

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Phostal
injekční suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Jeden mililitr obsahuje extractum allergeni purificatum adsorptum ad calcii phosphas v koncentraci:
0,01, 0,1, 1, 10 IR (standardizované alergen)

nebo

0,01, 0,1, 1, 10 IC (nestandardizované alergen)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Léčivé látky odpovídají alergenovému extraktu s mannitolem sušenému mrazem.

IR (Index reaktivity): Alergenový extrakt má hodnotu 100 IR/ml, jestliže při kožním testu provedeném pomocí Stallerpointu u 30 pokusných osob senzibilizovaných vůči danému alergenu vyvolá vznik pupenu o průměru 7 mm (geometrický průměr). Kožní reaktivita u těchto subjektů se nezávisle ověřuje mírou jejich pozitivní odpovědi na prick test provedený kodeinfosfátem (9%).

IC (Index koncentrace): Alergenový extrakt má index koncentrace rovný 100 IC/ml, jestliže jeho koncentrace odpovídá koncentraci standardizovaného extraktu s hodnotou 100 IR/ml téže skupiny, sloužícího jako referenční standard.

Pro skupiny, které nemají standardizovaný referenční extrakt, hodnota 100 IC/ml odpovídá ředění ověřenému klinickou praxí.

PYLY

Individuální alergenové extrakty

Plevely

Extrakty v IR/ml

Ambrosie peřenolistá (*Ambrosia elatior*), Pelyněk černobýl (*Artemisia vulgaris*)

Traviny/Obilniny

Extrakty v IR/ml

Bojínek luční (*Phleum pratense*), Jílek vytrvalý (*Lolium perenne*), Lipnice luční (*Poa pratensis*), Srha laločnatá (*Dactylis glomerata*), Tomka vonná (*Anthoxanthum odoratum*), Žito seté (*Secale cereale*)

Dřeviny

Extrakty v IR/ml

Bříza bělokorá (*Betula alba*), Habr obecný (*Carpinus betulus*), Líska obecná (*Coryllus avelana*), Olše lepkavá (*Alnus glutinosa*)

Extrakty v IC/ml

Buk lesní (*Fagus sylvatica*), Dub letní (*Quercus robur*)

Směs alergenových extraktů

Traviny/Obilniny

Extrakty v IR/ml

5 trav (srha, lipnice, jilek, tomka, bojínek)

Dřeviny

Extrakty v IR/ml

Břízovité (olše, bříza, líska, habr)

ROZTOČI

Individuální alergenové extrakty

Extrakty v IR/ml

Dermatophagoides pteronyssinus, *Dermatophagoides farinae*

Směsi alergenů

Extrakty v IR/ml

Domácí roztoči:

Dermatophagoides pteronyssinus, *Dermatophagoides farinae*

PLÍSNĚ

Individuální alergenové extrakty

Extrakty v IC/ml

Alternaria alternata

ALERGENY ŽIVOČIŠNÉHO PŮVODU

Individuální alergenové extrakty

Extrakty v IR/ml

Kočka

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

Popis přípravku: homogenní suspenze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Alergie 1. typu podle Gellovy a Coombsovy klasifikace manifestující se především rinitidou, konjunktivitidou, astmatem (mírné až střední závažnosti), sezónní nebo celoroční povahy.

Alergenová imunoterapie předchází vzniku klinických projevů alergické reakce, navozené kontaktem senzibilizovaného organismu s alergenem.

Alergenová imunoterapie je indikována dětem od 5 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Alergenovou terapii je třeba v případě potřeby zvážit u dospělých pacientů, dospívajících i dětí. Léčba je účinná především při časném zahájení.

Alergolog může rozhodnout o zahájení léčby už od 3. - 4. roku věku dítěte.

Dávkování přípravku Phostal není závislé na věku, ale musí být vždy individuálně upraveno v závislosti na reaktivitě pacienta.

Léčba se dělí na dvě fáze:

- Iničiální (úvodní) léčbu, ve které je dávka alergenového extraktu postupně zvyšována
- a udržovací léčbu, ve které je užívána konstantní (maximálně tolerovaná) dávka.

1. Iničiální (úvodní) léčba: vzestupné dávky

U sezónních alergií je doporučeno zahájit léčbu 3 – 4 měsíce před nástupem pylové sezóny. Přípravek se aplikuje týdně, pouze hluboko subkutánně, v postupně se zvyšujících dávkách až do maximální tolerované dávky (optimální dávky) dle následujícího schématu:

Den	Injekce	Lahvička	Objem (ml)	Dávka (IR nebo IC)	Frekvence aplikací
0	1	0,01 IR/ml	0,1	0,001	1 injekce týdně
7	2	0,01 IC/ml	0,2	0,002	
14	3	(šedý uzávěr)	0,4	0,004	
21	4		0,8	0,008	
28	5	0,1 IR/ml	0,1	0,01	1 injekce týdně
35	6	0,1 IC/ml	0,2	0,02	
42	7	(žlutý uzávěr)	0,4	0,04	
49	8		0,8	0,08	
56	9	1 IR/ml	0,1	0,1	1 injekce týdně
63	10	1 IC/ml	0,2	0,2	
70	11	(zelený uzávěr)	0,4	0,4	
77	12		0,8	0,8	
84	13		0,1	1	1 injekce týdně
91	14	10 IR/ml	0,2	2	
98	15	10 IC/ml	0,4	4	
105	16	(modrý uzávěr)	0,6	6	
112	17		0,8	8	

Uvedený léčebný plán je pouze orientační a má být modifikován na základě klinického stavu pacienta, jeho reaktivity, použitého typu alergenu a výskytu nežádoucích účinků.

2. Udržovací léčba: podávání konstantní, nejvyšší snášené dávky

Maximální tolerovaná dávka je podávána pravidelně ve 14denních intervalech po dobu prvních 3 až 6 měsíců, dále jedenkrát měsíčně. Interval mezi dvěma injekcemi nesmí přesáhnout 6 týdnů. V případě delšího intervalu musí být dávka příslušně snížena.

U všech alergenů je doporučeno snížit dávku na polovinu při výměně lahvičky. U pylových alergenů je během pylové sezóny doporučeno snížit dávku dle reaktivity pacienta, obvykle na polovinu dávky.

Způsob podání přípravku

Před každou injekcí:

- zkontrolujte datum expirace;
- zkontrolujte, zda přípravek odpovídá předpisu (složení přípravku, jméno pacienta, předpis koncentrací alergenu) ;
- obsah lahvičky před použitím dobře protřepejte;
- dodržujte zásady asepse;
- použijte jednorázovou 1ml tuberkulinovou stříkačku značenou 1/100;
- aplikujte přesně předepsanou dávku.

Před aplikací je nutné provést aspiraci. Injikovat pomalu.

Pacient musí zůstat pod lékařským dohledem 30 minut po každé injekci. Po zbytek dne se nedoporučuje velká tělesná námaha a konzumace alkoholu.

Doba léčby

Je doporučeno udržovat léčbu po celý rok.

Obecně doporučovaným pravidlem je pokračování v alergenové imunoterapii po dobu 3–5 let.

Pokud se neprojeví významné zlepšení příznaků, léčba má být přehodnocena po 1 roce (u celoroční alergie) nebo po první pylové sezóně (u sezónní alergie).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Onemocnění z imunitního deficitu nebo aktivní formy autoimunitní poruchy,
- Maligní onemocnění,
- Nekontrolované nebo závažné astma ($FEV_1 < 70\%$ náležité hodnoty).
- Zahájení imunoterapie v těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby mají být v případě nutnosti příznaky alergie stabilizovány vhodnou symptomatickou léčbou. Tato léčba může pokračovat i během léčby přípravkem Phostal, ale je nutné přehodnotit její vhodnost a dávkování.

Opatrnosti je třeba při předepisování alergenové imunoterapie pacientům s autoimunitním onemocněním, včetně pacientů s autoimunitním onemocněním v remisi a pacientů užívajících imunosupresiva.

Jelikož se při léčbě mohou vyskytnout systémové alergické reakce (které, pokud jsou silné, mohou být život ohrožující), aplikace musí být prováděna za přítomnosti nebo přímo lékařem se zkušenostmi s alergenovou imunoterapií a v podmínkách umožňujících okamžitou lékařskou pomoc v případě potřeby (včetně adrenalinu).

Alergenová imunoterapie u pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a inhibitory monoaminoxidázy (MAO) musí být pečlivě zvážena (viz bod 4.5).

Pacienti užívající beta-adrenergní blokátory nemusejí odpovídat na běžné dávky adrenalinu používané k léčbě závažných systémových reakcí, včetně anafylaxe. Beta-adrenergní blokátory antagonizují kardiostimulační a bronchodilatační účinky adrenalinu.

Beta-adrenergní blokátory mají být v takových případech nahrazeny alternativní léčbou. Pokud je předpokládána potřeba beta-adrenergních blokátorů a není k dispozici žádná účinná alternativní léčba, je potřeba pečlivě zvážit zahájení léčby na základě individuálního rizika/benefitu léčby.

Pokud se po aplikaci přípravku vyskytnou příznaky jako intenzivní svědění na dlaních a chodidlech, kopřivka, otoky v ústech, otok hltanu způsobující potíže při polykání, dýchání nebo mluvení, nauzea, zvracení, musí být okamžitě konzultován lékař a léčba musí být ukončena.

Aplikaci alergenů je nutno přerušit v průběhu horečnatého onemocnění, v případě akutní ataky bronchiálního astmatu potvrzeného klinickým vyšetřením a/nebo vyšetřením max. výdechové rychlosti. Znovuzavedení léčby je možné po zlepšení pacientova stavu a na základě konzultace s lékařem se zkušenostmi s alergenovou imunoterapií.

Pokračování v léčbě má být zváženo v případě zánětlivého onemocnění.

Pro správné provádění alergenové imunoterapie je absolutně nutné se vyhnout možným chybám:

- chybnému výběru lahvičky;- chybám v dávkování;
- nahodilé intravaskulární aplikaci;
- nedodržení intervalů mezi jednotlivými injekcemi;
- nevhodnému odhadu pacientova klinického stavu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné interakční studie nebyly provedeny.

V klinických studiích s přípravkem Phostal nebyly žádné interakce zaznamenány.

Při závažných alergických reakcích může být nutné použití adrenalinu. Riziko nežádoucích účinků adrenalinu může u pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a inhibitory monoaminoxidázy (MAO) být zvýšeno, s možnými fatálními následky. Před zahájením léčby je toto riziko nutné brát do úvahy.

Klinické zkušenosti se současnou vakcinací při léčbě přípravkem Phostal nejsou dostupné. Interval mezi podáním dílčí dávky alergenového extraktu a očkováním nesmí být kratší než jeden týden.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o používání přípravku Phostal u těhotných žen nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly provedeny.

Riziko systémové reakce nemůže být vyloučeno, a to během iniciální i udržovací fáze.

V žádném případě nesmí být alergenová imunoterapie zahájena v těhotenství (viz bod 4.3).

Pro pokračování léčby v těhotenství je nutné důkladné lékařské posouzení její potřeby.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Phostal vylučuje do mateřského mléka.

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech zkoumající vylučování přípravku Phostal do mléka.

Riziko u novorozence/kojence nemůže být vyloučeno.

Na základě posouzení prospěšnosti léčby pro matku a prospěšnosti kojení pro dítě musí být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo léčbu přípravkem Phostal.

Fertilita

S extrakty sušenými mrazem obsaženými v přípravku Phostal nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Phostal nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Při léčbě přípravkem Phostal jsou pacienti vystaveni alergenům, které mohou vyvolat reakci v místě aplikace a/nebo systémovou alergickou reakci.

Lokální reakce (2 - 3 cm v průměru) s erytémem, otokem a svěděním jsou relativně časté a nemají dopad na změnu terapeutického schématu. Přesto mají být považovány za varující příznak vyžadující obezřetnost.

Tak jako u každé alergenové imunoterapie byly hlášeny závažné anafylaktické reakce (např. akutní nástup onemocnění s postižením kůže, sliznic nebo jejich kombinace, respirační tíseň, přetrvávající trávicí problémy jako bolest břicha a průjem, pokles krevního tlaku a/nebo související příznaky). Mohou se vyskytnout případy anafylaktického šoku s náhlým oběhovým kolapsem vyžadujícím rychlé podání adrenalinu. Informujte pacienta o možných souvisejících známkách a příznacích a poučte jej o nutnosti okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a přerušit léčbu při jejich výskytu. Léčbu lze znovu zahájit pouze podle pokynů lékaře.

Snášenlivost se může u pacienta lišit v závislosti na jeho stavu a prostředí.

Předchozí léčba antialergiky (např. antihistaminiky) může snížit výskyt a závažnost nežádoucích účinků. Současná léčba antialergiky (např. antihistaminiky) může být použita ke zlepšení snášenlivosti alergenové imunoterapie.

Při závažných lokálních reakcích (≥ 5 cm v průměru) je třeba podat perorální antihistaminikum, je doporučena prodloužená kontrola pacienta a přehodnocení léčebného plánu.

Mohou se vyskytnout případy opožděné reakce obdobné sérové nemoci, zahrnující artralгии, myalgii, kopřivku, nauzeu, adenopatii a horečku. Informujte pacienta o možných souvisejících známkách a příznacích a poučte jej o nutnosti přerušit léčbu při jejich výskytu.

Následující tabulka nežádoucích účinků vychází z dat hlášených v klinických studiích a spontánně hlášených po uvedení na trh s následující frekvencí výskytu: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
---------------------------------	------------------	-------------------------

Poruchy imunitního systému	časté	anafylaktická reakce
	vzácné	anafylaktický šok
	velmi vzácné	syndrom sérové nemoci
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
	méně časté	závratě, parestezie
Poruchy oka	časté	konjunktivitida
	méně časté	podráždění oka, oční otok, svědění oka, zčervenání oka
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté	bolest ucha
Srdeční poruchy	méně časté	palpitace, pokles krevního tlaku
Cévní poruchy	méně časté	návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi časté	rýma
	časté	astma, kašel, bronchospasmus
	méně časté	podráždění krku, edém hrtanu, laryngitida, bolest hltanu a hrtanu, sinusitida, sípání, bronchitida, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	méně časté	otok jazyku, dysfagie, nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	kopřivka, svědění, ekzém, erytém
	méně časté	otok tváře, angioedém (Quinckeho edém), generalizovaný erytém
	velmi vzácné	propuknutí preexistujícího atopického ekzému
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	méně časté	artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	otok, svědění, zánět v místě vpichu
	méně časté	bolest, erytém v místě vpichu, tvorba uzlinek v místě vpichu, vznik granulomu v místě vpichu, periferní edém, astenie, hrudní diskomfort, slabost (astenie), pyrexie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Jestliže je podána vyšší než předepsaná dávka, zvyšuje se riziko nežádoucích účinků a jejich závažnost. V případě předávkování je nutné prodloužit dohled lékaře a zhodnotit stav pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: extrakty alergenů, různé alergen
ATC kód: V01AA20

Přesný mechanismus účinku alergenů během alergenové imunoterapie není dosud zcela objasněn. Léčba alergenovou imunoterapií indukuje změny reakce T lymfocytů, následované zvýšením alergenově specifických IgG4 a/nebo IgG1, někdy IgA, a snížením specifických IgE. Další, a pravděpodobně opožděná, imunitní odpověď je deviace imunity se změnou reakce alergenově specifických T buněk.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Žádné farmakokinetické studie zaměřené na farmakokinetický profil a metabolismus alergenových extraktů nebyly u zvířat ani u člověka provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Genotoxické studie extraktů alergenů obsažených v léčivém přípravku Phostal neodhalily mutagenní potenciál. Provedené studie alergenového extraktu směsi 5 trav neprokázaly klastogenní ani aneugenní potenciál. Chronické subkutánní podání (26 týdnů) vysokých dávek extraktů roztočů (*Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*) odhalilo lokální zánětlivou reakci v místě podání a neodhalilo známky systémové toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Fosforečnan vápenatý, chlorid sodný, fenol, glycerol, voda na injekci
Fenol 20 mg/5 ml injekčního roztoku

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční suspenze, která zmrzla, již nesmí být použita!

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z bezbarvého skla třídy I uzavřená gumovou zátkou a barevně odlišeným uzávěrem, zelená plastová krabička.

Velikost balení

4×1 lahvička (5 ml) v 1 balení pro iniciální léčbu

a) šedý hliníkový uzávěr:	0,01	IR/ml
žlutý uzávěr:	0,1	IR/ml
zelený uzávěr:	1	IR/ml
modrý uzávěr:	10	IR/ml

b) šedý hliníkový uzávěr:	0,01	IC/ml
žlutý uzávěr:	0,1	IC/ml
zelený uzávěr:	1	IC/ml
modrý uzávěr:	10	IC/ml

1×1 lahvička (5 ml) v 1 balení pro udržovací léčbu

a) modrý uzávěr:	10	IR/ml
b) modrý uzávěr:	10	IC/ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STALLERGENES
6, Rue Alexis de Toqueville
F-92160 Antony
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

59/039/97-C

9. DATUM REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 1. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 10.6.2015

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

13. 2. 2019