjiti dozu na dozu primenjenu 2 doze pre poslednje doze
>17 cm	-	Smanjiti dozu na dozu primenjenu 3 doze pre poslednje doze

Smanjenje doze u slučaju sistemskih reakcija

Ako se nakon primene injekcije pojavi ozbiljna sistemska reakcija (videti odeljak 4.8), lečenje treba nastaviti tek nakon pažljivog razmatranja. Ako se lečenje nastavi, sledeću dozu treba smanjiti na 10% doze koja izaziva reakciju.

Izabrana smanjena doza može se podeliti u dve injekcije primenjene u intervalu od 30 minuta. Pacijenta treba posmatrati nakon primene injekcije. Potom se doza povećava prema preporukama u tabeli 2, 3 ili 4 dok se ne postigne maksimalna tolerisana doza ili 100000 SQ- j.

Stariji pacijenti

Nije potrebno dodatno prilagođavanje doze kod starije populacije.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno dodatno prilagođavanje doze kod pedijatrijske populacije. Videti odeljak 4.4.

Način primene

Nakon svake primene injekcije, pacijenta treba pratiti najmanje 30 minuta. Na dan primene injekcije pacijent mora da izbegava fizičku vežbu, tople kupke i alkohol, jer ovi faktori mogu potencijalno da pojačaju anafilaktičku reakciju.

Lek ALUTARD SQ *Vespula* se daje supkutano. Bočice se moraju okretati nagore i nadole polako 10 - 20 puta pre upotrebe. Za uputstvo o rukovanju lekom ALUTARD SQ *Vespula* pre primene videti odeljak 6.6. Injekcija se daje bočno u distalni deo nadlaktice ili dorzalno u proksimalni deo podlaktice.

Pažljivo aspirirajte pre primene injekcije da biste izbegli intravaskularnu primenu injekcije. Aspiracija se mora ponavljati na svakih 0,2 mL tokom ubrizgavanja i ubrizgavanje se mora dati polako. Anafilaktički komplet za hitne slučajeve mora biti na raspolaganju dok se koristi lek ALUTARD SQ *Vespula*. Videti odeljak 4.4 za upozorenja i mere opreza u vezi sa lečenjem.

Predostrožnosti u vezi sa primenom injekcije

Primenu injekcije treba odložiti:

- Ukoliko pacijent ima povišenu temperaturu ili pokazuje druge kliničke znake hronične ili akutne infekcije.
- Ukoliko pacijent ima atopijski dermatitis koji se pogoršao.
- Ukoliko je pacijent imao alergijsku reakciju u poslednja 3-4 dana pre injekcije.
- Ukoliko su primenjene druge vrste vakcinacije, sačekajte najmanje nedelju dana pre nego što nastavite sa terapijom lekom ALUTARD SQ *Vespula*. Ostale vakcine se ne smeju primenjivati nedelju dana nakon injekcije leka ALUTARD SQ *Vespula*.

Pre primene injekcije:

- Pažljivo proverite alergen, koncentraciju, zapreminu i prethodni datum primene (interval doziranja).
- Lek ALUTARD SQ *Vespula* je namenjen za primenu u vidu supkutane injekcije. Ne sme se primenjivati intravenski zbog povećanog rizika od alergijskih reakcija.
- Alergijske reakcije (i lokalne i sistemske) koje su se pojavile tokom prethodnih primena treba evidentirati i na osnovu toga treba proceniti dozu.
- Kod pacijenata koji imaju jake lokalne reakcije ili sistemske alergijske reakcije treba razmotriti prethodno lečenje H1 antihistaminicima u fazi postepenog povećavanja doze.
- Neophodno je proceniti zdravstveno stanje pacijenta i alergijski status, kao i sve promene drugih lekova od poslednje primenjene injekcije (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Kod pacijenata sa astmom u anamnezi neophodno je proceniti status astme pre primene injekcije (videti odeljak 4.4).

Nakon primene injekcije:

- Pacijenta treba posavetovati da se odmah obrati lekaru ili hitnoj službi, u slučaju pojave teških sistemskih odloženih reakcija
- Pacijenta treba posavetovati da obrati pažnju na sve lokalne ili sistemske reakcije koje se mogu naknadno javiti, kao i da o tome obavesti lekara tokom sledeće kontrole.
- Sve alergijske reakcije (i lokalne i sistemske) treba zabeležiti pre nego što pacijent napusti kliniku.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti sa aktivnim ili slabo kontrolisanim sistemskim autoimunskim bolestima i poremećajima imunodeficijencije.
- Pacijenti sa poremećajima ili stanjima kod kojih indukovana anafilaktička reakcija predstavlja neprihvatljiv rizik poput teške kardiovaskularne bolesti.
- Pacijenti sa astmom kod kojih postoji rizik od pogoršanja i / ili sa neadekvatnom kontrolom simptoma koja je definisana kao pojava: gubitka kontrole simptoma u poslednje četiri nedelje (npr. porast dnevnih simptoma, noćno buđenje, povećana potreba za lekovima, ograničenje aktivnosti).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Teške sistemske alergijske reakcije

Zbog rizika od ozbiljnih alergijskih reakcija neophodno je obezbediti direktan pristup kompletnoj opremi za reanimaciju i lekovima, uključujući adrenalin za injekcionu primenu, kao i osoblje obučeno za njihovu upotrebu. Ako se pojave simptomi sistemske reakcije, poput urtikarije, angioedema ili teške astme, treba odmah započeti simptomatsko lečenje (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Kardiovaskularne bolesti

Pacijenti sa srčanim bolestima mogu biti izloženi povećanom riziku u slučaju sistemskih alergijskih reakcija. Pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima moraju primati adekvatnu terapiju za lečenje osnovnog stanja pre započinjanja terapije lekom ALUTARD SQ *Vespula*. Terapija lekom ALUTARD SQ *Vespula* zahteva posebnu pažnju. Videti odeljak 4.3. Kliničko iskustvo u lečenju pacijenata sa srčanim bolestima lekom ALUTARD SQ *Vespula* je ograničeno.

Autoimune bolesti

Ne postoje kontrolisane studije o uticaju autoimunskih bolesti na efikasnost imunoterapije alergije (AIT), niti o autoimunskim bolestima kao predisponirajućem faktoru za nastanak ozbiljnih neželjenih reakcija tokom AIT. AIT se može započeti kod pacijenata sa autoimunskim bolestima samo u slučaju remisije bolesti ili dobro prilagođene terapije. Zbog toga je potreban oprez kada se lek ALUTARD SQ *Vespula* propisuje ovim pacijentima.

Maligne neoplastične bolesti

Ne postoje kontrolisane studije o uticaju malignih neoplastičnih bolesti na efikasnost AIT ili na maligne neoplastične bolesti kao predisponirajući faktor za nastanak ozbiljnih neželjenih reakcija tokom imunoterapije lekom ALUTARD SQ *Vespula*. AIT se može započeti samo kada je maligna bolest stabilna. U slučaju pogoršanja, lečenje lekom ALUTARD SQ *Vespula* treba prekinuti. Zbog toga je potreban oprez kada se lek ALUTARD SQ *Vespula* propisuje ovim pacijentima.

Mastocitoza

Kod pacijenata sa povećanom početnom serumskom triptazom i / ili mastocitozom, rizik od razvoja sistemskih alergijskih reakcija može biti povećan, a reakcije mogu biti teže. Pacijente sa mastocitozom treba zbog toga pažljivo pratiti tokom terapije lekom ALUTARD SQ *Vespula*. Pacijenti sa mastocitozom mogu očekivati manju efikasnost lečenja u poređenju sa opštom populacijom sa alergijama na otrov insekata.

Lečenje ACE-inhibitorima

Pacijenti koji su istovremeno lečeni ACE inhibitorima mogu biti izloženi većem riziku od razvoja težih anafilaktičkih reakcija i zbog toga ih treba pažljivo pratiti tokom faze postepenog povećavanja doze. Kod svakog pojedinačnog pacijenta treba pažljivo razmotriti privremeni prekid lečenja ACE inhibitorima (na osnovu poluvremena eliminacije ACE inhibitora) u odnosu na prednosti imunoterapije. ACE inhibitori mogu umanjiti efekat leka ALUTARD SQ *Vespula*.

Lečenje MAO-inhibitorima, COMT-inhibitorima ili beta-blokatorima

Jedna od opcija lečenja teških sistemskih alergijskih reakcija je adrenalin. Efekti adrenalina mogu se pojačati kod pacijenata lečenih tricikličkim antidepressivima, inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) i / ili COMT inhibitorima sa mogućim smrtnim posledicama. Efekti adrenalina mogu se smanjiti kod pacijenata lečenih beta blokatorima. Pored toga, efekti adrenalina mogu pogoršati kardiovaskularne bolesti, npr. zbog srčane aritmije. Pacijente koji se leče beta blokatorima treba pažljivo nadgledati tokom faze doziranja.

Astma

Astma je poznati faktor rizika za nastanak ozbiljnih sistemskih alergijskih reakcija. Kod pacijenata sa astmom, simptome astme trebalo bi adekvatno kontrolisati pre započinjanja terapije lekom ALUTARD SQ

Vespula. Terapiji lekom ALUTARD SQ *Vespula* treba posvetiti posebnu pažnju. Pre primene svake injekcije treba proceniti stanje astme kod pacijenata (videti odeljak 4.3).

Pacijente treba obavestiti da je neophodno da odmah potraže medicinsku pomoć ako dođe do naglog pogoršanja astme. Kliničko iskustvo u terapiji lekom ALUTARD SQ *Vespula* kod pacijenata sa astmom je ograničeno.

Ostale populacije (uključujući pacijente sa bubrežnom disfunkcijom)

Budući da lek ALUTARD SQ *Vespula* sadrži aluminijum, postoji teoretski rizik od akumuliranja aluminijuma kod visokog rizičnih pacijenata (tj. pacijenata sa disfunkcijom bubrega i pacijenata koji se istovremeno leče drugim lekovima koji sadrže aluminijum (npr. antacidi). Ovo bi trebalo razmotriti pre započinjanja terapije lekom ALUTARD SQ *Vespula*.

Pedijatrijska populacija

Posebnu pažnju treba posvetiti proceni koristi i rizika lečenja dece mlađe od 5 godina. Za decu staru od 5 godina klinički podaci o efikasnosti su retki, ali podaci o bezbednosti ne otkrivaju veći rizik nego kod odraslih. Takođe se preporučuje procena koristi i rizika lečenja dece starije od 5 godina.

Istovremena primena sa drugim AIT

Nema kliničkog iskustva o istovremenoj primeni sa drugim vrstama imunoterapije alergije.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. u suštini je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa drugim lekovima kod ljudi, a nisu ni iz bilo kog drugog izvora utvrđene moguće interakcije sa drugim lekovima. Istovremeno lečenje simptomatskim lekovima protiv alergija, kao što su antihistaminici, kortikosteroidi i stabilizatori mastocita, može povećati nivo tolerancije pacijenta na imunoterapiju, što treba uzeti u obzir pri prestanku uzimanja takvih lekova.

Za informacije koje se tiču istovremene upotrebe ACE inhibitora, MAOI, COMT inhibitora, beta-blokatora i antacida, videti odeljak 4.4.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o kliničkom iskustvu u primeni leka ALUTARD SQ *Vespula* kod trudnica. Lečenje postepenim povećavanjem doze leka ne sme se započeti tokom trudnoće. Ako tokom lečenja nastupi trudnoća, lečenje se može nastaviti nakon pažljive procene opšteg stanja pacijentkinje i reakcije na prethodnu primenu leka ALUTARD SQ *Vespula*.

Dojenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni leka ALUTARD SQ *Vespula* tokom dojenja. Ne očekuju se efekti na odojčad.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju leka ALUTARD SQ *Vespula* na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ALUTARD SQ *Vespula* može u nekim slučajevima da utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zbog vertiga koji može da se javi kao neželjena reakcija.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Generalno, reakcije koje se pojavljuju u vezi sa terapijom lekom ALUTARD SQ *Vespula* nastaju usled imunske reakcije (lokalne i / ili sistemske) na otrov ose. Simptomi trenutne reakcije pojavljuju se u prvih 30 minuta nakon injekcije. Simptomi odložene reakcije pojavljuju se u prva 24 sata nakon injekcije.

Često prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata lečenih lekom ALUTARD SQ *Vespula* su lokalne reakcije na mestu primene injekcije.

Najozbiljnija neželjena reakcija leka koja se dešava kod pacijenata lečenih lekom ALUTARD SQ *Vespula* je anafilaktički šok. Budući da se radi o stanju opasnom po život, neophodno je hitno lečenje.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja sa lekom ALUTARD SQ *Vespula* su ograničeni. Zbog toga je navedena tabela zasnovana na neželjenim reakcijama na lek koje se spontano prijavljuju sa tržišta. Učestalost nije poznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Sistemske alergijske reakcije uključujući anafilaktički šok	Nepoznata
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica, parestezija	Nepoznata
Poremećaji oka	Edem očnog kapka, pruritus oka	Nepoznata
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo	Nepoznata
Kardiološki poremećaji	Tahikardija, palpitacije	Nepoznata
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija, bledilo, crvenilo	Nepoznata
Resporatorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Stezanje u grlu, zviždanje u grudima, kašalj, dispneja, astma, iritacija grla	Nepoznata
Gastrointestinalni poremećaji	Disfagija, dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu	Nepoznata
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija, pruritus, osip, eritem, angioedem, otok lica	Nepoznata
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija, otok zglobova	Nepoznata
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Otok na mestu primene, urtikarija na mestu primene, promena boje na mestu primene, nodul na mestu primene, bol na mestu primene, granulom na mestu primene, hematoma na mestu primene, eritem na mestu primene, pruritus na mestu primene, hipertrihoza na mestu primene, osećaj vreline, osećaj stranog tela, periferni otok, neprijatnost u grudima, umor, malaksalost	Nepoznata

Lokalne reakcije

Literaturni podaci o lokalnim reakcijama povezanim sa upotrebom leka ALUTARD SQ *Vespula* (otrov ose) i / ili leka ALUTARD SQ *Apis mellifera* (otrov medonosne pčele) varirali su od 6% do 79% u fazi doziranja i od 0% do 47% u fazi održavanja.

Lokalne reakcije mogu se lečiti simptomatskim lekovima, npr. antihistaminicima.

- Reakcije na mestu primene injekcije sastoje se od jednog ili više sledećih simptoma: difuzno oticanje, crvenilo, bol, svrab i urtikarija na mestu primene. Ovi simptomi se najčešće pojavljuju u roku od 30 minuta i mogu potrajati i nakon 6 sati. Može se takođe javiti i generalizovani pruritus.
- Primećeni su potkožni čvorovi na mestu primene nakon ponovljenih injekcija.

Sadržaj aluminijuma može doprineti pojavljivanju lokalnih neželjenih reakcija, uključujući pozitivan kožni patch test na aluminijum.

Sistemske alergijske reakcije

Mogu se javiti blage do umerene sistemske alergijske reakcije koje se mogu efikasno lečiti simptomatskim lekovima, npr. antihistaminicima. Literaturni podaci o sistemskim reakcijama povezanim sa upotrebom leka ALUTARD SQ *Vespula* (otrov ose) i / ili lek ALUTARD SQ *Apis mellifera* (otrov medonosne pčele) varirali su od 0% do 25% u fazi doziranja i od 0% do 16% u fazi održavanja.

Simptomi koji mogu biti povezani sa sistemskom alergijskom reakcijom mogu uključivati, između ostalog, urtikariju, angioedem, dispneju, kašalj, bronhospazam, rinitis, zviždanje u grudima, stezanje u grudima, astmu, tahikardiju i hipotenziju. Ostali simptomi sistemske alergijske reakcije mogu biti umor, opšta neprijatnost, glavobolja, bol u stomaku, povraćanje, proliv, crvenilo, osip, svrab, konjunktivitis ili kijanje.

Teška sistemska alergijska reakcija je reakcija koja je potencijalno opasna po život i obično se javlja u roku od nekoliko minuta nakon što je pacijent bio izložen alergenu. Teška sistemska alergijska reakcija zahteva trenutno lečenje npr. primenu adrenalina i / ili drugu anafilaktičku terapiju.

U slučaju teških lokalnih reakcija i sistemskih reakcija, mora se izvršiti procena terapije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis može da se pogorša tokom lečenja.

Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja o neželjenim događajima kod dece su ograničeni. Dostupni podaci o bezbednosti ne ukazuju na dodatne rizike koji se odnose na upotrebu leka ALUTARD SQ *Vespula* u pedijatrijskoj populaciji.

Ostale posebne populacije

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o neželjenim događajima kod drugih populacija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ukoliko se uzimaju doze veće od preporučene, povećava se rizik od neželjenih reakcija, uključujući rizik od teških alergijskih reakcija. Pacijente treba pratiti i, u slučaju pojave neželjene reakcije, sprovesti odgovarajuće simptomatsko lečenje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Alergeni; ekstrakti alergena

ATC kod: V01AA07

Farmakodinamski efekti i mehanizam delovanja

Lek ALUTARD SQ *Vespula* je imunoterapija specifična za alergen. Ciljani organ za farmakodinamski efekat je imunski sistem. Cilj je suzbiti reakciju na alergen kojim se pacijent leči. AIT ima različita dejstva na imunski sistem: grupisanje T-limfocita i eozinofilnih granulocita u ciljni organ je inhibirano, a praćeno je izrazitom promenom sa proizvodnje Th2 citokina u proizvodnju Th1 citokina. Pored toga, povećava se sinteza IL-10, što može dovesti do anergije T-limfocita. Otpuštanje histamina iz bazofila periferne krvi je smanjeno, što je rezultat smanjenog broja recirkulirajućih bazofila. Serološke studije o leku ALUTARD SQ *Vespula* otkrile su privremeni porast IgE u ranoj fazi lečenja, dok je znatan dugoročni porast IgG.

Klinička efikasnost i sigurnost

Zbog mogućnosti razvoja alergijskih reakcija na ubode osa opasnih po život i iz etičkih razloga, svi dostupni podaci o efikasnosti i bezbednosti potiču iz kliničkih studija koje nisu bile placebo kontrolisane. Studije sprovedene u poslednjih 30 godina o efikasnosti i bezbednosti leka ALUTARD SQ *Vespula* pokazale su visoku kliničku efikasnost i povoljan bezbednosni profil. Procenat ispitanika bez systemske reakcije na ubod (bez obzira da li je ubod izazvan u bolnici ili posle prirodnih uboda) posle terapije lekom ALUTARD SQ *Vespula* konstantno je bio iznad 80%, a na isti način su prikazane konstantne promene IgE i IgG4.

Stopa zaštite nakon uboda u bolnici ili prirodnih uboda nakon lečenja u trajanju od 4 meseca do 3 godine, kod onog dela senzibilisanih ispitanika koji tolerišu ponovni ubod bez pojave systemske reakcije, bila je 52 od 56 među ispitanicima koji su primali lek ALUTARD SQ *Vespula* (brojevi zasnovani na 3 publikacije kliničkih ispitivanja, Malling et al, 1985, Mosbech et al. 1986; Oude Elberink HNG et al. 2007).

Podaci iz kliničkih ispitivanja su ograničeni i trebalo bi proučiti smernice o alergološkoj imunoterapiji u vezi sa optimalnim režimom i trajanjem terapije i upotrebom biomarkera za procenu efikasnosti i bezbednosti.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijske studije o efikasnosti i bezbednosti ekstrakta otrova ose su ograničene. Klinički podaci o deci mlađoj od 5 godina su previše ograničeni da bi se izvukli zaključci u vezi sa efikasnošću ili bezbednošću leka ALUTARD SQ *Vespula*.

5.2. Farmakokinetički podaci

Adsorpcija alergena na aluminijum-hidroksid dovodi do sporog oslobađanja sa mesta primene. Supkutanom injekcijom, alergen se polako oslobađa što smanjuje alergenost i verovatno produžava stimulaciju imunskog sistema.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu dostupni relevantni preklinički podaci o bezbednosti, osim informacija koje su već sadržane u drugim odeljcima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

aluminijum-hidroksid, hidratizani;
natrijum-hlorid;
natrijum-hidrogenkarbonat;
fenol;
voda za injekcije;
natrijum-hidroksid (za podešavanje ph).

Za sadržaj nosača, videti odeljak 2.

6.2. Inkompatibilnost

Budući da nisu sprovedene studije kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja bočice: 6 meseci, kada se koristi za jednog pacijenta i čuva u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Uslovi čuvanja nakon prvog otvaranja su navedeni u odeljku 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lek ALUTARD SQ *Vespula*. je dostupan u dva različita pakovanja: pakovanje za postepeno povećavanje doze i pakovanje za održavanje doze (tabela 9 i 10).

Pakovanje za postepeno povećavanje doze

Unutrašnje pakovanje su staklene bočice (tip I) sa čepom od bromobutil gume i obojenim aluminijumskim poklopcem u kojima se nalazi 5 mL suspenzije za injekciju. Bočice se razlikuju po različito obojenim brojevima na bočici.

Spoljašnje pakovanje je kutija u kojoj se nalaze četiri bočice i Uputstvo za lek.

Pakovanje za održavanje

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (tip I) sa čepom od bromobutil gume i obojenim aluminijumskim poklopcem u kojoj se nalazi 5 mL suspenzije za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

Tabela 9: Pakovanje za postepeno povećavanje doze, 4 x 5 mL

Bočica br.	Jačina (SQ-j./mL)	Boja
1	100	Siva
2	1000	Zelena
3	10000	Narandžasta
4	100000	Crvena

Tabela 10: Pakovanje za održavanje doze, 1 x 5 mL

Bočica br.	Jačina (SQ- j./mL)	Boja
4	100000	Crvena

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Tokom skladištenja mogu se uočiti talog i bistra tečnost. Ovo je normalno za suspenziju i ne predstavlja znak smanjenja kvaliteta proizvoda. Talog može biti beo do slabo smeđ ili zelen.

Bočice treba da se polako okreću naopako 10-20 puta kako bi se napravila homogena suspenzija pre upotrebe.

Pre upotrebe, vizuelno proveriti da li suspenzija ima čestice. Ukoliko su prisutne vidljive čestice, treba odbaciti proizvod.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O., Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

ALUTARD SQ Vespula, pakovanje za postepeno povećavanje doze: 515-01-02636-20-001

ALUTARD SQ Vespula, pakovanje za održavanje doze: 515-01-02635-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

16.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2023.