ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Poaceae

A. FACHINFORMATION

22.07.2024

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gräser- und Getreidepollenpräparate	
ALLERGOVIT® GR	
006 Gräser	60 %
158 Roggen	40 %
ALLERGOVIT® G	
006 Gräser	100 %
133 Honiggras	zu gleichen Teilen
140 Knäuelgras, gemeines	
157 Raygras, engl.	
177 Wiesenlieschgras	
178 Wiesenrispengras	
179 Wiesenschwingel	
ALLERGOVIT® GG	
015 Gräser/Getreide	100 %
006 Gräser	55 %
121 Gerste	10 %
126 Hafer	10 %
158 Roggen	15 %
173 Weizen	10 %
ALLERGOVIT®	
006 Gräser	60 %
108 Birke	20 %
158 Roggen	20 %
ALLERGOVIT®	
006 Gräser	60 %
106 Beifuß	20 %
158 Roggen	20 %
ALLERGOVIT®	
006 Gräser	60 %
158 Roggen	20 %
169 Wegerich	20 %

ALLERGOVIT®	
158 Roggen	100 %
ALLERGOVIT®	
015 Gräser/Getreide	80 %
169 Wegerich	20 %
ALLERGOVIT®	
015 Gräser/Getreide	80 %
106 Beifuß	20 %
ALLERGOVIT®	
015 Gräser/Getreide	80 %
108 Birke	20 %
ALLERGOVIT®	
006 Gräser	80 %
158 Roggen	20 %
ALLERGOVIT®	
006 Gräser	50 %
106 Beifuß	20 %
158 Roggen	15 %
169 Wegerich	15 %
ALLERGOVIT®	
006 Gräser	50 %
108 Birke	20 %
158 Roggen	15 %
169 Wegerich	15 %

Stärke A (1 000 TE/ml)
Stärke B (10 000 TE/ml).

Injektionssuspension zur subkutanen Anwendung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arzneilich wirksame Bestandteile: chemisch modifizierte Allergenextrakte (Allergoide) aus Gräser- und Getreidepollen

Allergovit Gräser- und Getreidepollenpräparate sind in verschiedenen Zusammensetzungen erhältlich, welche einen oder eine Kombination mehrerer arzneilich wirksamer Bestandteile enthalten.

Die arzneilich wirksamen Bestandteile sind im Abschnitt 1 „Bezeichnung des Arzneimittels“ aufgeführt.

Die Standardisierung erfolgt in TE (TE = Therapeutische Einheiten):

Stärke A enthält 1 000 TE/ml

Stärke B enthält 10 000 TE/ml

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Aluminiumhydroxid entspricht 1 mg/ml Al^{3+}

4 mg/ml Phenol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Die Suspension muss nach dem Aufschütteln eine deutlich erkennbare **Trübung** zeigen.

Aufgrund der natürlichen Eigenfärbung der Allergenrohstoffe und in Abhängigkeit von der jeweiligen Stärke kann die Suspension mehr oder weniger **stark gefärbt** sein.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kausalen Behandlung allergischer (IgE-vermittelter) Krankheiten, wie allergisch bedingtem Schnupfen (Rhinitis), allergisch bedingter Entzündung der Augenbindehaut (Konjunktivitis), allergischem Asthma bronchiale usw., die durch Exposition von nicht vermeidbaren Allergenen ausgelöst werden.

Allergovit wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur durch allergologisch weitergebildete oder allergologisch erfahrene Ärzte verabreicht werden.

Zur Behandlung schwerer lokaler oder systemischer Reaktionen oder Anaphylaxie muss der behandelnde Arzt über eine Notfallausrüstung und entsprechende Erfahrung zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen verfügen. Im Fall eines anaphylaktischen Schocks muss der Patient 24 Stunden ärztlich überwacht werden.

Hinweise hierzu können der aktuell gültigen Leitlinie zur „Akuttherapie und Management der Anaphylaxie“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und weiterer Organisationen entnommen werden.

Dosierung

Die Dosierung muss individuell erfolgen. Die in den Dosierschemata empfohlenen Dosierungen können nur als Richtlinie dienen. Sie müssen dem individuellen Therapieverlauf angepasst werden. Der Empfindlichkeitsgrad des Patienten wird durch die Anamnese und das Ergebnis der Testreaktionen festgestellt.

Auf eine **regelmäßige Dosissteigerung** ist zu achten. Sie darf jedoch nur dann erfolgen, wenn die zuletzt verabreichte Dosis gut vertragen wurde. Andernfalls ist die zuletzt verabreichte Dosis beizubehalten oder zu reduzieren.

Als Anhaltspunkt kann folgendes Schema gelten:

- **Gesteigerte Lokalreaktion:** zuletzt gut vertragene Dosis wiederholen oder 1 Stufe zurück dosieren
- **Milde systemische Reaktion:** bei milden systemischen Reaktionen 1 Stufe zurück dosieren; bei moderaten Reaktionen 2 Stufen zurück dosieren und gegebenenfalls Neubeginn der Therapie mit Stärke A im Standardaufdosierungsschema (Tabelle 1)
- **Schwere systemische Reaktion:** Neubeginn der Therapie mit Stärke A im Standardaufdosierungsschema (Tabelle 1)

Die Weiterführung der Behandlung muss unbedingt dem Verlauf und Schweregrad der allergischen Reaktionen angepasst werden!

Die Therapie besteht aus 2 Phasen: die Einleitungsbehandlung und die Fortsetzungsbehandlung.

ERWACHSENE

Einleitungsbehandlung (Aufdosierung):

Für die Einleitungsbehandlung bei Erwachsenen existieren 3 Aufdosierungsschemata:

1. **Standardaufdosierung** (7 Injektionen), siehe Tabelle 1
2. **Verkürzte Aufdosierung** (4 Injektionen), siehe Tabelle 2
3. **Ein-Stärken-Aufdosierung** (3 Injektionen), siehe Tabelle 3

Tabelle 1 Standardaufdosierungsschema (7 Injektionen)

Stärke	Dosierung ml	Allergendosis TE
A **hellblau gestreifte** Aluminiumkappe	0,1	100
	0,2	200
	0,4	400
	0,8	800
B **dunkelblaue** Aluminiumkappe	0,15	1 500
	0,3	3 000
	0,6	6 000

Das Standardaufdosierungsschema kann zu jeder Jahreszeit, auch während der Pollensaison, begonnen werden.

Tabelle 2 Verkürztes Aufdosierungsschema (4 Injektionen)

Stärke	Dosierung ml	Allergendosis TE
A **hellblau gestreifte** Aluminiumkappe	0,2	200
	0,6	600
B **dunkelblaue** Aluminiumkappe	0,2	2 000
	0,6	6 000

Das verkürzte Aufdosierungsschema wird präsaisonal begonnen.

Tabelle 3 Ein-Stärken-Aufdosierungsschema (3 Injektionen)

Stärke	Dosierung ml	Allergendosis TE
B **dunkelblaue** Aluminiumkappe	0,1	1.000
	0,3	3 000
	0,6	6 000

Das Ein-Stärken-Aufdosierungsschema wird präsaisonal begonnen.

Die in Tabelle 2 und 3 beschriebenen Aufdosierungsschemata sollten nur von allergologisch besonders erfahrenen Ärzten durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die präsaisonale Einleitungsbehandlung sollte 1 Woche vor Beginn der Pollensaison abgeschlossen sein.

Um eine uneingeschränkte Wirksamkeit bei verkürzter Aufdosierung und Ein-Stärken-Aufdosierung zu erreichen, wird empfohlen, die Behandlung vor der Pollensaison mit mindestens 2 Injektionen der Höchstdosis fortzusetzen.

Die Injektionen werden während der Steigerung der Dosis in Intervallen von 7 bis 14 Tagen verabreicht.

Falls dieses Intervall überschritten wird, muss die Therapie entsprechend dem nachfolgend aufgeführten Schema fortgesetzt werden.

Tabelle 4 Dosismodifikation bei Intervallüberschreitung in der Einleitungsbehandlung

Abstand zur letzten Injektion	Dosismodifikation
> 2 Wochen	Dosisreduktion um 1 Stufe im verwendeten Aufdosierungsschema
> 4 Wochen	Neubeginn der Einleitungsbehandlung mit der niedrigsten Dosis im verwendeten Dosierschema

Die präsaisonale Therapie wird jährlich erneut mit der niedrigsten Dosis im jeweiligen Dosierschema gestartet.

Die **maximale Dosis** von **0,6 ml** der Stärke B darf nicht überschritten werden. Die individuelle Höchstdosis eines jeden Patienten kann jedoch geringer sein.

Fortsetzungsbehandlung

Die Fortsetzungsbehandlung kann präsaisonal oder perennial (ganzjährig) durchgeführt werden.

Hat der Patient nach der Einleitungsbehandlung seine individuelle Höchstdosis (**maximal 0,6 ml Stärke B**) erstmalig erreicht, wird die nachfolgende Injektion im Abstand von 14 Tagen verabreicht, danach wird das Injektionsintervall schrittweise auf 4 bis 8 Wochen ausgedehnt.

Bei der präsaisonalen Therapie wird jährlich erneut mit der niedrigsten Dosis gemäß des jeweiligen Dosierschemas gestartet. Die Therapie kann bis ca. 1 Woche vor Beginn der Pollensaison fortgesetzt werden.

Bei einer perennialen Therapie können die Injektionen während der Pollensaison mit der Höchstdosis im 4 bis 8 Wochenintervall fortgesetzt werden. Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich.

Falls das Intervall der Fortsetzungsbehandlung überschritten wird, muss die Therapie entsprechend dem nachfolgend aufgeführten Schema fortgesetzt werden.

Tabelle 5 Dosismodifikation bei Intervallüberschreitung während der Fortsetzungsbehandlung

Abstand zur letzten Injektion	Dosismodifikation
> 8 Wochen	Dosisreduktion um 1 Stufe im verwendeten Aufdosierungsschema Anschließend stufenweise Steigerung auf die individuelle Höchstdosis im verwendeten Dosierschema innerhalb eines Intervalls von 7 bis 14 Tagen
> 9 Wochen	Neubeginn der Einleitungsbehandlung mit der niedrigsten Dosis im verwendeten Dosierschema

KINDER UND JUGENDLICHE

Einleitungsbehandlung (Aufdosierung):

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Allergovit Gräser- und Getreidepollenpräparaten wurde bei Kindern zwischen 0 und 5 Jahren nicht geprüft. Es stehen keine Daten zur Verfügung. Bei Kindern unter 5 Jahren wird in der Regel keine allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) durchgeführt, da in dieser Altersgruppe eher Probleme hinsichtlich der Akzeptanz zu erwarten sind.

Für die Einleitungsbehandlung bei Kindern ab 5 Jahren und Jugendlichen existieren 2 Aufdosierungsschemata:

1. **Standardaufdosierung** (7 Injektionen), siehe Tabelle 1
2. **Ein-Stärken-Aufdosierung** (3 Injektionen), siehe Tabelle 3

Das Ein-Stärken-Aufdosierungsschema sollte nur von allergologisch besonders erfahrenen Ärzten durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Einleitungsbehandlung erfolgt präsaisonal und sollte 1 Woche vor Beginn der Pollensaison abgeschlossen sein.

Um eine uneingeschränkte Wirksamkeit bei der Ein-Stärken-Aufdosierung zu erreichen, wird empfohlen, die Behandlung vor der Pollensaison mit mindestens 2 Injektionen der Höchstdosis fortzusetzen.

Die Injektionen werden während der Steigerung der Dosis in Intervallen von 7 bis 14 Tagen verabreicht.

Falls dieses Intervall überschritten wird, muss die Therapie entsprechend dem in Tabelle 4 aufgeführten Schema fortgesetzt werden.

Die präsaisonale Therapie wird jährlich erneut mit der niedrigsten Dosis im jeweiligen Dosierschema gestartet.

Die **maximale Dosis** von **0,6 ml** der **Stärke B** darf nicht überschritten werden. Die individuelle Höchstdosis eines jeden Patienten kann jedoch geringer sein.

Fortsetzungsbehandlung

Die Fortsetzungsbehandlung kann präsaisonal oder perennial (ganzjährig) durchgeführt werden.

Hat der Patient nach der Einleitungsbehandlung seine individuelle Höchstdosis (**maximal 0,6 ml Stärke B**) erstmalig erreicht, wird die nachfolgende Injektion im Abstand von 14 Tagen verabreicht, danach wird das Injektionsintervall schrittweise auf 4 bis 8 Wochen ausgedehnt.

Bei der präsaisonalen Therapie wird jährlich erneut mit der niedrigsten Dosis gemäß des jeweiligen Dosierschemas gestartet. Die Therapie kann bis ca. 1 Woche vor Beginn der Pollensaison fortgesetzt werden.

Bei einer perennialen Therapie ist eine Dosisreduktion während der Pollensaison notwendig, da keine Daten zur Fortsetzungsbehandlung bei Kindern und Jugendlichen ohne Dosisreduktion vorliegen. Während der Pollensaison wird daher die erreichte Höchstdosis um 2 Stufen im entsprechenden Dosierschema reduziert und in Abständen von 2 Wochen injiziert, wobei die Injektionsintervalle schrittweise auf 4 bis 8 Wochen ausgedehnt werden können. Nach der Pollensaison wird die reduzierte Dosis im Abstand von 2 Wochen stufenweise gesteigert, bis die individuelle Höchstdosis im verwendeten Dosierschema erreicht ist; danach kann das Injektionsintervall schrittweise auf 4 bis 8 Wochen ausgedehnt werden.

Falls das Intervall der Fortsetzungsbehandlung überschritten wird, muss die Therapie entsprechend dem in Tabelle 5 aufgeführten Schema fortgesetzt werden.

<u>Art der Anwendung</u>

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels

Eine intravasale Injektion ist unbedingt zu vermeiden (aspirieren!).

Die Injektion erfolgt **subkutan** in die Außenseite des Oberarms, etwa handbreit (Patient) oberhalb des Ellenbogens.

Der Patient muss nach jeder Injektion **mindestens 30 Minuten** überwacht und abschließend ärztlich beurteilt werden. Individuell kann diese Beobachtungszeit auf 2 Stunden ausgedehnt werden. Nebenwirkungen können auch nach der Beobachtungszeit auftreten.

Der Patient ist darüber aufzuklären, dass er sich während der Beobachtungszeit oder bei später auftretenden Anzeichen einer Nebenwirkung sofort mit einem Arzt in Verbindung setzen muss.

Wird eine parallele Therapie mit 2 Allergenpräparaten am selben Tag durchgeführt, so ist zwischen den beiden Injektionen ein **Intervall von mindestens 30 Minuten** einzuhalten. Die zweite Injektion darf nur gegeben werden, wenn die erste Injektion ohne Nebenwirkung vertragen wurde. Eine parallele Therapie darf **nur** mit dem **Standardaufdosierungsschema (Tabelle 1)** durchgeführt werden. Zur **Vermeidung von Kumulationseffekten** empfiehlt es sich, die Injektionen im Abstand von 2 bis 3 Tagen zu verabreichen. Es empfiehlt sich, grundsätzlich die Allergenextrakte jeweils getrennt in den rechten und linken Oberarm zu injizieren.

Bei Verwendung **einer neuen Packung** zur Fortsetzung der Behandlung ist eine Dosisreduktion **nicht** erforderlich.

Wird die (Allergen-) Zusammensetzung gegenüber der bisherigen Zusammensetzung geändert, so muss die Therapie erneut mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Das gilt auch für den Fall, dass vorher mit einem anderen Präparat (auch oral/sublingual) hyposensibilisiert wurde.

Für Hinweise vor der Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6

Die Behandlungsdauer beträgt 3 Jahre.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unkontrolliertes Asthma, d. h. die FEV1 ist trotz adäquater Pharmakotherapie unter dem 70 % Sollwert
- irreversible Veränderungen des Reaktionsorgans (Emphysem, Bronchiektasen u. a.)
- entzündliche/fieberhafte Erkrankungen, schwere akute oder chronische Erkrankungen (auch Tumorerkrankungen, aktive Tuberkulose)
- klinisch relevante Herz-Kreislaufinsuffizienz – bei kardiovaskulären Erkrankungen erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe
- Erkrankungen des Immunsystems (Autoimmunerkrankungen, immunkomplexinduzierte Immunopathien, Immundefekte, Multiple Sklerose etc.)
- schwere psychische Störungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von Nebenwirkungen während der Injektion ist die Allergenzufuhr sofort zu unterbrechen.

Präparate zur allergenspezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung) dürfen nur durch allergologisch weitergebildete bzw. allergologisch erfahrene Ärzte verschrieben und angewendet werden.

Bei Verwendung des verkürzten Aufdosierungsschemas und des Ein-Stärken-Aufdosierungsschemas kann es im Vergleich zur Standardaufdosierung zu vermehrten Nebenwirkungen während der Einleitungsbehandlung kommen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit dem verkürzten Aufdosierungsschema und dem Ein-Stärken-Aufdosierungsschema sollte daher nur von allergologisch besonders erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Zum Zeitpunkt der Injektion soll der Patient frei von akuten Krankheitserscheinungen (allergisch bedingten Symptomen, wie z. B. allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis oder Erkältungskrankheiten) sein, insbesondere dürfen keine asthmatischen Beschwerden vorliegen.

Vor jeder Injektion wird der Patient dazu aufgefordert, seinen Arzt über Änderungen seines Gesundheitszustands wie Infektionskrankheiten oder Schwangerschaft und die Verträglichkeit der zuletzt verabreichten Dosis zu informieren. Bei Asthmatikern ist im Bedarfsfall eine orientierende Lungenfunktion (z. B. Peak flow-Messung) durchzuführen.

Auf Basis der vorangegangenen Verträglichkeit und der Zwischenanamnese ist die Dosis für jede Injektion individuell zu bestimmen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

- Behandlung mit ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5)
- Behandlung mit Betablockern (lokal, systemisch; siehe auch Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

Da **Adrenalin** zur Behandlung von schweren allergischen Reaktionen empfohlen wird, müssen die Adrenalin-Gegenanzeigen beachtet werden.

Am Tag der Injektion sind vom Patienten körperliche Anstrengungen (auch Alkohol, Sauna, heißes Duschen etc.) zu vermeiden, da diese zu verstärkten allergischen Reaktionen führen können.

Zwischen einer Allergovit-Injektion und einer planbaren **Impfung** sollte der Abstand mindestens eine Woche betragen. Impfungen sollten daher in der Fortsetzungsbehandlungsphase durchgeführt und zwischen 2 mit 4- wöchigem Abstand applizierten Injektionen gegeben werden. Sofort notwendige Impfungen (z. B. Tetanus nach Verletzung) können jederzeit erfolgen. Die Fortsetzung der Behandlung erfolgt 2 Wochen nach der Impfung mit der zuletzt verabreichten Dosis.

Allergovit Gräser- und Getreidepollenpräparate enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,8 ml maximaler Dosis Stärke A, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatischen Antiallergika (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroiden, Mastzellstabilisatoren) oder Arzneimitteln mit begleitender Antihistaminwirkung (z. B. bestimmte Sedativa, Antiemetika, Antacida) kann die Toleranzgrenze des Patienten beeinflussen, so dass bei Absetzen dieser Arzneimittel die bis dahin mit Allergovit erreichte Dosis gegebenenfalls verringert werden muss, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Bei einer Behandlung des Patienten mit Betablockern (einschließlich Augentropfen) und ACE-Hemmern kann die gefäßerweiternde Wirkung von Histamin verstärkt und die Wirksamkeit von Adrenalin während der Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion verringert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Therapie mit Allergovit Gräser- und Getreidepollenpräparaten sind die ursächlichen und die mit ihnen kreuzreagierenden Allergene so gut wie möglich zu meiden.

Alkoholkonsum sollte am Tag der Injektion vermieden werden, siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung während der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Deshalb wird eine Therapie mit Allergovit während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Tierexperimentelle Studien ergeben keinen Hinweis auf eine direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung in Bezug auf die embryonale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung während der Stillzeit liegen nicht vor.

Obwohl für den gestillten Säugling wahrscheinlich kein Risiko besteht, ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall erforderlich.

Fertilität

Über die Auswirkung der Anwendung auf die Fertilität liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Tierexperimentelle Studien ergeben keinen Hinweis auf eine gesundheitsschädliche Wirkung in Bezug auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dieses Arzneimittel kann einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da Müdigkeit auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Auch bei genauer Beachtung der Injektionsintervalle und individueller Dosissteigerung können Nebenwirkungen auftreten. Es muss mit gesteigerten Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Rötung, Juckreiz, Schwellung) und/oder systemischen Reaktionen (z. B. Dyspnoe, generalisierter Juckreiz, Erythem) gerechnet werden. Zusätzlich können anaphylaktische Reaktionen auftreten.

Anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock können innerhalb weniger Sekunden bis Minuten auftreten, häufig noch vor Ausbildung einer Lokalreaktion an der Injektionsstelle.

Typische Zeichen für eine anaphylaktische Reaktion sind Juckreiz und Hitzegefühl auf und unter der Zunge und im Rachen, Dyspnoe, juckendes oder brennendes Gefühl in den Handflächen und/oder Fußsohlen, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Blutdruckabfall, Schwindel, Unwohlsein.

Auch Stunden nach der Injektion können Nebenwirkungen auftreten.

Standardaufdosierung

Die folgende Tabelle zur Nebenwirkungsrate von Allergovit Gräserpollenpräparaten gibt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus klinischen Prüfungen mit dem Standardaufdosierungsschema (7 Injektionen) an 578 Patienten (536 Erwachsene, 25 Kinder, 17 Jugendliche), dargestellt nach Systemorganklassen und Häufigkeit entsprechend der MedDRA Konvention:

Tabelle 6 Nebenwirkungen, gelistet nach SOC und Häufigkeit, für das Standardaufdosierungsschema

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gelegentlich	Nasopharyngitis; Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
	gelegentlich	Schwindelgefühl; Migräne; Somnolenz
Augenerkrankungen	gelegentlich	Bindehautödem; Konjunktivitis allergisch; Augenjucken; okuläre Hyperämie; Schwellung des Augenlids
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Vertigo
Gefäßerkrankungen	gelegentlich	Hämatom; Lymphödem; orthostatische Hypotension

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich	Asthma; Husten; Dyspnoe; Nasenverstopfung; Schmerzen im Oropharynx; Rhinorrhoe; Niesen; Rachenreizung; Giemen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Gastrointestinale Erkrankung; Lippenschwellung; Übelkeit; oraler Pruritus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	gelegentlich	Dermatitis atopisch; generalisiertes Erythem; Hautgranulom; Pruritus; Ausschlag; Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	gelegentlich	Arthralgie; Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	an der Injektionsstelle: Erythem, Juckreiz, Schwellung
	häufig	an der Injektionsstelle: Schmerz, Reaktion, Urtikaria, Wärme
	gelegentlich	an der Injektionsstelle: Beschwerden, Ekzem, Erosion, Hämatom, Blutung, Überempfindlichkeit, Hypästhesie, Verhärtung, Ödem, Parästhesie, Granulom Unwohlsein; Schmerz; periphere Schwellung; Fieber; Müdigkeit
Untersuchungen	gelegentlich	Blutdruck diastolisch erhöht; Blutdruck systolisch erhöht; forciertes Exspirationsvolumen erniedrigt; exspiratorischer Spitzenfluss erniedrigt

Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ist bei der Anwendung des Standardschemas mit dem der Erwachsenen vergleichbar. Es sind keine anderen Risiken in dieser Altersgruppe zu erwarten.

Verkürzte Aufdosierung

Die folgende Tabelle zur Nebenwirkungsrate von Allergovit Gräserpollenpräparaten gibt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus einer klinischen Prüfung an 61 erwachsenen Patienten, die mit dem verkürzten Aufdosierungsschema (4 Injektionen der Stärken A und B) aufdosiert wurden, dargestellt nach Systemorganklassen und Häufigkeit entsprechend der MedDRA Konvention:

Tabelle 7 Nebenwirkungen, gelistet nach SOC und Häufigkeit, für das verkürzte Aufdosierungsschema

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	häufig	anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Dyspnoe

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	häufig	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	an der Injektionsstelle: Erythem, Schwellung
	häufig	an der Injektionsstelle: Beschwerden, Juckreiz, Urtikaria, Wärme Brustkorbbeschwerden
Untersuchungen	häufig	exspiratorischer Spitzenfluss erniedrigt

Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nach den Ergebnissen dieser vergleichenden klinischen Prüfung können bei der Anwendung des verkürzten Aufdosierungsschemas häufiger Nebenwirkungen auftreten als bei der Einleitungsbehandlung nach dem Standardschema.

Nebenwirkungen nach Anwendung des verkürzten Aufdosierungsschemas treten überwiegend erst 30 Minuten nach der Injektion auf. In der Studie betraf dies: lokale Reaktionen wie Schwellung an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle sowie systemische allergische Reaktionen und Abfall des PEF („Peak Expiratory Flow“). Die systemischen Reaktionen waren mild und im Schweregrad nicht höher ausgeprägt als beim Standardschema.

Kinder und Jugendliche

Für das verkürzte Aufdosierungsschema liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche vor.

Ein-Stärken-Aufdosierung

Die folgende Tabelle zur Nebenwirkungsrate von Allergovit Gräserpollenpräparaten gibt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus 2 klinischen Prüfungen an 90 Patienten (45 Erwachsene, 25 Kinder, 20 Jugendliche), die mit der Ein-Stärken-Aufdosierung (3 Injektionen der Stärke B) aufdosiert wurden, dargestellt nach Systemorganklasse und Häufigkeit entsprechend der MedDRA Konvention:

Tabelle 8 Nebenwirkungen, gelistet nach SOC und Häufigkeit, für das Ein-Stärken-Aufdosierungsschema

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Rhinitis
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	häufig	Augenjucken
Herzerkrankungen	häufig	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Asthma; Dyspnoe; allergische Rhinitis; Rhinorrhoe; Niesen; Engegefühl des Halses
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	häufig	Dermatitis allergisch; Ekzem; Erythem; Urtikaria

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	an der Injektionsstelle: Erythem, Juckreiz, Schwellung
	häufig	an der Injektionsstelle: Beschwerden, Blutung, Schmerz, Urtikaria, Wärme Unwohlsein; Schwellung
Untersuchungen	häufig	forciertes Exspirationsvolumen erniedrigt

Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nach den Ergebnissen zweier vergleichender klinischen Prüfungen können bei der Anwendung des Ein-Stärken-Aufdosierungsschemas häufiger Nebenwirkungen auftreten als bei der Aufdosierung nach dem Standardschema. Zudem treten die Nebenwirkungen bei Anwendung des Ein-Stärken-Aufdosierungsschemas zu einem früheren Zeitpunkt in der Aufdosierungsphase auf als bei Anwendung des Standardschemas. Die systemischen Reaktionen waren im Schweregrad nicht höher ausgeprägt als im Standardschema.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ist bei der Anwendung des Ein-Stärken-Aufdosierungsschema mit dem der Erwachsenen vergleichbar. Es sind keine anderen Risiken in dieser Altersgruppe zu erwarten.

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-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock führen.

Der behandelnde Arzt muss über eine Notfallausrüstung und Erfahrung in der Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen verfügen.

Hinweise hierzu können der aktuell gültigen Leitlinie zur „Akuttherapie und Management der Anaphylaxie“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und weiterer Organisationen entnommen werden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Bei der allergenspezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung) werden dem Patienten zunehmende Dosen des Allergens, das die allergische Reaktion verursacht, mit dem Ziel injiziert, die allergischen Symptome klinisch zu bessern. Bei Anwendung der allergenspezifischen Immuntherapie mit Allergoiden erfolgt dies mit chemisch modifizierten Allergenen.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergenextrakte aus Gräser- und Getreidepollen

ATC-Code(s): V01AA02 (Gräser Pollen)
V01AA20 (Verschiedene)

Wirkmechanismus

Die allergenspezifische Immuntherapie ist gegenwärtig die einzige kausale Therapie für IgE-vermittelte allergische Erkrankungen.

Allergoide werden bevorzugt von Antigen-präsentierenden Zellen der Haut, dendritischen Zellen sowie Makrophagen aufgenommen, prozessiert und den T-Lymphozyten präsentiert.

Der genaue Mechanismus der Hyposensibilisierung ist noch nicht bekannt. Es gibt aber Hinweise dafür, dass die Induktion von regulatorischen T-Zellen und/oder eine funktionelle Umorientierung der allergenspezifischen T-Helferzellen für das Erreichen der klinischen Toleranz von wesentlicher Bedeutung sind. Die entsprechenden T-Zell aktivierenden Eigenschaften des Allergoids und eine daraus resultierende Zytokinsekretion konnte in *in vitro* Untersuchungen gezeigt werden. Nach präsaisonaler oder perennialer Verabreichung von Allergovit Gräser- und Getreidepollenpräparaten an Patienten mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis wurde eine deutliche IgG_1 und ganz besonders IgG_4 Antikörperantwort in klinischen Prüfungen bestätigt.

Aus Gräser und Getreidepollen abgeleitete Allergoide haben aufgrund der chemischen Modifizierung der Allergene keine oder nur wenige IgE-Bindungsstellen und binden daher nur geringfügig an die IgE Rezeptoren von Mastzellen und Basophilen. Diese geringe Reaktivität mit IgE Antikörpern führt zu einer verminderten Aktivierung von Mastzellen und Basophilen, deren Botenstoffe wie Histamin für die Auslösung der allergischen Reaktion verantwortlich sind. In *in vitro* Untersuchungen konnte eine, im Vergleich zu nativen Allergenen, verminderte Aktivierung von Basophilen durch das Allergoid gezeigt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer konfirmatorischen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase III Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer präsaisonalen Therapie mit Allergovit Gräserpollen bei 154 erwachsenen Patienten (77 Verum /77 Placebo) mit allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis, mit oder ohne kontrolliertem Asthma bronchiale (GINA I und II), ausgelöst durch Gräserpollen, untersucht.

Der Symptom-Medikations-Score (SMS) nach 2 präsaisonalen Therapie-Zyklen, der die Symptomatik an Auge, Nase und Lunge sowie den Medikationsbedarf umfasste, konnte statistisch signifikant ($p = 0,0179$) und klinisch relevant (48,4 % Verbesserung unter Allergovit im Vergleich zu Placebo, Median AUC des SMS) reduziert (gebessert) werden, ebenso konnte die Lebensqualität der Patienten signifikant erhöht werden ($p = 0,0252$). Bei der Interimsanalyse nach dem 1. präsaisonalen Therapie-Zyklus war die mediane AUC des SMS für Allergovit im Vergleich zu Placebo (statistisch signifikant; $p = 0,0256$) um 26,6% reduziert.

In einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit einer perennialen Therapie mit Allergovit Gräserpollen bei 47 Patienten mit Rhinitis/Rhinokonjunktivitis mit oder ohne kontrolliertem Asthma bronchiale, ausgelöst durch Gräserpollen, unter den kontrollierten Bedingungen einer Pollenkammer untersucht. Bei Pollenkammerstudien wird keine Bedarfsmedikation benötigt und daher kein Medikationsscore erhoben. Der Gesamtsymptomscore (Total nasal symptom score: TNSS), der die Obstruktion, Rhinorrhoe, Juck-/Niesreiz an der Nase umfasste, konnte im Vergleich zu vor der Behandlung nach 9-monatiger Behandlung signifikant reduziert werden ($p < 0,0001$). Die Prä-Post-Differenz entspricht einer Symptomreduktion von 38,9%.

Ergebnisse aus mehreren klinischen Prüfungen zeigen, dass die Therapie mit Allergovit Gräserpollen eine spezifische Immunantwort mit einer vermehrten Produktion spezifischer IgG Antikörper, insbesondere von IgG_4, induziert. Durch einen Hemmtest (FAB-Assay = IgE-Facilitated Allergen Binding*, in vitro* Test mit Blutserum) konnte in einer klinischen Prüfung belegt werden, dass diese durch Allergovit Gräserpollen induzierten IgG Antikörper, die Erkennung der Allergene aus Gräserextrakt, aber auch des Hauptallergens Phl p 5, durch IgE inhibiert.

Die Sicherheit der verkürzten Aufdosierung und der Ein-Stärken-Aufdosierung wurde in insgesamt 3 klinischen Prüfungen nachgewiesen. Zwar liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit des

verkürzten Aufdosierungsschemas und des Ein-Stärken Aufdosierungsschemas vor, jedoch wurde für die Ein-Stärken-Aufdosierung eine spezifische Immunantwort (IgG_4) nachgewiesen. Die kumulative Dosis in diesen klinischen Prüfungen entspricht aber mindestens derjenigen, für die ein klinischer Wirksamkeitsnachweis vorliegt.

In einer 15-Jahres-Follow up-Studie bei Kindern war für Allergovit Gräser- und Getreidepollenpräparate die Reduktion von Symptomen und Medikationsbedarf auch noch bis zu 12 Jahre nach Abschluss einer 3-jährigen präsaisonalen Therapie nachweisbar (disease modifying effect/Langzeiteffekt). Zusätzlich konnte eine Verbesserung der Asthmasymptomatik und Lungenfunktion sowie eine Prävention von Neusensibilisierungen bis zu 12 Jahre nach Therapieende gezeigt werden.

Eine 6-Jahres-Langzeitstudie bei Erwachsenen bestätigte diese Ergebnisse.

Erfahrungen zur Langzeitprävention wurden in die DGAKI-, ÄDA-, GPA-Leitlinie aufgenommen: ‚Sekundärpräventive Aspekte, insbesondere die Reduktion von Neusensibilisierungen und ein vermindertes Asthmarisiko, sind wichtige Gründe, die Indikation zum Therapiebeginn im Kindes- und Jugendalter früh zu stellen.' ‚Bei Mono- und Oligosensibilisierung kann die Entwicklung neuer Sensibilisierungen reduziert werden'.

Die allergenspezifische Immuntherapie soll daher frühzeitig im allergischen Erkrankungsprozess eingesetzt werden, um das spontane Fortschreiten des allergischen Entzündungs- und Erkrankungsprozesses zu beeinflussen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Allergoide in Allergovit sind an Aluminiumhydroxid adsorbiert, um eine Depotwirkung und damit eine verlangsamte Freisetzung zu erzielen.

Es ist anzunehmen, dass nach subkutaner Applikation, die jeweiligen Allergoide langsam von dem Adsorbens Aluminiumhydroxid freigesetzt werden, und von lokalen Antigen präsentierenden Zellen wie Makrophagen und dendritischen Zellen aufgenommen und prozessiert werden. Jene Zellen spielen auch für die Allergenelimination eine essentielle Rolle.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe und bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zur Reproduktionstoxizität sowie zur embryofetalen Entwicklung und zur lokalen Verträglichkeit lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Die Haltbarkeit beträgt, nach Anbruch einer Flasche 12 Monate, darf aber nicht das Verfallsdatum überschreiten. Nach Anbruch im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Bei korrekter Lagerung sollte es zu keinen sichtbaren Veränderungen des Präparates kommen. Sollte dennoch eine Ausflockung des Präparates auftreten, so ist das Präparat nicht mehr zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gebördelte Injektionsflaschen (6 ml) aus farblosem Röhrenglas der hydrolytischen Klasse I (Glasqualität gemäß Ph. Eur.; geeignet für Injektionszubereitungen) mit einem Gummistopfen (aus synthetischem Chlorbutylkautschuk = latexfrei) und einer Bördelkappe (aus Aluminium): 3 ml sterile Injektionssuspension.

Eine Packung mit einer Flasche Stärke A und einer Flasche Stärke B

Eine Packung mit einer Flasche Stärke A und zwei Flaschen Stärke B

Eine Packung mit einer Flasche Stärke B

Eine Packung mit zwei Flaschen Stärke B

Die Packungen werden mit Spritzen und Kanülen in einer weiteren Umverpackung ausgeliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Gebrauch muss die Flasche gründlich geschüttelt werden, um eine gleichmäßige Verteilung des Adsorbats zu erreichen.

Anwendungshinweise finden sich in Abschnitt 4.2.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Allergopharma GmbH & Co. KG

Hermann-Körner-Straße 52-54

21465 Reinbek

Deutschland

Tel.: 040/727 65–0

Fax: 040/722 77 13

E-Mail: info@allergopharma.com

8 ZULASSUNGSNUMMERN

Deutschland (Paul-Ehrlich-Institut):

Allergene	Zulassungs-nummern
Gräser-/Getreidepollenhaltige Allergenzusammensetzungen	
158 Roggen 100 %	542a/91a-b

Allergene	Zulassungs-nummern
006 Gräser 100 %	553a/91a-b
015 Gräser/Getreide 100 %	554a/91a-b

Allergene		Zulassungs-nummern
006 Gräser 158 Roggen	80 % 20 %	555a/91a-b
006 Gräser 158 Roggen	60 % 40 %	556a/91a-b
006 Gräser 108 Birke 158 Roggen	60 % 20 % 20 %	557a/91a-b
006 Gräser 106 Beifuß 158 Roggen	60 % 20 % 20 %	558a/91a-b
006 Gräser 158 Roggen 169 Wegerich	60 % 20 % 20 %	559a/91a-b
006 Gräser 106 Beifuß 158 Roggen 169 Wegerich	50 % 20 % 15 % 15 %	560a/91a-b

Allergene		Zulassungs-nummern
006 Gräser 108 Birke 158 Roggen 169 Wegerich	50 % 20 % 15 % 15 %	561a/91a-b
015 Gräser/Getreide 108 Birke	80 % 20 %	562a/91a-b
015 Gräser/Getreide 106 Beifuß	80 % 20 %	563a/91a-b
015 Gräser/Getreide 169 Wegerich	80 % 20 %	564a/91a-b

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.08.92

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.09.2007

10 STAND DER INFORMATION

07/2024

11 VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig