

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VENOMENHAL, jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły),

jadu pszczoły 120 VU

lub

jadu osy 120 VU,

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do testów skórnych i immunoterapii swoistej.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Moc produktu wyrażana jest w jednostkach mocy jadu owada VU

Zestaw do leczenia początkowego i podtrzymującego

Substancja czynna:

Liofilizowany jad pszczoły 120 VU, co po rekonstytucji odpowiada 100 VU jadu/ml
lub

Liofilizowany jad osy 120 VU, co po rekonstytucji odpowiada 100 VU jadu/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu.

Produkt leczniczy ma postać białego proszku. Rozpuszczalnik ma postać bezbarwnego, przezroczystego roztworu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

VENOMENHAL stosowany jest do diagnostyki (testy skórne) i do immunoterapii swoistej (leczenie odczulające) chorób alergicznych zależnych od swoistych immunoglobulin klasy E (IgE).

Wskazanie powinno być oparte o szczegółowy wywiad, który potwierdza wystąpienie u pacjenta reakcji nadwrażliwości na jad owada.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w przypadku testów skórnych

Diagnostykę uczulenia na jady owadów zawsze należy rozpocząć od testu punktowego, w celu uzyskania dodatkowych informacji o stopniu nasilenia uczulenia pacjenta.

Do testu punktowego (wstępnego) stosowany jest zazwyczaj roztwór jadu owada o stężeniu 1 VU/ml.

Jeżeli roztwór o takim stężeniu jadu wywołuje wyraźną reakcję dodatnią, mogą być kontynuowane testy skórne:

- **test punktowy (prick test)**
Stosuje się rozcieńczone roztwory jadu aż do ustalenia najmniejszego stężenia roztworu, który wywołuje reakcję miejscową: bąbel z rumieniem o średnicy około 5 - 10 mm (miareczkowanie do punktu końcowego „end point titration”),
- **lub test śródskórny**
W zależności od wyniku testu punktowego wstępnego, test śródskórny można rozpocząć od stosowania roztworu jadu owada o stężeniu 0,0001 VU/ml lub bardziej rozcieńczonego. Jeżeli reakcja jest ujemna, należy stosować roztwory o większym stężeniu, aż do wystąpienia reakcji dodatniej. Jeżeli roztwór jadu owada o stężeniu 1 VU/ml nie wywoła reakcji alergicznej, należy wynik uznać za ujemny.

Wystąpienie bąbla i rumienia po zastosowaniu roztworu o stężeniu powyżej 1 VU/ml nie wskazuje na uczulenie na jad owada.

- Jeżeli uzyska się ujemny wynik w teście punktowym zawsze zaleca się przeprowadzenie testu śródskórnego. W tym przypadku, test śródskórny rozpoczyna się od roztworu jadu owada o stężeniu 0,001 VU/ml.
 - Test śródskórny wykonuje się wstrzykując powoli strzykawką tuberkulinową 0,02 - 0,05 ml roztwór jadu do górnej warstwy skóry na przedramieniu pacjenta. Wynik odczytuje się po 15 minutach.
 - Lancety i strzykawki z igłami stosowane do testów punktowych i śródskórnych muszą być sprzętem jednorazowego użytku, nowe dla każdego pacjenta.
 - Podczas wykonywania obu testów skórnych należy zawsze wykonywać kontrole:
 - o ujemną - z roztworem albuminy (rozpuszczalnik),
 - o dodatnią - z roztworem histaminy (1% histamina podczas testów punktowych i 0,01% histamina podczas testów śródskórnych).
- Próby te mają na celu wykluczenie zmniejszonej reaktywności na alergen, spowodowanej przyjmowaniem leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów lub innych.
- Nie należy rozpoczynać testów bezpośrednio po użądleniu, ponieważ wówczas jest często obniżony poziom wrażliwości pacjenta. Testy można rozpocząć po 2 – 4 tygodniach po użądleniu.

Dawkowanie w przypadku immunoterapii

Leczenie początkowe

Zaleca się przeprowadzenie leczenia początkowego immunoterapii w warunkach szpitalnych. Polega ona na wstrzykiwaniu roztworów jadu o coraz większych stężeniach aż do uzyskania dawki 100 VU/ml jadu owada. Leczenie może być przeprowadzone w schemacie odczulania ultraszybkiego (tzw. ultrarush, trwającego 2 dni) lub przyspieszonego (tzw. rush, trwającego 5 dni). Jeżeli hospitalizacja jest niemożliwa lub niepożądana, leczenie można przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych metodą konwencjonalną, podając jedno wstrzyknięcie tygodniowo.

Dawkowanie w leczeniu początkowym prowadzonym w warunkach szpitalnych schematem szybkiego odczulania

Odczulanie w schemacie ultraszybkim (ultrarush) (2 dni)

Dwudniowe odczulanie w schemacie ultraszybkim (ultrarush) musi być zawsze przeprowadzane w warunkach szpitalnych, aby zapewnić możliwość skutecznej interwencji w przypadku wystąpienia nasilonych reakcji.

Leczenie początkowe prowadzi się, podając szybko zwiększane dawki aż do osiągnięcia indywidualnej dawki podtrzymującej, która zazwyczaj wynosi 1 ml roztworu jadów owadów o stężeniu 100 VU/ml. Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,1 ml roztworu o stężeniu 0,1 VU/ml.

W pierwszym dniu pacjent otrzymuje 7 wstrzyknięć w zwiększanych dawkach, podawanych co pół godziny. W drugim dniu podaje się kolejne wstrzyknięcie. W ten sposób osiąga się dawkę podtrzymującą wynoszącą 1 ml roztworu o stężeniu 100 VU/ml.

Tabela 1. Leczenie początkowe w przypadku odczulania w schemacie ultraszybkim (ultrarush) (2 dni)

Dzień nr/ Data	Stężenie jadu (VU/ml)	Dawka (ml)	Dawka (VU jadu owada /iniekcję)	Odstęp między iniekcjami	Nr iniekcji	Uwagi
1	0,1	0,1	0,01		1	
	1	0,1	0,1	30 minut	2	
	10	0,1	1	30 minut	3	
	100	0,1	10	30 minut	4	
	100	0,2	20	30 minut	5	
	100	0,4	40	30 minut	6	
	100	0,8	80		7	
2	100	1,0	100		1	

Dalsze leczenie należy prowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w leczeniu podtrzymującym, stosując produkt leczniczy w stężeniu 100 VU jadu owada/ml.

Odczulanie w schemacie przyspieszonym (rush) (5 dni)

Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,1 ml roztworu jadu owada o stężeniu 0,0001 VU/ml. Od pierwszego do piątego dnia pacjent otrzymuje po 4 iniekcje ze zwiększającymi dawkami jadu co 2 godziny. Dawka podtrzymująca wynosi 1 ml roztworu jadu owada o stężeniu 100 VU/ml i jest osiągnięta piątego dnia kuracji.

Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem wyżej wymienionej dawki podtrzymującej prowadzone jest następnie w warunkach ambulatoryjnych. Pierwszą iniekcję wykonuje się po 7 dniach, drugą i trzecią iniekcję odpowiednio po 14 i 21 dniach, kolejne iniekcje wykonuje się co 28 dni.

Tabela 2. Leczenie początkowe w przypadku odczulania w schemacie przyspieszonym (rush) (5 dni)

Dzień nr/ Data	Stężenie jadu VU/ml	Dawka (ml)	Dawka VU/iniekcję	Nr iniekcji	Uwagi
1	0,0001	0,1	0,00001	1	
	0,001	0,1	0,0001	2	
	0,01	0,1	0,001	3	
	0,1	0,1	0,01	4	

2	1,0	0,05	0,05	5	
		0,2	0,2	6	
		0,4	0,4	7	
		0,8	0,8	8	
3	10,0	0,1	1,0	9	
		0,2	2,0	10	
		0,4	4,0	11	
		0,8	8,0	12	
4	100,0	0,1	10,0	13	
		0,2	20,0	14	
		0,4	40,0	15	
		0,6	60,0	16	
5	100,0	0,7	70,0	17	
		0,8	80,0	18	
		0,9	90,0	19	
		1,0	100,0	20	

Dalsze leczenie należy prowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w leczeniu podtrzymującym, stosując produkt leczniczy w stężeniu 100 VU jadu owada/ml.

Dawkowanie w leczeniu początkowym prowadzonym w warunkach ambulatoryjnych schematem iniekcji podawanych raz w tygodniu (immunoterapia konwencjonalna)

Jeżeli nie jest możliwe leczenie pacjenta w warunkach szpitalnych, można prowadzić immunoterapię w sposób konwencjonalny, polegający na wykonywaniu jednej iniekcji co 7 dni, stopniowo zwiększając dawkę jadu.

O wyborze dawki początkowej decyduje lekarz na podstawie oceny stopnia uczulenia pacjenta, określonej na podstawie wywiadu i wyników testów skórnych.

U pacjentów o wysokiej wrażliwości, immunoterapię rozpoczyna się od dawki 0,1 ml roztworu jadu owada o stężeniu 0,0001 VU/ml, a w razie konieczności dawkę tę można jeszcze zmniejszyć.

W odstępach 7-dniowych podaje się dawki o objętości 0,1 ml roztworu, zawierające wzrastające stężenie jadu, aż do osiągnięcia stężenia 1 VU/ml.

Następnie w odstępach tygodniowych podaje się stopniowo wzrastające dawki: 0,05 ml; 0,1 ml; 0,2 ml; 0,4 ml roztworu z fiolki zawierającej stężenie jadu owada 1 VU/ml. Postępowanie to kontynuuje się aż do osiągnięcia stężenia 100 VU/ml jadu owada.

Iniekcje roztworu jadu owada o stężeniu 100 VU/ml rozpoczyna się od objętości 0,05 ml. Następnie podaje się wzrastające dawki w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 1,0 ml roztworu o stężeniu 100 VU/ml jadu owada. Dalsze leczenie (leczenie podtrzymujące) kontynuuje się stosując dawkę maksymalną (lub mniejszą, indywidualnie ustaloną dla pacjenta jako dawka maksymalna). Leczenie to polega na wykonywaniu iniekcji w wydłużających się stopniowo odstępach czasu, pierwsza iniekcja po 7 dniach, druga i trzecia odpowiednio po 14 i 21 dniach, a następne iniekcje co 28 dni.

Tabela 3. Leczenie początkowe w przypadku odczulania prowadzonego w warunkach ambulatoryjnych ze schematem iniekcji podawanych raz w tygodniu (immunoterapia konwencjonalna)

Stężenie jadu VU/ml	Dawka (ml)	Dawka VU/iniekcję	Nr iniekcji	Data	Uwagi
0,0001	0,1	0,00001	1		
0,001	0,1	0,0001	2		
0,01	0,1	0,001	3		
0,1	0,1	0,01	4		
1,0	0,05	0,05	5		
	0,1	0,1	6		
	0,2	0,2	7		
	0,4	0,4	8		
10,0	0,05	0,5	9		
	0,1	1,0	10		
	0,2	2,0	11		
	0,4	4,0	12		
100,0	0,05	5,0	13		
	0,1	10,0	14		
	0,2	20,0	15		
	0,3	30,0	16		
	0,4	40,0	17		
	0,5	50,0	18		
	0,6	60,0	19		
	0,7	70,0	20		

	0,8	80,0	21		
	1,0*	100,0	22		

* Największa tolerowana dawka może być mniejsza niż 1,0 ml roztworu (podstawowego) o stężeniu 100 VU/ml.

W immunoterapii pierwsze dawki jadu są 10 - 100 razy mniejsze niż dawki jadu wywołującej dodatni test skórny. Zwiększając dawkę należy zachować ostrożność. Dawkowanie zawsze powinno być dostosowane do indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Dawkowanie w przypadku niezachowania zalecanego czasu pomiędzy kolejnymi iniekcjami

Jeżeli niemożliwe jest zachowanie zalecanego odstępu czasu pomiędzy kolejnymi iniekcjami w immunoterapii konwencjonalnej (np. z powodu ostrej choroby lub szczepienia), konieczna jest modyfikacja dawkowania.

Jeżeli podczas leczenia początkowego metodą konwencjonalną, zalecany odstęp czasu pomiędzy kolejnymi iniekcjami został przekroczony o 2 do 3 tygodni (tj. upłynęły 3 do 4 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia), leczenie należy wznowić podając połowę ostatniej tolerowanej dawki.

Jeżeli w czasie leczenia podtrzymującego, podczas którego stosuje się iniekcje raz na miesiąc, przerwa była dłuższa niż jeden miesiąc (np. upłynęły 2 miesiące od ostatniego wstrzyknięcia), dawka powinna zostać zmniejszona do 1/10 ostatniej tolerowanej dawki maksymalnej. Kontynuując leczenie należy uzyskać dawkę maksymalną zwiększając stężenie roztworu podawanego jadu co tydzień, według powyżej opisanych zaleceń.

Specjalne środki ostrożności, które należy zachować przed wstrzyknięciem produktu leczniczego:

- należy zapytać pacjenta o reakcję po poprzednim wstrzyknięciu produktu (szczególnie zwrócić uwagę na silne działania niepożądane),
- należy uzyskać od pacjenta informacje o aktualnie przyjmowanych przez niego lekach,
- należy sprawdzić i w razie konieczności skorygować dawkę,
- pacjentów niespokojnych lub z niestabilnym układem nerwowym wegetatywnym ułożyć w pozycji leżącej na czas dokonywania szczepienia.

Do wstrzyknięć należy używać strzykawek jednorazowych z odpowiednią podziałką. Wstrzyknięcia należy wykonywać **podskórną** po stronie mięśnia prostownika w górnym odcinku ramienia, przy ręce lekko ugiętej w łokciu.

Nie wolno wstrzykiwać dożylnie! (po wkłuciu należy sprawdzić ruchem aspirującym czy igła nie tkwi w świetle naczynia).

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 1 ml roztworu podstawowego (stężenia roztworu 100 VU/ml jadu owada).

Specjalne środki ostrożności, które należy zachować po wstrzyknięciu tego produktu leczniczego:

- po wstrzyknięciu produktu leczniczego pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza przez co najmniej 30 minut,
- należy poinformować pacjenta, że w razie pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych po wstrzyknięciu, powinien on natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym leczenie.

Dostosowanie dawki w przypadku nasilonych reakcji po wstrzyknięciu tego produktu leczniczego

Pojawienie się miejscowych lub uogólnionych reakcji po wstrzyknięciu produktu leczniczego VENOMENHAL wymaga niezwłocznego leczenia (patrz punkt 4.8 tabela „**Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych**”) i skorygowania kolejnej dawki (patrz poniżej).

Tabela 4. Zalecane postępowanie w przypadku reakcji miejscowych

Reakcje miejscowe		
Maksymalna średnica obrzęku		
Dzieci	Dorośli	Zalecane postępowanie
< 5 cm	< 8 cm	Kontynuować terapię według schematu
5-7 cm	8-12 cm	Powtórzyć ostatnią dawkę
7-12 cm	12-20 cm	Zmniejszyć dawkę do dawki podanej poprzednio
12-17 cm	> 20 cm	Zmniejszyć dawkę do dawki podanej dwa okresy wcześniej niż ostatnia
> 17 cm		Zmniejszyć dawkę do odpowiedniej dawki podanej trzy okresy wcześniej niż ostatnia

W przypadku wystąpienia łagodnych reakcji uogólnionych należy zastosować połowę ostatniej dawki i kontynuować terapię.

Jeśli wystąpią nasilone reakcje uogólnione, ostatnią dawkę należy zmniejszyć dziesięciokrotnie i kontynuować terapię.

Leczenie podtrzymujące (po leczeniu początkowym: immunoterapia ultraszzybka, przyspieszona i konwencjonalna)

Leczenie podtrzymujące indywidualnie tolerowaną dawką podtrzymującą

Jeśli to możliwe, dawka podtrzymująca powinna wynosić 100 VU jadu owada/ml

(Osiągnięta dawka podtrzymująca: _____ ml roztworu o stężeniu _____ VU/ml)

Tabela 5. Leczenie podtrzymujące indywidualnie tolerowaną dawką podtrzymującą

Przerwa między iniekcjami	Dawka (ml)	Stężenie jadu (VU/iniekcję)	Iniekcja nr	Data	Uwagi
1 tydzień po zakończeniu leczenia początkowego	1,0*	100,0			
2 tygodnie po poprzedniej iniekcji	1,0*	100,0			
3 tygodnie po poprzedniej iniekcji	1,0*	100,0			
	1,0*	100,0			

4 tygodnie po poprzedniej iniekcji					
Następnie kontynuować iniekcje co 4 tygodnie Po pierwszym roku leczenia można wydłużyć odstępy między iniekcjami do 4 - 6 tygodni.	1,0*	100,0			
	1,0*	100,0			
	1,0*	100,0			
	1,0*	100,0			
	1,0*	100,0			
	1,0*	100,0			

* Leczenie podtrzymujące powinno być prowadzone z zastosowaniem największej tolerowanej dawki. Nie należy przekraczać 1 ml (100 VU jadu owada/iniekcję).

Czas trwania terapii

W celu zapewnienia pełnego i trwałego skutku terapii, leczenie należy prowadzić nieprzerwanie przez 3 - 5 kolejnych lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obniżona odporność (np. wskutek przyjmowania leków immunosupresyjnych)
- Schorzenia autoimmunologiczne (np. choroba reumatyczna)
- Ciężka astma oskrzelowa, szczególnie przy FEV₁ (natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej) utrzymującym się stale na poziomie poniżej 70% wartości należnej lub astma oskrzelowa glikokortykosteroidozależna
- Niewydolność sercowo-naczyniowa, leczenie lekami β -adrenolitycznymi (w tym kroplami do oczu) lub inhibitorami ACE (konwertazy angiotensyny)
- Przeciwwskazania do stosowania adrenaliny (np. nadczynność tarczycy)
- Czynna gruźlica
- Choroba nowotworowa
- Poważne zaburzenia psychiczne, utrudniony kontakt z pacjentem lub niestosowanie się do zaleceń lekarza
- Ciąża. Jeżeli leczenie zostało rozpoczęte przed zajściem w ciążę, może być kontynuowane zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkty lecznicze do odczulania powinny być stosowane wyłącznie przez lekarzy specjalistów alergologów posiadających doświadczenie w leczeniu odczulającym.

Podczas leczenia należy zapewnić bezpośrednią dostępność odpowiedniego **zestawu reanimacyjno-resuscytacyjnego** do leczenia wstrząsu anafilaktycznego.

W rzadkich przypadkach po wstrzyknięciu tego produktu leczniczego może dojść do nasilonej reakcji układowej (świszczący oddech, skrócenie oddechu, obrzęk naczynioruchowy Quinckego, pokrzywka uogólniona), a w skrajnych przypadkach może wystąpić wstrząs anafilaktyczny. Typowymi objawami ostrzegawczymi są: uczucie piekącego bólu, świąd, uczucie gorąca na lub pod językiem, w gardle, na dłoniach i podeszwach stóp. Objawy te poprzedzają bezpośrednio wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego z sinicą, spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, tachykardią, zwężeniem światła oskrzeli i utratą przytomności. Leczenie polega na zastosowaniu postępowania ratującego życie (patrz również punkt 4.8 Działania niepożądane).

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności unikania wysiłku fizycznego (sport, ciężka praca fizyczna) przed i po każdym wstrzyknięciu tego produktu leczniczego.

Ostry i chroniczny wyprysk (egzema), np. atopowe zapalenie skóry w miejscu testu, wtórne zapalenie lub wtórne zwyrodnieniowe zapalenie skóry (np. rybia łuska, twardzina skóry), pokrzywka uogólniona lub wywołana (dermografizm) wpływają na reaktywność skóry i w znacznym stopniu mogą zmieniać wyniki testów skórnych.

Podczas leczenia początkowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych. Dotyczy to szczególnie immunoterapii jadem pszczoł oraz pacjentów, u których stwierdzono zwiększone stężenie tryptazy w surowicy i (lub) mastocytozę. Kobiety narażone są na większe ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych.

Dzieci i młodzież

Przed zastosowaniem produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 5 lat należy szczególnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dzieci w wieku 5 lat i starszych są ograniczone, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na większe ryzyko niż u dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas stosowania produktów odczulających nie należy stosować leczenia immunosupresyjnego. Równoczesne stosowanie leków β -adrenolitycznych i inhibitorów ACE może spowodować wystąpienie bardzo silnej reakcji nawet po małych dawkach alergenów.

Jeżeli u pacjenta stosowane jest jednocześnie objawowe leczenie przeciwalergiczne (z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, inhibitorów degranulacji mastocytów czy kortykosteroidów), może dojść do zmiany jego reakcji i podatności na wcześniej dobrze tolerowane dawki jadu. Ponadto w takim przypadku może być zmieniona wrażliwość skóry, a przeprowadzane w tym okresie testy skórne mogą być fałszywe i niemiarodajne.

Przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe szczepienia ochronne można wykonać nie wcześniej niż po upływie 7 dni od ostatniej iniekcji produktu leczniczego VENOMENHAL (z wyjątkiem sytuacji ratowania życia). Następne wstrzyknięcie produktu leczniczego VENOMENHAL może być wykonane dopiero po całkowitym wygaśnięciu reakcji na szczepienia ochronne, ale nigdy nie wcześniej niż 7 dni po szczepieniu.

Jadu pszczoły nie wolno nigdy mieszać z jadem osy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i laktacja

Obecnie nie ma odpowiednio udokumentowanych danych dotyczących stosowania tych produktów odczuwających u kobiet ciężarnych. Potencjalne ryzyko dla matki i płodu ludzkiego jest nieznane. Jeżeli leczenie zostało rozpoczęte przed zajściem w ciążę, może być kontynuowane zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Podczas ciąży i w okresie karmienia piersią nie należy rozpoczynać terapii produktem VENOMENHAL.

Płodność

Nie ma danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W bardzo rzadkich przypadkach może występować uczucie lekkiego zmęczenia. Należy taką ewentualność wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Nawet w przypadku prawidłowego stosowania produktu leczniczego nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych. W trakcie testów skórnych lub leczenia, oprócz **reakcji w miejscu wstrzyknięcia**, mogą też wystąpić **reakcje ogólnoustrojowe** o różnym nasileniu.

Nasilone reakcje alergiczne mogą się pojawić szczególnie u pacjentów o dużym stopniu nadwrażliwości. Do reakcji dochodzi zwykle 30 minut po iniekcji. Reakcje niepożądane mogą także wystąpić kilka godzin po wstrzyknięciu (reakcje opóźnione). W takich przypadkach decyzję o kontynuowaniu leczenia należy ponownie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta.

Podczas leczenia początkowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych. Dotyczy to szczególnie immunoterapii jadem pszczoł oraz pacjentów, u których stwierdzono zwiększone stężenie tryptazy w surowicy i (lub) mastocytozę. Kobiety narażone są na większe ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych.

W bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić wstrząs anafilaktyczny. Typowe objawy ostrzegawcze to uczucie pieczenia, świąd i uczucie gorąca na języku lub pod językiem, w gardle, a szczególnie na dłoniach i podeszwach stóp.

Podczas immunoterapii produktami leczniczymi zawierającymi jad owada obserwuje się na ogół działania niepożądane wymienione poniżej, które zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Nie podano ich częstości występowania ponieważ nie ma wiarygodnych danych z badań klinicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe: uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel, duszność, świszczący oddech

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, niestrawność, mdłości, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, egzema, rumień

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk w miejscu wkłucia, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, swędzenie w miejscu wkłucia, pokrzywka w miejscu wkłucia, złe samopoczucie, ból, gorączka, obrzęk

Badania diagnostyczne: nieprawidłowe tętno, nieprawidłowe ciśnienie tętnicze krwi

Pacjent powinien natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione powyżej.

Głównym wyznacznikiem osiągnięcia dawki podtrzymującej przez pacjenta jest stopień indywidualnej tolerancji na leczenie. Z uwagi na to dawka może zostać skorygowana w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

W razie nasilonej reakcji miejscowej, łagodnej lub nasilonej reakcji układowej lub ciężkiej reakcji układowej i wstrząsu anafilaktycznego lekarz powinien postępować zgodnie z miejscowym protokołem leczenia. Poniżej znajduje się jego przykład (tabela 6.).

Tabela 6. Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Rozległa reakcja miejscowa (>12 cm po 30 min)	Doustne leki przeciwhistaminowe
	Obserwować przez co najmniej 60 min
Nieżyt nosa	Doustne leki przeciwhistaminowe
	Obserwować przez co najmniej 60 min i powtórzyć pomiar szczytowego przepływu oddechowego
Łagodna pokrzywka	Doustne leki przeciwhistaminowe
	Obserwować przez co najmniej 60 min
Astma	Beta ₂ -mimetyki dożylnie lub podskórnie
	Beta ₂ -mimetyki wziewnie
	Tlen
	Kortykosteroidy dożylnie (prednizolon 50 mg lub metyloprednizolon 40 mg)
	Rozważyć hospitalizację
Reakcje ogólnoustrojowe	Adrenalina (1 mg/ml) 0,3-0,5 mg wstrzyknięta głęboko domięśniowo
Pokrzywka uogólniona, obrzęk naczynioruchowy	Podanie dożylnie roztworu soli fizjologicznej
	Kontrola ciśnienia tętniczego krwi i tętna
	Klemastyna domięśniowo (1 mg/ml) 1-2 ml (1-2 mg)
	Kortykosteroidy dożylnie (prednizolon 50 mg lub metyloprednizolon 40 mg)
	Rozważyć hospitalizację
Wstrząs anafilaktyczny	Adrenalina (1 mg/ml) 0,5–0,8 mg w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym lub (rozcieńczona do 0,1 mg/ml) 0,3-0,5 mg dożylnie (powoli w dawkach podzielonych) można powtórzyć po 10-20 min

	Podanie dożylnie roztworu soli fizjologicznej
	Ułożyć pacjenta w pozycji na plecach
	Tlen 5-10 l/min
	Kontrola ciśnienia tętniczego krwi, tętna i saturacji
	Klemastyna (1 mg/ml) 1-2 ml (1-2 mg)
	80 mg metyloprednizolonu dożylnie
	Konieczna hospitalizacja z uwagi na ryzyko opóźnionego wstrząsu anafilaktycznego
Dawki dla dzieci	Adrenalina (1 mg/ml) 0,01 mg/kg m.c. (0,01 ml/kg m.c.) domięśniowo. Jeśli konieczne jest podanie dożylnie to należy rozcieńczyć do stężenia 0,1 mg/ml.
	Klemastyna domięśniowo (1 mg/ml) 0,0125-0,025 mg/kg. m.c.)
	Metyloprednizolonu dożylnie 2 mg/kg m.c.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nasilenia reakcji alergicznych, a nawet do wstrząsu anafilaktycznego. Postępowanie w przypadkach przedawkowania przedstawione jest w punkcie 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

- Testy do diagnostyki chorób alergicznych, kod ATC: V04CL
- Immunoterapia, kod ATC: V01AA07

Ten produkt leczniczy służy do diagnostyki (testy skórne) i immunoterapii swoistej (odczulanie) chorób alergicznych zależnych od swoistych immunoglobulin klasy E (IgE), stanowiących odpowiedź na jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły).

Mechanizm działania obejmuje:

- Modulację funkcji limfocytów T (przesunięcie dominacji z Th2 na Th1)
- Tworzenie przeciwciał IgG
- Zmniejszenie reaktywności komórek wyzwalaających mediatory.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie ma szczegółowych danych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane oparte na wynikach konwencjonalnych badań nad bezpieczeństwem farmakologicznym nie wykazują istnienia ryzyka związanego ze stosowaniem produktu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zestaw do leczenia początkowego i podtrzymującego

Proszek:

Albumina ludzka

Mannitol

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek

Fenol

Albumina ludzka

Woda do wstrzykiwań

Rozcieńczalnik:

Sodu chlorek

Fenol

Albumina ludzka

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Proszek 3 lata

Rozpuszczalnik 3 lata

Okres ważności po rekonstytucji:

stężenie 100 VU/ml 6 miesięcy

Okres ważności po rozcieńczeniu roztworu o stężeniach:

10 VU/ml 6 miesięcy

1 VU/ml 6 miesięcy

0,1 VU/ml 6 miesięcy

<0,1 VU/ml 1 dzień

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Roztworów, które uległy zamrożeniu nie wolno stosować!

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zestaw do leczenia początkowego i podtrzymującego:

6 fiolek z proszkiem po 120 VU liofilizowanego jadu owada i 6 fiolek z rozpuszczalnikiem po 1,2 ml.

Proszek i rozpuszczalnik - fiołki ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym silikonem w tekturowym pudełku.

Zestaw do sporządzania rozcieńczeń:

10 fiolek z rozcieńczalnikiem po 4,5 ml.

Fiołki ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym silikonem w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.

Sporządzanie gotowego do użycia roztworu do testów skórnych, ambulatoryjnego leczenia początkowego lub immunoterapii przyspieszonej w warunkach szpitalnych.

Rozpuszczanie proszku:

Przed użyciem liofilizowany jad należy rozpuścić za pomocą załączonego rozpuszczalnika (1,2 ml).

Jałową strzykawką z igłą pobrać 1,2 ml rozpuszczalnika i wstrzyknąć do fiołki z liofilizowanym jadem, *silnym, jednolitym strumieniem!*

Podczas rekonstytucji należy poruszać fiołką z jadem lekko kołysząc, w celu zapewnienia całkowitego rozpuszczenia. *Nie wstrząsać! Należy upewnić się, że nastąpiło całkowite rozpuszczenie liofilizatu!*

Po rekonstytucji uzyskuje się roztwór o stężeniu 100 VU/ml jadu owada (tzw. „Roztwór podstawowy”).

Na etykiecie umieszczonej na fiołce z liofilizowanym jadem, na której podane są:

- numer serii
- termin ważności

należy wpisać:

- datę rekonstytucji
- datę ważności po rekonstytucji.

Lekarz prowadzący leczenie zobowiązany jest wypełnić wolne rubryki, wpisując odpowiednie informacje.

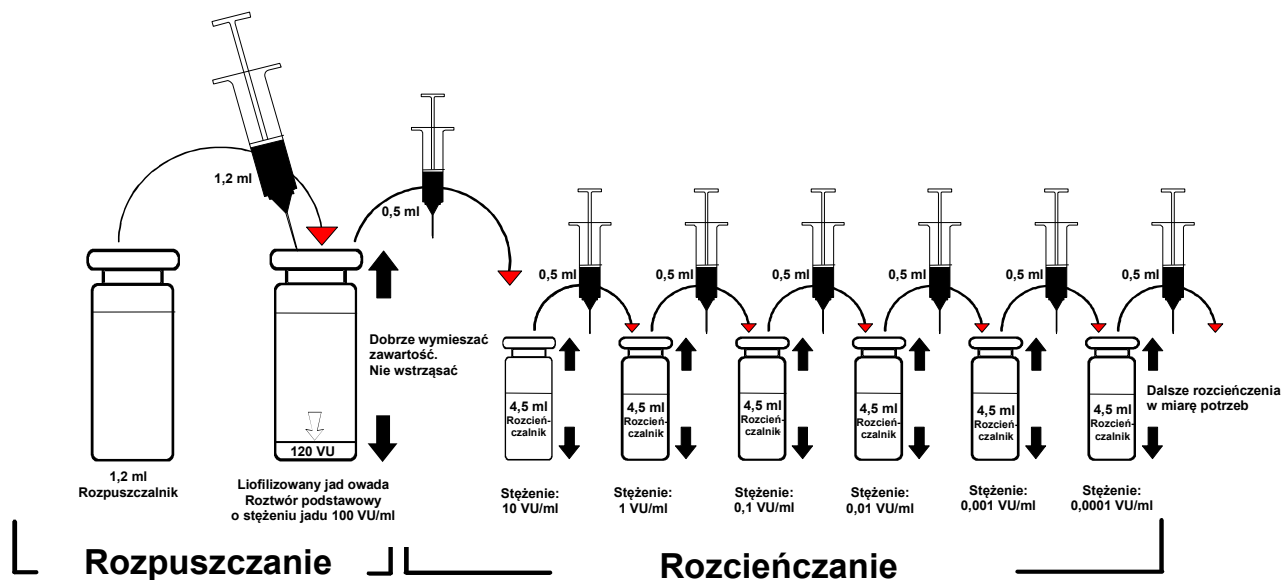
Sporządzanie seryjnych rozcieńczeń

Serię rozcieńczeń stosowanych do testów skórnych i immunoterapii swoistej należy sporządzać z roztworu 100 VU/ml jadu owada za pomocą rozcieńczalnika (zestaw 10 fiolek po 4,5 ml rozcieńczalnika).

Każde opakowanie produktu zawiera zestaw etykiet z wolnymi rubrykami, na których należy wpisać:

- rodzaj jadu (osa lub pszczoła)
- stężenie roztworu jadu po rozcieńczeniu (VU/ml)
- datę sporządzenia roztworu po rozcieńczeniu
- datę ważności roztworu po rozcieńczeniu.

W celu uniknięcia pomyłki, bezpośrednio po sporządzeniu roztworu po rozcieńczeniu należy wypełnić wolne rubryki i nakleić etykiety na fiolki. Data ważności roztworu po rozcieńczeniu nie może przekroczyć okresu ważności roztworu otrzymanego po rekonstytucji liofilizowanego jadu owada.



Ryc. 1. Sporządzanie roztworu gotowego do użycia. Rekonstytucja liofilizowanego jadu owada i sporządzanie seryjnych rozcieńczeń do przeprowadzania testów skórnych, ambulatoryjnego leczenia podtrzymującego i immunoterapii przyspieszonej w warunkach szpitalnych.

Rozcieńczenia seryjne uzyskuje się w następujący sposób:

Z fiolki z roztworem podstawowym o stężeniu jadu 100 VU/ml należy pobrać jałową strzykawką z igłą 0,5 ml tego roztworu i dodać do fiolki z rozpuszczalnikami zawierającej 4,5 ml rozcieńczalnika.

Uzyskuje się roztwór jadu o stężeniu: 10 VU/ml.

Z fiolki zawierającej roztwór jadu o stężeniu 10 VU/ml pobrać strzykawką z igłą 0,5 ml roztworu i przenieść do fiolki zawierającej 4,5 ml rozcieńczalnika.

Uzyskuje się roztwór jadu o stężeniu: 1 VU/ml.

Z tej fiolki pobrać strzykawką 0,5 ml roztworu i przenieść do następnej fiolki zawierającej 4,5 ml rozcieńczalnika.

Uzyskuje się roztwór jadu o stężeniu: 0,1 VU/ml.

Rozcieńczanie produktu należy kontynuować w ten sposób aż do uzyskania stężenia jadu 0,0001 VU/ml lub, w razie potrzeby, jeszcze mniejszych stężeń.

Sporządzanie roztworu jadu stosowanego do leczenia podtrzymującego

Rozpuszczanie proszku

Każda fiolka w zestawie zawiera 1,2 ml rozpuszczalnika.

Jałową strzykawką z igłą pobrać 1,2 ml rozpuszczalnika i wstrzyknąć do fiolki z liofilizowanym jadem, *silnym, jednolitym strumieniem!*

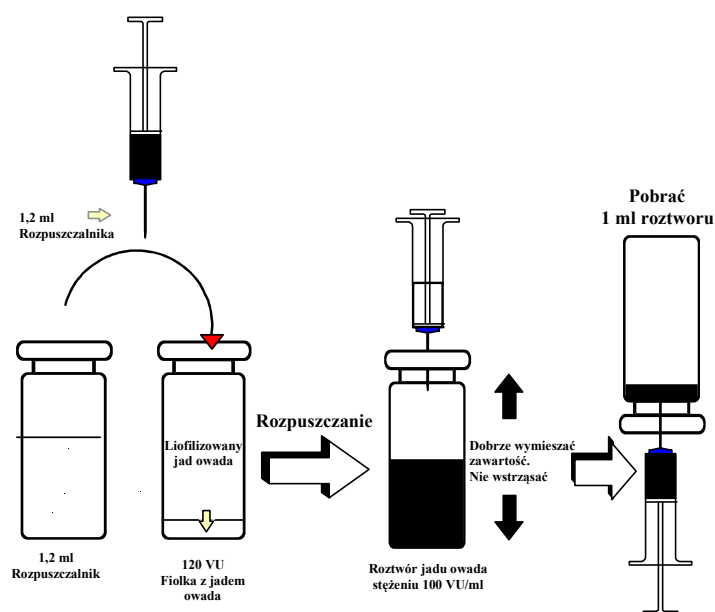
Poruszać lekko fiolką z jadem w celu całkowitego rozpuszczenia liofilizatu. *Nie wstrząsać! Należy upewnić się, że nastąpiło całkowite rozpuszczenie liofilizatu!* Po rekonstytucji uzyskuje się roztwór jadu owada 100 VU/ml (objętość 1,2 ml). Roztwór powinien być sporządzany tuż przed użyciem.

Na etykiecie fiolki z liofilizowanym jadem, na której podany jest:

- numer serii
- termin ważności

należy wpisać:

- datę rekonstytucji
- datę ważności po rekonstytucji



Ryc. 2. Przygotowanie roztworu gotowego do użycia

Rekonstytucja liofilizowanego jadu owadów i przygotowywanie roztworu do leczenia podtrzymującego.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hal Allergy B.V.
J.H. Oortweg 15, 2333 CH Leiden
P.O. Box 1204, 2302 BE Leiden, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 9702

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.12.2002 r.
Data ostatniego przedłużenia ważności pozwolenia: 13.02.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU