

FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

ALK-depot SQ® 510 Milbenmischung

**ALK-depot SQ®
503 Dermatophagoides pteronyssinus**





FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ALK-depot SQ® 510 Milbenmischung ALK-depot SQ® 503 Dermatophagoides pteronyssinus

Allergengehalt: 100, 1.000, 10.000
und 100.000 SQ-E/ml

Injektionssuspension zur subkutanen
Anwendung

Im Folgenden werden ALK-depot SQ
510 Milbenmischung und ALK-depot
SQ 503 Dermatophagoides pteronyssi-
nus als ALK-depot SQ Milbenpräparate
zusammengefasst.

2. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff

ALK-depot SQ Milbenpräparate enthal-
ten gereinigte Allergene in natürlicher
Form gebunden an Aluminiumhydroxid.
Der Allergengehalt ist immunchemisch
und -biologisch standardisiert und wird
in SQ-Einheiten (SQ-E) angegeben, die
mit dem Gehalt von Majorallergenen

und der Gesamtallergenaktivität korre-
lieren. Die verwendeten Standardi-
sierungsverfahren gewährleisten eine
gleichförmige Zusammensetzung von
Charge zu Charge.

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionssuspension

Der Inhalt der Flaschen ist je nach
Allergen und Konzentration unter-
schiedlich getrübt und gefärbt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Kausale Behandlung (Allergie-Immun-
therapie/spezifische Immuntherapie/
Hyposensibilisierung/ Allergie-Impfung)
allergischer Erkrankungen vom Sofort-
typ (Typ I-Allergien) verursacht durch
die entsprechenden Allergene: Aller-
gischer Schnupfen (Rhinitis allergica),
allergische Bindehautentzündung
(Conjunctivitis allergica), allergisches
Asthma bronchiale sowie in Sonder-
fällen allergischer Nesselausschlag
(Urtikaria), Prävention von Neusensi-
bilisierungen auf weitere Allergene.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Allergenpräparate zur subkutanen
Injektion sollten nur dort eingesetzt
werden, wo die Voraussetzungen für
eine Notfallbehandlung gegeben sind
(siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Therapie mit ALK-depot SQ
Milbenpräparaten besteht aus einer
Anfangsbehandlung, in der die Dosis
gesteigert wird, und einer anschließen-
den Fortsetzungsbehandlung.

Alle Dosierungsschemata sind Empfeh-
lungen. Wenn der Patient nach der
Injektion eine Nebenwirkung hatte
oder das Injektionsintervall über-
schritten wurde, muss die Dosis
individuell angepasst werden (siehe
Abschnitt zur Dosisreduktion). Die
Dosis sollte nur dann gesteigert
werden, wenn die zuletzt verabreichte
Injektion gut vertragen wurde.

Anfangsbehandlung

Während der Anfangsbehandlung
wird die applizierte Allergenmenge
schrittweise von der Anfangsdosis bis
zu einer Erhaltungsdosis gesteigert,
in der Regel 100.000 SQ-E (entspricht
1 ml der Flasche 4).

Für die Dosissteigerung stehen drei
verschiedene Schemata zur Verfügung:

- Schema I:
16-stufige Aufdosierung (Tabelle 4)
- Schema II:
7-stufige Aufdosierung (Tabelle 5)
- Schema III:
Cluster-Aufdosierung (Tabelle 6).

Als Standard wird das Aufdosierungs-
schema I empfohlen. Bei der Auswahl
des Aufdosierungsschemas ist der indi-
viduelle Patient zu berücksichtigen. Bei
der 7-stufigen Aufdosierung und der
Cluster-Aufdosierung kann ein etwas
höheres Risiko für Nebenwirkungen
nicht ausgeschlossen werden, deshalb
sollten sie nur von allergologisch be-
sonders erfahrenen Ärzten bei Nicht-
Risiko-Patienten angewendet werden.

Tabelle 1: Allergengehalt

Flasche	Konzentration in SQ-E/ml
Flasche 1	100
Flasche 2	1.000
Flasche 3	10.000
Flasche 4	100.000

Tabelle 2: Zusammensetzung

ALK-depot SQ	enthält Allergene (ggf. in Mischung zu gleichen Teilen) aus
SQ 510 Milbenmischung	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> und <i>farinae</i>
SQ 503 Dermatophagoides pteronyssinus	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>

Tabelle 3: Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

	Natriumchlorid	Natriumhydrogen- carbonat	Aluminium (enthalten in Aluminiumhydroxid)
Flasche 1	5,0 mg/ml	2,5 mg/ml	0,001 mg/ml
Flasche 2	5,0 mg/ml	2,5 mg/ml	0,011 mg/ml
Flasche 3	4,9 mg/ml	2,45 mg/ml	0,113 mg/ml
Flasche 4	4,0 mg/ml	2,0 mg/ml	1,13 mg/ml

Schema I, 16-stufige Aufdosierung

Das Aufdosierungsschema besteht aus 16 Injektionen mit steigenden Allergenmengen bis zu 1 ml aus der Flasche 4 gemäß Tabelle 4. Zwischen den Injektionsterminen sollten 7- (bis 14-)tägige Abstände eingehalten werden.

Schema II, 7-stufige Aufdosierung

Das Aufdosierungsschema besteht aus 7 Injektionen mit steigenden Allergenmengen bis zu 1 ml der Flasche 4 gemäß Tabelle 5. Die Injektionen sollten mit Injektionsintervallen von 7 ± 2 Tagen durchgeführt werden.

Schema III, Cluster-Aufdosierung

Bei der Cluster-Aufdosierung werden 2 - 3 Einzelinjektionen an einem Tag verabreicht (siehe Tabelle 6). Die Cluster sollten in wöchentlichem Abstand injiziert werden. Zwischen den Injektionen eines Clusters sollte eine Wartezeit von 30 Minuten eingehalten werden.

Fortsetzungsbehandlung

Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis ist 100.000 SQ-E (entspricht 1 ml der Flasche 4). Die Dosis, die vom Patienten ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen wird, kann aber geringer sein (individuelle Erhaltungsdosis) (siehe Abschnitt 4.8).

Injektionsintervall

Nach Erreichen der Erhaltungsdosis empfiehlt es sich, das Injektionsintervall schrittweise jeweils um 2 Wochen zu verlängern und so auf ein Intervall zwischen 4 und 8 Wochen auszudehnen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten sollte ganzjährig über 3 bis 5 Jahre erfolgen.

Behandlung mit mehreren Allergenpräparaten

Wird ein Patient parallel mit verschiedenen Allergenpräparaten behandelt, so können die Injektionen am selben Tag getrennt an beiden Armen mit ei-

Tabelle 4: Schema I, 16-stufige Aufdosierung

Injektionsnummer	Flasche (Konzentration)	Injektionsvolumen	Verabreichte Dosis SQ-E/Injektion
1	Flasche 1 (100 SQ-E/ml)	0,2 ml	20
2		0,4 ml	40
3		0,8 ml	80
4	Flasche 2 (1.000 SQ-E/ml)	0,2 ml	200
5		0,4 ml	400
6		0,8 ml	800
7	Flasche 3 (10.000 SQ-E/ml)	0,2 ml	2.000
8		0,4 ml	4.000
9		0,6 ml	6.000
10	Flasche 4 (100.000 SQ-E/ml)	0,8 ml	8.000
11		0,1 ml	10.000
12		0,2 ml	20.000
13		0,4 ml	40.000
14		0,6 ml	60.000
15		0,8 ml	80.000
16	1,0 ml	100.000	

Tabelle 5: Schema II, 7-stufige Aufdosierung

Injektionsnummer	Flasche (Konzentration)	Injektionsvolumen	Verabreichte Dosis SQ-E/Injektion
1	Fl. 2 (1.000 SQ-E/ml)	0,3 ml	300
2	Flasche 3 (10.000 SQ-E/ml)	0,2 ml	2.000
3		0,5 ml	5.000
4	Flasche 4 (100.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	10.000
5		0,3 ml	30.000
6		0,6 ml	60.000
7		1,0 ml	100.000

Tabelle 6: Schema III, Cluster-Aufdosierung

Woche	Injektionsnummer	Flasche (Konzentration)	Injektionsvolumen	Verabreichte Dosis SQ-E/Injektion
Woche 1 Cluster 1	1	Fl. 1 (100 SQ-E/ml)	0,1 ml	10
	2	Fl. 2 (1.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	100
	3	Flasche 3 (10.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	1.000
Woche 2 Cluster 2	4		0,2 ml	2.000
5	0,2 ml		2.000	
Woche 3 Cluster 3	6		0,5 ml	5.000
7	0,5 ml	5.000		
4	8	Flasche 4 (100.000 SQ-E/ml)	0,2 ml	20.000
5	9		0,4 ml	40.000
6	10		0,6 ml	60.000
7	11		1,0 ml	100.000

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Tabelle 7: Intervallüberschreitung bei der Aufdosierung gemäß Schema I und II

Wochen zwischen den Injektionen	Dosierung
Schema I: mehr als 2 und bis zu 3 Wochen	Wiederholung der letzten Dosis
Schema II: mehr als 9 Tage und bis zu 3 Wochen	
mehr als 3 bis zu 4 Wochen	Reduktion auf 1/2 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 4 Wochen	Neubeginn der Aufdosierung

Tabelle 8: Intervallüberschreitung in der Fortsetzungsbehandlung

Wochen zwischen den Injektionen	Dosierung
mehr als 8 bis zu 10 Wochen	Reduktion auf 3/4 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 10 bis zu 12 Wochen	Reduktion auf 1/2 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 12 bis zu 14 Wochen	Reduktion auf 1/4 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 14 bis zu 16 Wochen	Reduktion auf 1/10 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 16 Wochen	Neubeginn mit Aufdosierung

Tabelle 9: Dosierungsempfehlungen beim Auftreten von Lokalreaktionen

Lokalreaktionen	Weiteres Vorgehen
• Juckreiz	Dosis kann gesteigert werden
• Rötung	
• Schwellung an der Injektionsstelle (Durchmesser)	Kinder < 5 cm Erwachsene < 8 cm Kinder 5 – 7 cm Erwachsene 8 – 12 cm Kinder > 7 cm Erwachsene > 12 cm
	Dosis kann gesteigert werden Wiederholung der letzten Dosis Je nach Ausprägung der Reaktion Dosisreduktion um 1 – 3 Schritte im Dosierungsschema

nem Intervall von 30 Minuten gegeben werden. Alternativ ist es möglich, die Präparate an verschiedenen Tagen zu verabreichen.

Überschreitung des Injektionsintervalls

Wenn das empfohlene Zeitintervall zwischen zwei Injektionsterminen überschritten wurde, sollte die Dosierung anhand der Empfehlungen in Tabelle 7 und 8 angepasst werden. Nach einer Dosisreduktion wird wiederum bis zur Erhaltungsdosis gesteigert. Die Steigerung erfolgt gemäß einem Schema für die Anfangsbehandlung.

Dosisreduktion bei Nebenwirkungen

Wenn Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, sollte die Dosis abhängig von der Größe der Reaktion anhand der Empfehlungen in Tabelle 9 angepasst werden.

Leichte bis mäßige systemische allergische Reaktionen (beispielsweise Juckreiz, Flush, Urtikaria): Je nach Ausprägung der Reaktion Dosisreduktion um 1 – 5 Schritte im Dosierungsschema und langsamere Dosissteigerung durch Einlegen von Zwischenschritten.

Schwere oder schwerwiegende systemische allergische Reaktionen (beispielsweise Hypotonie, Bewusstlosigkeit, schwere Dyspnoe): Die Behandlung sollte generell nur nach sorgfältiger Abwägung der Eignung des Patienten für eine Allergie-Immuntherapie fortgeführt werden. Im Falle einer Weiterbehandlung sicherheitshalber wieder mit der entsprechenden Aufdosierung neu beginnen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche wird dieselbe Dosierung wie für Erwachsene empfohlen.

Die spezifische Immuntherapie wird im Allgemeinen nicht für Kinder unter 5 Jahren empfohlen, da in dieser Altersgruppe Akzeptanz- und Kooperationsprobleme wahrscheinlicher sind als bei Erwachsenen. Für Kinder ab 5 Jahren gibt es wenige Daten zur klinischen Wirksamkeit, die für einen Wirksamkeitsnachweis nicht ausreichen. Daten zur Sicherheit lassen jedoch kein größeres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen erkennen. Das 7-stufige Aufdosierungsschema (Schema II) ist nicht bei Kindern unter 12 Jahren untersucht worden.

Art der Anwendung

Die Behandlung mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Allergie-Immuntherapie hat, durchgeführt werden.

Da vor jeder Injektion eine Zwischenanamnese und im Notfall ein sofortiges ärztliches Handeln erforderlich ist, müssen die Injektionen vom Arzt verabreicht werden!

Die Injektion erfolgt streng subkutan. Zur Vermeidung schwerer allergischer Allgemeinreaktionen **muss eine intravasale Injektion sorgfältig vermieden werden**. Aspirieren!

Nach jeder Injektion muss der Patient für mindestens 30 Minuten oder gemäß aktuellen medizinischen Richtlinien überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/ bei der Handhabung bzw. vor/ während der Anwendung des Arzneimittels:

1. Überprüfen Sie, ob das vorgesehene Injektionsintervall eingehalten wurde, und befragen Sie den Patienten zu seinem Allgemeinzustand, der Einnahme von Medikamenten, seiner aktuellen allergischen Symptomatik und der Verträglichkeit der vorangegangenen Injektion, um Gegenanzeigen auszuschließen und die zu verabreichende Dosis ggf. individuell anzupassen.

2. Notieren Sie das Injektionsdatum und die zu verabreichende Dosis in der Patientendokumentation (z. B. im Injektionsprotokoll der Packungsbeilage).
3. Entnehmen Sie die entsprechende Durchstechflasche. Überprüfen Sie Patientendaten, Allergenzusammensetzung, Konzentration und Verfalldatum der Flasche.
4. Schwenken Sie die Flasche, um den Inhalt gleichmäßig zu durchmischen. Vermeiden Sie dabei Schaumbildung und verwenden Sie das Präparat nicht, wenn es gefroren bzw. wieder aufgetaut ist (Eisbildung bzw. Auftreten irreversibler Ausfällungen).
5. Desinfizieren Sie den Verschlussstopfen mit einem Alkohol-Tupfer und entnehmen Sie das entsprechende Volumen mit einer sterilen 1 ml-Einmalspritze.
6. Heben Sie nach Reinigung und Desinfektion der Injektionsstelle eine Hautfalte eine Handbreit oberhalb des Ellenbogens ab, aspirieren Sie und injizieren dann langsam streng subkutan.
7. **Überwachen Sie den Patienten nach der Injektion mindestens 30 Minuten!** Sollten während dieser Zeit unerwünschte Reaktionen auftreten, muss die Beobachtung bis zur Normalisierung des Gesundheitszustandes ausgedehnt werden. Schwere und anhaltende Nebenwirkungen können einen Krankenhausaufenthalt erfordern.
8. Klären Sie den Patienten darüber auf, dass er sich während der Beobachtungszeit oder bei später auftretenden Anzeichen einer Nebenwirkung sofort mit dem behandelnden Arzt oder dessen Vertretung in Verbindung setzt. Geben Sie dem Patienten ggf. Medikamente zur Behandlung von Spätreaktionen mit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Wenn der Patient Fieber hat oder Anzeichen einer akuten oder chronischen Infektion zeigt.
- Patienten mit $FEV_1 < 70\%$ des Vorhersagewertes bei Erwachsenen (nach adäquater pharmakologischer Therapie) und $FEV_1 < 80\%$ des Vorhersagewertes bei Kindern und Jugendlichen (nach adäquater pharmakologischer Therapie).
- Patienten, die in den letzten 3 Monaten eine schwere Asthma-Exazerbation hatten.
- Irreversible Schädigung der Atemwege, z. B. Lungenblähung (Emphysem), Erweiterung der Bronchialäste (Bronchiektasen).
- Patienten mit aktiven systemischen Autoimmunerkrankungen (die nicht auf eine Behandlung ansprechen) und Patienten mit Immundefekten oder Immunschwächen (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere chronisch-entzündliche Erkrankungen.
- Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten darf nur durch einen in der Allergie-Immuntherapie erfahrenen Arzt vorgenommen werden. Nach jeder Injektion muss der Patient für mindestens 30 Minuten ärztlich überwacht werden.

Aufgrund des Risikos schwerer anaphylaktischer Reaktionen muss eine umfassende apparative und medikamentöse Ausstattung zur Wiederbelebung sofort verfügbar sein. Dies schließt Adrenalin zur Injektion und entsprechend geschultes Personal ein. Treten Symptome einer systemischen allergischen Reaktion wie z. B.

Urtikaria, Angioödem oder schweres Asthma auf, sollte die symptomatische Behandlung unverzüglich eingeleitet werden.

Schwere systemische allergische Reaktionen

Wie bei allen Allergenpräparaten können auch nach Anwendung von ALK-depot SQ Milbenpräparaten anaphylaktische Reaktionen auftreten. Bei Patienten, die schwere systemische allergische Reaktionen während einer früheren Allergie-Immuntherapie entwickelt haben, sollten ALK-depot SQ Milbenpräparate mit Vorsicht verschrieben werden.

Am Injektionstag muss der Patient körperliche Belastung, Saunabesuche und heißes Duschen sowie schwere Mahlzeiten und Alkohol vermeiden, da diese Begleitfaktoren das Risiko einer Anaphylaxie möglicherweise erhöhen können.

Schwere systemische allergische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) und/oder COMT-Inhibitoren behandelt werden, verstärkt werden, was möglicherweise lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit Betablockern (auch Augentropfen) behandelt werden, reduziert sein.

Patienten mit Herzerkrankungen können im Falle von schweren systemischen allergischen Reaktionen ein erhöhtes Risiko haben. Klinische Erfahrungen mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten bei Patienten mit Herzerkrankungen sind begrenzt. Dies sollte vor Beginn einer Allergie-Immuntherapie berücksichtigt werden.

Asthma

Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen.

Klinische Erfahrungen mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten bei Patienten mit Asthma sind begrenzt.

Bei Patienten mit Asthma in der Anamnese sollten die Asthmasymptome innerhalb der letzten 3 Monate vor Beginn der Behandlung mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten adäquat kontrolliert gewesen sein.

Asthma-Patienten sollten gemäß Stufenschema der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma behandelt und regelmäßig vom Hausarzt oder Pneumologen überwacht werden. Vor jeder Injektion muss der Asthmastatus des Patienten beurteilt werden. Die Injektion mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten sollte verschoben werden, wenn der Asthmastatus des Patienten in der letzten Woche vor der geplanten Injektion nicht vollständig kontrolliert war. Zusätzlich sollte vor und 30 Minuten nach der Injektion eine orientierende Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden (z. B. Peak flow-Messung). Ist die Lungenfunktion bereits vor der Injektion deutlich erniedrigt, sollte der Injektionstermin verschoben werden. Ist die Lungenfunktion nach der Injektion erniedrigt, muss der Patient länger überwacht und ggf. medikamentös versorgt werden.

Patienten mit Asthma in der Anamnese müssen über die Notwendigkeit informiert werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert.

Bei Patienten mit Asthma in der Anamnese und akuter Atemwegsinfektion sollte die Einleitung der Therapie mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten bis zum Abklingen der Infektion verschoben werden.

Autoimmunerkrankungen in Remission und Patienten in systemischer immunsuppressiver Therapie

Es gibt nur begrenzt Daten zur Allergie-Immuntherapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Remission oder bei Patienten mit systemischer immunsuppressiver Therapie. ALK-depot SQ Milbenpräparate sollten daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden.

Andere Patientengruppen

ALK-depot SQ Milbenpräparate enthalten Aluminium. Daher besteht eine theoretische Gefahr der Aluminium-Anreicherung bei Patienten mit einem hohen Risiko (z. B. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und Patienten, die gleichzeitig mit aluminiumhaltigen Medikamenten behandelt werden (z. B. Antazida)). Dies sollte vor Beginn der Behandlung mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten berücksichtigt werden.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten sollte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Begleiterkrankung (z. B. Herz-Kreislauf- oder Atemwegserkrankungen) beachtet werden. Siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Dosisanpassungen in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Allergie-Immuntherapien

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung mit anderen Allergie-Immuntherapien vor. ALK-depot SQ Milbenpräparate enthalten Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer gleichzeitig durchgeführten Allergie-Immuntherapie mit anderen Allergenen kann die Verträglichkeit der Therapie mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Vor und nach einer Schutzimpfung sollte - so weit möglich - der Abstand zur ALK-depot SQ-Injektion mindestens eine Woche betragen, je nach Reaktion auch länger. Bei Überschreitung des Injektionsintervalls ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt und es wurden keine möglichen Arzneimittelinteraktionen aus weiteren Quellen identifiziert. Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatisch wirksamen Antiallergika, Kortikosteroiden oder Mastzellstabilisatoren kann die Toleranzgrenze des Patienten gegenüber der Allergie-Immuntherapie erhöhen. Dies sollte beim Absetzen solcher Medikamente beachtet werden.

Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung von systemischen Immunsuppressiva, MAO-Hemmern, COMT-Inhibitoren, Betablockern und Antazida siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die klinischen Erfahrungen bei der Anwendung von ALK-depot SQ Milbenpräparaten bei schwangeren Frauen vor. Während der Schwangerschaft sollte eine Behandlung mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten nicht eingeleitet werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, kann die Behandlung nach Beurteilung des Allgemeinzustandes (einschließlich der Lungenfunktion) der Patientin und der Reaktionen auf frühere Injektionen von ALK-depot SQ Milbenpräparaten fortgesetzt werden, sofern die Erhaltungsdosis bereits erreicht wurde. Bei Patientinnen mit bereits vorhandenem Asthma wird eine engmaschige Überwachung während der Schwangerschaft empfohlen.

Stillzeit

Über die Anwendung von ALK-depot SQ Milbenpräparate während der Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor. Es sind keine Wirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten.

Fertilität

Es gibt für die Anwendung von ALK-depot SQ Milbenpräparaten keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Therapie mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Leichte Müdigkeit tritt nach einer Injektion häufig auf.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Reaktionen im Zusammenhang mit der Behandlung mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten werden im Allgemeinen durch eine immunologische Reaktion (lokal und/oder systemisch) auf das jeweilige Allergen verursacht. Symptome einer frühen Reaktion treten innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Injektion auf. Symptome einer Spätreaktion treten normalerweise innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion auf.

Sehr häufig berichtete unerwünschte Wirkungen bei Patienten, die mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten behandelt werden, sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Mögliche Symptome allergischer Reaktionen

Typische Lokalreaktionen an der Injektionsstelle sind Rötung, Juckreiz und Schwellung.

Systemische allergische Reaktionen können in verschiedenen Schweregraden auftreten, siehe Tabelle 10. Die Symptome können Schweregradübergreifend einzeln oder in Kombination, gleichzeitig oder nacheinander auftreten. Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen, keines der Symptome ist obligat.

Tabelle 10: Mögliche Symptome systemischer allergischer Reaktionen*

Grad 1: Leichte systemische Reaktionen

- Juckreiz, insbesondere an Handtellern und Fußsohlen
- Hautrötung (Flush)
- Hautausschlag, z. B. Urtikaria
- Schwellungen tieferer Gewebe der Haut und/oder der Schleimhäute (Angioödem)
- Leichte Schleimhautreaktionen an Nase oder Augen, z. B. Niesen, Augenjucken
- Subjektive Symptome, z. B. Unwohlsein, Kopfschmerz, Unruhe, Angstgefühl, Schwindel, Parästhesie

Grad 2: Mittelgradige systemische Reaktionen

Zusätzlich zu Symptomen aus Grad 1:

- Mittelgradige Schleimhautreaktionen, z. B. Rhinitis, Konjunktivitis, Husten, Heiserkeit, Engegefühl im Hals
- Asthmatische Reaktionen, z. B. Atemnot, Giemen
- Herz-Kreislauf-Reaktionen, z. B. Blutdruckabfall, Blässe, Pulsveränderung, Herzrhythmusstörungen
- Übelkeit, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Stuhl- bzw. Harndrang
- Gebärmutterkrämpfe
- Beschwerden im Brustraum, Schüttelfrost, Fremdkörpergefühl im Hals

Grad 3: Schwere systemische Reaktionen

Zusätzlich zu Symptomen aus Grad 1 oder 2:

- Schwere asthmatische Reaktionen, z. B. schwere Atemnot, Bronchospasmus, bläuliche Verfärbung der Haut oder Schleimhäute (Zyanose)
- Kehlkopfschwellung
- Starker Blutdruckabfall (Schock)
- Bewusstseinstörung oder -verlust
- Erbrechen, Durchfall, Stuhl- bzw. Harnabgang

Grad 4: Vitales Organversagen

Zusätzlich zu Symptomen aus Grad 1, 2 oder 3:

- Atemstillstand, Kreislaufstillstand

* Stadieneinteilung nach Ring et al.: Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie, Allergo J Int 2014; 23: 96 – 112

Tabelle 11: Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten, die in einer Studie zur 7-stufigen Aufdosierung beobachtet wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Rhinitis
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis, Augenjucken
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten, Nasenverstopfung, Rhinorrhoe, Asthma, Dyspnoe, allergische Rhinitis, Niesen, Pharynxödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominalschmerz, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Pruritus, Urtikaria, Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Häufig	Reaktion an der Injektionsstelle* Ermüdung, Fremdkörpergefühl peripheres Ödem

* Reaktionen an der Injektionsstelle stellen Ereignisse dar wie Pruritus/Schwellung/Urtikaria/Erythem/Knötchen/Schmerzen/Blaue Flecken/Hämatom/Induration/Entzündung/Ödem/Ausschlag/Wärme/Verfärbung/Papel an der Injektionsstelle, lokalisiertes Ödem, Schmerzen an der Verabreichungsstelle, Schmerzen in einer Extremität.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden in Gruppen nach der MedDRA-Konvention in Häufigkeiten unterteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Die Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten in Tabelle 11 (siehe Seite 8) basieren auf einer klinischen Studie mit ALK-depot SQ 510 Milbenmischung. Die klinische Studie umfasste 83 Patienten im Behandlungsarm mit ALK-depot SQ 510 Milbenmischung.

Daten aus der Studie zur 7-stufigen Aufdosierung zeigten bei schneller Aufdosierung (7 Schritte gegenüber 11 Schritten) ein leicht erhöhtes Risiko für Augensymptome wie Schwellung des Auges und Augenjucken sowie für Hautreaktionen wie Erythem, Ausschlag und Urtikaria.

Weitere Nebenwirkungen aus der Erfahrung nach der Markteinführung, die nicht in Tabelle 11 (siehe Seite 8) zur Studie zur 7-stufigen Aufdosierung aufgelistet sind, sind in Tabelle 12 mit der Häufigkeit „Unbekannt“ (kann nicht aus den verfügbaren Daten abgeschätzt werden) aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen sind Reaktionen, die an der Injektionsstelle auftreten und Schwellungen, Rötungen, Schmerzen, Juckreiz, Verfärbungen und Hämatome beinhalten. Bedingt durch Aluminiumhydroxid können an den Injektionsstellen Knötchen im Unterhautgewebe (Granulome) entstehen, die auch länger anhalten können. Der Aluminiumgehalt kann zum Auftreten lokaler Nebenwirkungen beitragen, einschließlich eines positiven Epikutantests auf Aluminium.

Systemische Reaktionen sind alle Symptome von Organsystemen, die vom Ort der Injektion entfernt sind. Systemische allergische Reaktionen

Tabelle 12: Weitere Nebenwirkungen aus nach Markteinführung gewonnenen Daten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Unbekannt	Anaphylaktische Reaktion
	Unbekannt	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Unbekannt	Schwindelgefühl, Parästhesie
Augenerkrankungen	Unbekannt	Augenlidödem
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Unbekannt	Ohrenjucken
Herzerkrankungen	Unbekannt	Palpitationen, Tachykardie, Zyanose
Gefäßerkrankungen	Unbekannt	Hypotonie, Blässe, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Unbekannt	Bronchospasmus, Engegefühl im Rachen, Giemen, Rachenreizung, nasaler Pruritus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Unbekannt	Diarrhoe, Erbrechen, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Unbekannt	Angioödem, Schwellung des Gesichtes, Ausschlag, Ekzeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Unbekannt	Gelenkschwellung, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unbekannt	Brustkorbbeschwerden, Hypertrichose an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Schüttelfrost, Wärmegefühl

können von allergischer Rhinitis bis hin zu einem anaphylaktischen Schock reichen (siehe Tabelle 10, Seite 8).

Die Behandlung einer schweren systemischen allergischen Reaktion muss sofort eingeleitet werden.

Bei großen lokalen Reaktionen und systemischen allergischen Reaktionen muss eine Bewertung der Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine atopische Dermatitis kann unter der Behandlung verstärkt werden.

Bei systemischen allergischen Reaktionen sowie hier nicht aufgeführten Nebenwirkungen soll der Patient umgehend seinen Arzt oder dessen Vertretung benachrichtigen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder ab 5 Jahren gibt es wenige klinische Daten zur Wirksamkeit. Daten zur Sicherheit deuten jedoch nicht auf ein größeres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen hin. Kinder unter 5 Jahren gelten in der Regel nicht als geeignete Kandidaten für eine Allergie-Immuntherapie. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Behandlung von Kindern unter 5 Jahren gewidmet werden.

Andere besondere Patientengruppen

Es sind keine Daten aus klinischen Studien zu Nebenwirkungen in anderen Patientengruppen verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wird eine höhere als die vorgesehene Dosis injiziert, erhöht sich das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos einer systemischen allergischen Reaktion oder schwerer lokaler allergischer Reaktionen. Der Patient muss überwacht und diese Reaktionen

sollten mit entsprechenden symptomatischen Medikamenten behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergene

ATC-Code: V01AA03

ALK-depot SQ Milbenpräparate sind selektiv gereinigte, qualitativ und quantitativ definierte Allergenpräparate zur subkutanen Injektion. Die Adsorption an Aluminiumhydroxid bewirkt eine verzögerte Resorption der Allergene (Depot-Effekt).

Die Allergie-Immuntherapie wirkt über die Verabreichung steigender Mengen der Allergie-auslösenden Stoffe (Allergene) mit dem Ziel, die Immunreaktion zu normalisieren.

Klinische Studien mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten belegen eine Prävention von Neusensibilisierungen für 6 Jahre nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie und weisen auf eine lang andauernde klinische Remission und eine langfristige Beeinflussung der immunologischen Reaktionslage hin (Langzeiteffekt). Eine 6-Jahresstudie mit 134 Kindern belegte eine um 60 % verminderte Neusensibilisierungsrate nach 3-jähriger Therapie mit ALK-depot SQ Milbenpräparaten, in der Vergleichsgruppe ohne entsprechende Therapie entwickelten 75 % Neusensibilisierungen (Pajno 2001). Eine weitere 6-Jahresstudie mit 74 Patienten wies auf die präven-

tive Langzeitwirkung von ALK-depot SQ Milbenpräparaten hin (Haugaard 1997).

Diese Erfahrungen wurden in die Leitlinie der allergologischen Fachgesellschaften aufgenommen (Pfaar 2014): „Für einzelne Präparate wurde in kontrollierten, aber offenen Studien gezeigt, dass die SIT neben dem primären allergenspezifischen Effekt auch sekundär präventive Eigenschaften und damit das Potenzial hat, den Langzeitverlauf der allergischen Krankheit günstig zu beeinflussen.“ „Bei Mono- und Oligosensibilisierungen kann die Entwicklung neuer Sensibilisierungen reduziert werden (u. a. Pajno 2001).“ Die korrekte Einhaltung des Therapie-schemas und gute Patient compliance sind dabei erforderlich. In einer Studie zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit eines 7-stufigen Aufdosierungsschemas bei Jugendlichen und Erwachsenen (12 – 65 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Rhinokonjunktivitis wurde gezeigt, dass ein 7-stufiges Aufdosierungsschema für Gräser, Birke und Hausstaubmilben ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist.

Folgende immunologische Veränderungen durch die Therapie mit ALK-Präparaten wurden nachgewiesen: Durch eine Änderung des Zytokinprofils wird die Wanderung von T-Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten zu den Zielorganen eingeschränkt. Das Verhältnis zwischen TH2- und TH1-Zytokinen wird zu Gunsten der TH1-Zytokine verschoben. Des Weiteren steigt die Syntheserate von IL-10, das unter anderem

eine Anergie von T-Lymphozyten bewirkt. Auf Grund der geringeren Anzahl rezirkulierender basophiler Granulozyten im peripheren Blut wird außerdem die Freisetzung von Histamin reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Allergene in den ALK-depot SQ Milbenpräparaten bestehen hauptsächlich aus Polypeptiden und Proteinen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Allergene aus den ALK-depot SQ Milbenpräparaten nicht in nennenswerten Mengen in das Gefäßsystem aufgenommen werden. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien an allergisch sensibilisierten Tieren durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aluminiumhydroxid
Natriumchlorid
Natriumhydrogencarbonat
Phenol
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von ALK-depot SQ Milbenpräparaten beträgt für die Flaschen 1 – 3 24 Monate und für die Flasche 4 36 Monate.

ALK-depot SQ Milbenpräparate sind nach erster Öffnung 6 Monate haltbar, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus.

Tabelle 13: Packungsgrößen

Anfangsbehandlung	AF	Flaschen Nr. 1, 2, 3, 4	Schema I, 16-stufige Aufdosierung; Schema III, Cluster-Aufdosierung.
Anfangsbehandlung Plus	AF Plus	Flaschen Nr. 1, 2, 3, 4, 4	Schema I, 16-stufige Aufdosierung; Schema III, Cluster-Aufdosierung.
Anfangsbehandlung kompakt	AF kompakt	Flaschen Nr. 2, 3, 4, 4	Schema II, 7-stufige Aufdosierung.
Fortsetzungsbehandlung 1	F 1	1 x Flasche Nr. 4	
Fortsetzungsbehandlung 2	F 2	2 x Flasche Nr. 4	

ALK-depot SQ Milbenpräparate nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwenden! Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank bei +2°C bis +8°C aufbewahren.

Nicht einfrieren!

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchstechflaschen bestehen aus Typ I-Glas und sind mit einem latexfreien Kunststoffstopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen.

ALK-depot SQ Milbenpräparate sind erhältlich in Packungsgrößen für die Anfangs- und Fortsetzungsbehandlung (siehe Tabelle 13, Seite 10).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Allergenpräparate in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Zulassungsinhaber und Vertrieb in Deutschland

ALK-Abelló Arzneimittel GmbH
Griegstraße 75 (Haus 25)
D-22763 Hamburg

8. Zulassungsnummer(n)

ALK-depot SQ	
510 Milbenmischung	150a/90 -c
ALK-depot SQ	
503 Dermatophagoides pteronyssinus	151a/90 -c

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

05. November 2005

10. Stand der Information

August 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels