

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novo-Helisen Depot
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego

Zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego.

Skład produktu jest dobierany indywidualnie w zależności od spektrum uczulenia pacjenta, zgodnie z załączoną listą. Nazwy poszczególnych alergenów i ich udział procentowy są podane na opakowaniu.

Standaryzacja jest prowadzona w TU (jednostkach terapeutycznych) lub PNU (jednostkach azotu białkowego).

Stężenie 1 zawiera 50 TU/mL lub 7,5 PNU/mL

Stężenie 2 zawiera 500 TU/mL lub 75 PNU/mL

Stężenie 3 zawiera 5000 TU/mL lub 750 PNU/mL

Stężenie 2 produktu alergenowego jest rozcieńczeniem stężenia 3 w stosunku 1:10, stężenie 1 jest rozcieńczeniem stężenia 2 w stosunku 1:10.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: glinu wodorotlenek ($\cong 0,003$ mg/mL Al^{3+} w stężeniu 1/ $0,03$ mg/mL Al^{3+} w stężeniu 2/ $0,3$ mg/mL Al^{3+} w stężeniu 3) (adsorbent), fenol 4 mg/mL (środek konserwujący).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy po wstrząśnięciu wykazuje wyraźne **zmętnienie**.

W zależności od materiału wyjściowego i stężenia produkty są różnorodnie i niekiedy intensywnie zabarwione.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczulania (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywoływane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta.

Novo-Helisen Depot jest stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 5 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy do podskórnej immunoterapii alergenowej powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy, pielęgniarki i personel medyczny posiadający przeszkolenie lub doświadczenie w leczeniu alergii.

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji miejscowych lub ogólnoustrojowych bądź anafilaksji w trakcie leczenia produktem Novo-Helisen Depot, lekarz prowadzący musi dysponować zestawem przeciwwstrząsowym i musi mieć odpowiednie doświadczenie w leczeniu reakcji anafilaktycznych. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego pacjenci muszą być monitorowani przez lekarza przez 24 godziny. Należy wziąć pod uwagę krajowe i międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia anafilaksji.

Dawkowanie

Dawkowanie musi być dobrane indywidualnie; zalecenia dawkowania podane w schematach dawkowania mogą służyć jedynie jako wytyczne. Dawkowanie musi być dostosowane do indywidualnego przebiegu terapii.

Indywidualny stopień wrażliwości pacjenta jest określany w oparciu o wnikliwy wywiad i diagnostykę (wynik reakcji testowej).

Należy pamiętać o konieczności **regularnego zwiększania dawki**. Dawkę można zwiększyć tylko w przypadku dobrej tolerancji ostatnio podanej dawki. W przeciwnym razie należy utrzymać lub zmniejszyć ostatnio stosowaną dawkę.

W przypadku wystąpienia reakcji miejscowej lub uogólnionej po podaniu produktu leczniczego proponuje się postępowanie według następujących schematów:

- **Nasilona reakcja miejscowa:** powtórzyć ostatnią dobrze tolerowaną dawkę lub zredukować ostatnią dawkę o 1 stopień.
- **Łagodna reakcja uogólniona:** zmniejszyć ostatnią dawkę o jeden stopień.
- **Umiarkowana reakcja uogólniona:** zmniejszyć ostatnią dawkę o 2 stopnie lub w razie potrzeby ponownie rozpocząć leczenie stężeniem 1 według standardowego schematu zwiększania dawki (patrz Tabela 1) lub według schematu zwiększania dawki dla pacjentów wysoce wrażliwych (patrz Tabela 2).
- **Ciężka reakcja uogólniona:** ponownie rozpocząć leczenie stężeniem 1 według standardowego schematu zwiększania dawki (patrz Tabela 1) lub według schematu zwiększania dawki dla pacjentów wysoce wrażliwych (patrz Tabela 2).

Decyzja o kontynuowaniu leczenia musi być podjęta na podstawie przebiegu i ciężkości reakcji alergicznych!

Terapia produktem leczniczym Novo-Helisen Depot obejmuje dwa etapy: leczenie początkowe oraz leczenie podtrzymujące.

Leczenie początkowe (zwiększanie dawki)

Leczenie rozpoczyna się w okresie o możliwie najmniejszym nasileniu objawów.

Leczenie początkowe można prowadzić według jednego z trzech schematów zwiększania dawki:

- Standardowy schemat zwiększania dawki (14 iniekcji) (Tabela 1),
- Schemat zwiększania dawki dla wysoce wrażliwych pacjentów (23 iniekcje) (Tabela 2),
- Schemat zwiększania dawki jednym stężeniem (6 iniekcji) (Tabela 3) (**Dotyczy tylko mieszaniny alergenów: 708 *Dermatophagoides farinae* 50 % + 725 *Dermatophagoides pteronyssinus* 50 %**).

Tabela 1 Standardowy schemat zwiększania dawki

Stężenie	Dawka
----------	-------

	mL
1 Zielona etykieta	0,1
	0,2
	0,4
	0,8
2 Pomarańczowa etykieta	0,1
	0,2
	0,4
	0,8
3 Czerwona etykieta	0,1
	0,2
	0,4
	0,6
	0,8
	1,0

Tabela 2 Schemat zwiększania dawki dla wysoce wrażliwych pacjentów

Stężenie	Dawka mL
1 Zielona etykieta	0,05
	0,1
	0,2
	0,4
	0,6
	0,8
2 Pomarańczowa etykieta	0,05
	0,1
	0,2
	0,4
	0,6
	0,8
3 Czerwona etykieta	0,05
	0,1
	0,2
	0,3
	0,4
	0,5
	0,6
	0,7
	0,8
	0,9
	1,0

Zwiększanie dawki, szczególnie u wysoce wrażliwych pacjentów, musi być dokonywane stopniowo aż do osiągnięcia indywidualnej granicy tolerancji. Stanowi ona indywidualną dawkę maksymalną, której nie wolno przekraczać.

Dawka maksymalna wynosi 1,0 mL stężenia 3. Indywidualna dawka maksymalna dla danego pacjenta może być mniejsza.

Tabela 3 Schemat zwiększania dawki jednym stężeniem

Stężenie	Dawka mL
3 Czerwona etykieta	0,05
	0,1
	0,2
	0,4
	0,6
	1,0

Schemat zwiększania dawki jednym stężeniem może być stosowany wyłącznie dla produktu Novo-Helisen Depot o składzie: 708 *Dermatophagoides farinae* 50% + 725 *Dermatophagoides pteronyssinus* 50%.

Wykazano, że zwiększanie dawki jednym stężeniem wiąże się z nieco większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto działania niepożądane występują wcześniej w przypadku zwiększania dawki jednym stężeniem niż w przypadku stosowania standardowego schematu zwiększania dawki. Dlatego powinno być ono wykonywane wyłącznie przez lekarzy, pielęgniarki i personel medyczny szczególnie doświadczonych w leczeniu alergii (patrz punkt 4.4).

W trakcie zwiększania dawki iniekcje są podawane w odstępach od 7 do 14 dni. W razie wydłużenia zaleczonego odstępu pomiędzy dawkami leczenie należy kontynuować według następującego schematu (Tabela 4):

Tabela 4 Modyfikacja dawki w przypadku wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami podczas leczenia początkowego

Odstęp od ostatniej iniekcji	Modyfikacja dawki
>2 tygodni	Redukcja o jedną dawkę w stosowanym schemacie dawkowania
>4 tygodni	Rozpocząć leczenie początkowe od najniższej dawki z odpowiedniego schematu dawkowania

Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące można prowadzić w sposób ciągły (całoroczny).

Pierwszą dawkę leczenia podtrzymującego podaje się 14 dni po osiągnięciu indywidualnej dawki maksymalnej (zwykle 1,0 mL stężenia 3) podczas leczenia początkowego, następnie odstęp pomiędzy iniekcjami wydłuża się stopniowo do 4 do 6 tygodni.

Jeśli odstęp pomiędzy dawkami podtrzymującymi zostanie wydłużony, leczenie należy kontynuować według następującego schematu (Tabela 5):

Tabela 5 Modyfikacja dawki w razie wydłużenia odstępu podczas leczenia podtrzymującego

Odstęp od ostatniej iniekcji	Modyfikacja dawki
>6 do 8 tygodni	Redukcja o 1 dawkę według odpowiedniego schematu dawkowania Następnie stopniowe zwiększanie do indywidualnej dawki maksymalnej według schematu w odstępie 7 - 14 dni.
>8 tygodni	5 % ostatnio tolerowanej dawki Następnie stopniowe zwiększanie do indywidualnej dawki maksymalnej według schematu w odstępie 7 - 14 dni.
52 tygodnie	Rozpocząć zwiększanie dawki od najniższej według odpowiedniego schematu dawkowania

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 5 lat nie są zazwyczaj odpowiednimi kandydatami do immunoterapii ze względu na większe niż u dorosłych prawdopodobieństwo problemów ze współpracą i akceptacją leczenia w tej grupie wiekowej. U dzieci w wieku powyżej 5 lat oraz u młodzieży dane kliniczne odnośnie skuteczności są ograniczone i niewystarczające do jej potwierdzenia, natomiast dane o bezpieczeństwie nie wskazują na wyższe ryzyko niż u dorosłych.

U dzieci i młodzieży stosuje się ten sam schemat leczenia początkowego i podtrzymującego, jak u osób dorosłych.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Należy bezwzględnie unikać wstrzyknięcia donaczyniowego (aspirować!).

Iniekcję podskórną należy wykonać po stronie prostowników ramienia, mniej więcej o szerokość dłoni (pacjenta) ponad łokciem.

Po każdej iniekcji pacjent musi **być obserwowany przez co najmniej 30 minut**, po czym jego stan powinien być oceniony przez lekarza. W indywidualnych przypadkach można wydłużyć czas obserwacji.

Działania niepożądane mogą wystąpić także po okresie obserwacji.

Należy poinstruować pacjenta, by skontaktował się z lekarzem prowadzącym terapię lub z jego personelem medycznym w razie objawów niepożądanych, nawet po okresie obserwacji.

Dawki 0,5-1 mL mogą być podzielone i podawane w obydwie ramiona w celu uzyskania lepszej tolerancji.

W przypadku prowadzenia w jednym dniu **terapii równoległej** dwoma produktami do immunoterapii alergenowej należy zachować **co najmniej 30-minutowy odstęp** pomiędzy iniekcjami. Drugą iniekcję można wykonać dopiero po stwierdzeniu, że pierwsza iniekcja nie wywołała reakcji niepożądanej.

Terapię równoległą należy prowadzić wyłącznie według **standardowego schematu zwiększania dawki** (Tabela 1) lub **schematu zwiększania dawki dla pacjentów wysoce wrażliwych** (Tabela 2).

W celu uniknięcia skutku kumulacji zaleca się zachowanie 2-3-dniowego odstępu pomiędzy dwoma iniekcjami. Ponadto, zaleca się podanie każdego wyciągu alergenowego w oddzielne ramię.

Wynik leczenia zależy m.in. od osiągnięcia indywidualnej dawki maksymalnej, która nie może być przekroczona (patrz dawkowanie).

Podczas kontynuacji leczenia z **nowego opakowania o nowym numerze serii, zmniejszenie dawki nie jest konieczne**.

Jeśli skład alergenów zostanie zmieniony, należy ponownie rozpocząć terapię od najniższego stężenia. Dotyczy to także przypadku wcześniejszego prowadzenia immunoterapii swoistej za pomocą innego produktu (także doustnego lub podjęzykowego).

Zalecany czas trwania leczenia wynosi na ogół 3 lata.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1,
- niekontrolowana astma, tj. $FEV_1 < 70\%$ wartości należnej,
- nieodwracalne zmiany narządu, w którym zachodzi reakcja alergiczna (np. rozedma płuc, rozstrzenie oskrzeli),

- choroby zapalne/związane z gorączkowaniem, schorzenia ciężkie ostre lub przewlekłe (np. również nowotwory złośliwe, aktywna gruźlica),
- istotna klinicznie niewydolność serca/krążenia – przy schorzeniach sercowo-naczyniowych zwiększone ryzyko działań niepożądanych po podaniu adrenaliny,
- choroby układu immunologicznego (np. ciężkie układowe choroby autoimmunologiczne, choroby spowodowane kompleksami immunologicznymi, zaburzenia odporności, stwardnienie rozsiane),
- ciężkie zaburzenia psychiczne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie wystąpienia działań niepożądanych podczas wstrzyknięcia, należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu.

Produkty do immunoterapii alergenowej (odczulania) powinny być przepisywane i stosowane wyłącznie przez lekarzy, pielęgniarki i personel medyczny posiadający przeszkolenie lub doświadczenie w leczeniu alergii. Podczas stosowania schematu zwiększania dawki jednym stężeniem można spodziewać się częstszych objawów niepożądanych w trakcie leczenia początkowego w porównaniu do schematu standardowego (patrz punkt 4.8). Terapię według schematu zwiększania dawki jednym stężeniem powinni prowadzić wyłącznie lekarze, pielęgniarki i personel medyczny szczególnie doświadczeni w zakresie alergologii.

W dniu iniekcji pacjent nie może mieć ostrych objawów chorobowych (takich jak objawy alergiczne, np. alergicznego nieżytu nosa, spojówek, przeziębienia), a w szczególności dolegliwości astmatycznych.

Przed każdą iniekcją należy zachęcić pacjentów by informowali lekarza o wszelkich zmianach stanu zdrowia, takich jak choroby infekcyjne lub ciąża oraz czy ostatnio podana dawka była dobrze tolerowana. W przypadku astmatyków należy w razie potrzeby ocenić czynność płuc (np. przez pomiar szczytowego przepływu wydechowego).

Szczególna ostrożność jest zalecana

- u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (patrz również punkt 4.5),
- u pacjentów leczonych beta-blokerami (miejscowymi, systemowymi, patrz również punkt 4.5),
- w ciąży (patrz punkt 4.6).

W związku z tym, że do leczenia ciężkich reakcji alergicznych zalecana jest **adrenalina**, konieczne jest uwzględnienie przeciwwskazań do stosowania adrenaliny.

W dniu iniekcji należy **unikać forsownych zajęć** (wysiłku fizycznego, spożywania alkoholu, sauny, gorącego prysznica itd.), ponieważ mogą one nasilić reakcje alergiczne.

W przypadku potrzeby planowego podania szczepienia należy zachować co najmniej tygodniowy odstęp pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem wyciągu alergenowego a terminem szczepienia. Szczepienie należy więc przeprowadzać podczas leczenia podtrzymującego, pomiędzy wstrzyknięciami szczepionki alergenowej podawanymi w odstępie 4 tygodni. Szczepienie ze wskazań życiowych (np. przeciwko tężcowi po skaleczeniu) można podać niezależnie od fazy immunoterapii alergenowej. Odczulanie kontynuuje się 2 tygodnie po szczepieniu ostatnio podaną dawką.

Produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) w 1 mL maksymalnej dawki (stężenie 3), jest więc „wolny od sodu”.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Równoczesne leczenie lekami przeciwalergicznymi o działaniu objawowym (np. lekami przeciwhistaminowymi, kortykosteroidami czy stabilizatorami komórek tucznych) i lekami o dodatkowym działaniu przeciwhistaminowym (np. niektóre leki uspokajające, przeciwwymiotne lub zobojętniające kwas żołądkowy) może wpływać na stopień tolerancji alergenów przez pacjenta nawet po ich odstawieniu. Dlatego po odstawieniu tych leków może zaistnieć konieczność zmniejszenia wcześniej osiągniętej dawki produktu Novo-Helisen Depot w celu uniknięcia zamaskowanych wcześniej reakcji alergicznych.

Leczenie beta-blokerami, w tym w postaci kropli do oczu, oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny może wzmocnić wazodylatacyjne działanie uwalnianej histaminy, jak również osłabić skuteczność adrenaliny podanej w leczeniu reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

W **trakcie leczenia** produktem Novo-Helisen Depot należy w miarę możliwości unikać alergenów wywołujących dolegliwości oraz alergenów reagujących krzyżowo.

W dniu wstrzyknięcia należy unikać spożywania alkoholu, patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego u kobiet w ciąży. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Novo-Helisen Depot podczas ciąży.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących wydzielania wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Novo-Helisen Depot, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Brak wystarczających danych dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Novo Helisen Depot nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Nawet jeżeli dokładnie przestrzega się odstępów pomiędzy iniekcjami i indywidualnego zwiększania dawki, należy się liczyć z możliwością wystąpienia nasilonych objawów miejscowych w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie, świąd, obrzęk) i (lub) reakcji systemowych (np. duszność, uogólniony świąd, rumień). Niekiedy mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne.

Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą wystąpić od kilku sekund do kilku minut po iniekcji, nawet przed rozwinieniem się reakcji miejscowej w miejscu wstrzyknięcia.

Do typowych objawów reakcji anafilaktycznych należą swędzenie oraz uczucie gorąca na języku i pod nim i w gardle, duszność, świąd i uczucie pieczenia na dłoniach i (lub) podszewkach stóp, uogólniona pokrzywka, świąd, spadek ciśnienia tętniczego, zawroty głowy, złe samopoczucie.

Działania niepożądane mogą też wystąpić kilka godzin po wstrzyknięciu produktu Novo-Helisen Depot.

Standardowy schemat zwiększania dawki

Tabela 6 zawiera przegląd działań niepożądanych po podaniu produktu Novo-Helisen Depot zawierającego roztocza kurzu domowego w 4 badaniach klinicznych z zastosowaniem standardowego schematu zwiększania dawki (14 iniekcji) u 659 pacjentów (276 dorosłych, 126 pacjentów w wieku młodzieńczym i 257 dzieci), sklasyfikowanych według klasyfikacji układów i narządów (SOC) i częstości zgodnie ze Słownikiem Medycznym MedDRA:

Tabela 6 Działania niepożądane dla standardowego schematu zwiększania dawki według SOC oraz częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie spojówek, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Alergiczne zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, świąd oka
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Bladość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Astma, kaszel
	Niezbyt często	Uczucie dławienia, suchość w gardle, duszność, obrzęk krtani, niedrożność nosa, ból jamy ustnej i gardła, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, wyciek z nosa, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Ból brzucha, ból w dole brzucha, świąd warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień, świąd, wysypka, pokrzywka
	Niezbyt często	Zimne poty, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wysypka polekowa, wysypka plamisto-grudkowa, reakcja skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból stawów, ból szyi, ból kręgosłupa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	W miejscu wstrzyknięcia: rumień, nadwrażliwość, stwardnienie, obrzęk, grudka, świąd, wysypka, opuchlizna, pokrzywka; opuchlizna

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	Niezbyt często	W miejscu wstrzyknięcia: plamka, guzek, ból, reakcja w miejscu podania, ciepło; Astenia, dyskomfort w klatce piersiowej, ziarniniak, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy, gorączka; uczucie ciała obcego
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zmniejszona wymuszona objętość wydechowa

Bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$; bardzo rzadko: $< 1/10\,000$; nieznan (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży leczonych produktem Novo-Helisen Depot zawierającym wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego z zastosowaniem standardowego schematu zwiększania dawki jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych. W tych grupach wiekowych nie należy się spodziewać innych działań niepożądanych.

Schemat zwiększania dawki jednym stężeniem

Tabela 7 zawiera przegląd działań niepożądanych po podaniu produktu Novo-Helisen Depot zawierającego roztocza kurzu domowego w 1 badaniu klinicznym z zastosowaniem schematu zwiększania dawki tylko stężeniem 3 (6 iniekcji) u 75 pacjentów (42 dorosłych i 33 pacjentów w wieku młodzieńczym), sklasyfikowanych według klasyfikacji układów i narządów (SOC) i częstości zgodnie ze Słownikiem Medycznym MedDRA:

Tabela 7 Działania niepożądane dla schematu zwiększania dawki jednym stężeniem według SOC i częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia zdolności motorycznych, zatokowy ból głowy, senność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, duszność, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów, ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, świąd, opuchlizna
	Często	W miejscu wstrzyknięcia: stwardnienie, obrzęk, grudka, wysypka, Astenia, zmęczenie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszona wymuszona objętość wydechu

Bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $<1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1\,000$ do $<1/100$; rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$; bardzo rzadko: $<1/10\,000$; nieznany (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

*reakcja anafilaktyczna wystąpiła tylko u 1 z 75 pacjentów leczonych zgodnie ze schematem zwiększania dawki jednym stężeniem w wyżej wymienionym badaniu klinicznym.

Działania niepożądane mogą występować częściej przy stosowaniu schematu zwiększania dawki jednym stężeniem w porównaniu do standardowego schematu zwiększania dawki. Ponadto działania niepożądane w schemacie zwiększania dawki jednym stężeniem mogą wystąpić wcześniej w okresie zwiększania dawki niż w trakcie standardowego schematu zwiększania dawki. Nasilenie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych nie było zwiększone w porównaniu ze standardowym schematem zwiększania dawki.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży leczonych produktem Novo-Helisen Depot zawierającym wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego z zastosowaniem schematu zwiększania dawki jednym stężeniem jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych. W tych grupach wiekowych nie należy się spodziewać innych działań niepożądanych.

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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może wywołać reakcje alergiczne, które mogą prowadzić do wstrząsu anafilaktycznego.

Lekarze, pielęgniarki i personel medyczny prowadzący immunoterapię powinni mieć przygotowany zestaw przeciwwstrząsowy oraz być przeszkoleni w leczeniu reakcji anafilaktycznych. Leczenie należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi krajowymi i międzynarodowymi zaleceniami (patrz punkt 4.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego
Kod ATC: V01AAXX03

Immunoterapia alergenowa jest obecnie jedynym sposobem leczenia przyczynowego schorzeń alergicznych IgE-zależnych.

Podskórnie wstrzyknięty wyciąg alergenowy jest wchłaniany głównie przez komórki skóry prezentujące antygen, komórki dendrytyczne i makrofagi, a następnie prezentowane limfocytom T. Dokładny mechanizm odczulania nie został jeszcze dokładnie poznany. Istnieją jednak dowody wskazujące, że indukcja regulatorowych limfocytów T i (lub) czynnościowe przeorientowanie swoistych alergenowo pomocniczych limfocytów T ma szczególne znaczenie do osiągnięcia tolerancji klinicznej.

W badaniach *in vitro* wykazano właściwości aktywujące komórki T produktu Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides farinae* 100%) i produktu Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* 100%).

Po wieloletnim podawaniu produktu Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego pacjentom z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek, potwierdzono w badaniach klinicznych znaczącą odpowiedź przeciwciał IgG₁, a zwłaszcza IgG₄.

Nienaruszone alergeny lub częściowo rozłożone fragmenty mogą potencjalnie reagować z przeciwciałami IgE, wywołując alergiczne reakcje niepożądane poprzez uaktywnienie komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych (bazofili). Aktywację bazofilów wykazano również w badaniach *in vitro* z produktem Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides farinae* 100%) i produktem Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* 100%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo badano skuteczność wieloletniej podskórnej swoistej immunoterapii alergenowej produktem Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* 100%) u 64 pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa/zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek, u których uczulenie na roztocza kurzu domowego (IgE w surowicy $\geq$ CAP klasa 2) można było potwierdzić w analizie uzyskanych danych. Liczba objawów, która obejmowała objawy oczne, nosowe i płucne oraz stosowanie leków na żądanie, była istotnie ($p=0,0233$) zmniejszona w grupie z produktem Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (33 pacjentów) w porównaniu z grupą placebo (31 pacjentów) po 2 latach. W trakcie kontynuacji leczenia produktem Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego w 3. roku nastąpiło dalsze zmniejszenie liczby objawów i leków.

W innym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 3-ramiennym badaniu kontrolowanym placebo, badano skuteczność wieloletniej terapii produktem Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*/*Dermatophagoides farinae* 50%/50%) u 30 pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i astmą alergiczną. Każdy z 10 pacjentów otrzymywał Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego podskórną, doustny preparat roztoczy kurzu domowego lub placebo. Po 1. roku leczenia produktem Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, zarówno liczba objawów zapalenia błony śluzowej nosa ($p=0,03$) i astmy ($p=0,01$), jak i liczba leków stosowanych przy zapaleniu błony śluzowej nosa ($p=0,05$) i astmie ($p=0,05$) uległy znacznemu zmniejszeniu w porównaniu z placebo. Po kontynuacji leczenia metodą otwartej próby w drugim roku, u pacjentów leczonych produktem Novo-Helisen Depot nastąpiło dalsze zmniejszenie liczby punktów w skali objawów zapalenia błony śluzowej nosa i astmy oraz liczby punktów w skali liczby stosowanych leków przy zapaleniu błony śluzowej nosa i astmie w porównaniu z poprzednim rokiem i wartością wyjściową.

Wyniki kilku badań pokazują również, że terapia produktem Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego wywołuje swoistą odpowiedź immunologiczną, ze zwiększoną produkcją swoistych przeciwciał IgG, zwłaszcza IgG₄.

Bezpieczeństwo i tolerancję schematu zwiększania dawki jednym stężeniem produktu Novo-Helisen Depot Wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*/*Dermatophagoides farinae* 50%/50%) wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem młodzieży (12-17 lat) i dorosłych, a także w badaniu zainicjowanym przez badacza u dzieci (5-14 lat). Skuteczność zwiększania dawki jednym stężeniem nie była badana osobno, ale wykryto specyficzną i pożądaną odpowiedź immunologiczną (IgG₄). Leczenie przy użyciu schematu zwiększania dawki jednym stężeniem nie powoduje zmniejszenia dawki skumulowanej, dla której dostępne są kliniczne dowody skuteczności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wyciągi alergenowe są złożonymi mieszkankami substancji wielkocząsteczkowych. Zawarte w nich alergeny są proteinami i glikoproteinami.

Produkt Novo-Helisen Depot jest wyciągiem alergenowym, adsorbowanym na wodorotlenku glinu w celu umożliwienia działania typu depot i spowolnionego uwalniania alergenu.

Novo-Helisen Depot jest wstrzykiwany podskórnym. Substancje czynne są następnie przyswajane przez komórki prezentujące antygeny w skórze, komórki dendrytyczne i makrofagi, a następnie przetwarzane i prezentowane limfocytom typu B i T. Komórki te odgrywają też znaczącą rolę w eliminacji alergenu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po jednokrotnym podaniu i podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa dotyczące podawanego podjęzykowo produktu zawierającego wyciąg alergenowy z *Dermatophagoides farinae* nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glinu wodorotlenek
Sodu chlorek
Sodu wodorowęglan
Fenol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu wynosi 12 miesięcy, ale nie może przekraczać terminu ważności podanego na opakowaniu.

Produkt leczniczy nie powinien wykazywać zauważalnych zmian, jeśli występują straty nie nadaje się do użytku.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać!

Po pierwszym otwarciu przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

4,5 mL lub 9,5 mL zawiesiny w fiolce ze szkła typu I/II z korkiem z chlorobutylokauczuku i aluminiowym wieczkiem.

Wielkości opakowań:

- Opakowanie zawierające 1 fiolkę po 4,5 mL stężenia 1, 1 fiolkę po 4,5 mL stężenia 2, 1 fiolkę po 4,5 mL stężenia 3,
- Opakowanie zawierające 1 fiolkę po 4,5 mL stężenia 3,
- Opakowanie zawierające 2 fiolki po 4,5 mL stężenia 3,
- Opakowanie zawierające 1 fiolkę po 9,5 mL stężenia 3.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem należy starannie wstrząsnąć fiolkę, aby uzyskać jednorodną zawiesinę.

Sposób podawania, patrz punkt 4.2.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Allergopharma GmbH & Co. KG

Hermann-Koerner-Str. 52-54

D-21465 Reinbek

Niemcy

Tel. 040 / 72765-0

Fax 040 / 7227713

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/0011

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 1993 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 stycznia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wykaz wyciągów alergenowych, które mogą wchodzić w skład produktu Novo-Helisen Depot:

Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego:

a) pojedyncze

708 *Dermatophagoides farinae*

725 *Dermatophagoides pteronyssinus*

b) mieszanki

708 *Dermatophagoides farinae* 50% + 725 *Dermatophagoides pteronyssinus* 50%