

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Fagales

A. FACHINFORMATION

22.07.2024

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALLERGOVIT® Baumpollenpräparate

<i>Baumpollenpräparate</i>	
ALLERGOVIT® BEH	
108 Birke	35 %
115 Erle	30 %
129 Hasel	35 %
ALLERGOVIT® BI	
108 Birke	100 %
ALLERGOVIT®	
129 Hasel	100 %
ALLERGOVIT®	
115 Erle	100 %
ALLERGOVIT®	
115 Erle	50 %
129 Hasel	50 %

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 Baumpollen

Allergovit Baumpollenpräparate 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 Therapeutischen Einheiten (TE):

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+} (als Adsorptionsmittel)

4 mg/ml Phenol (als Konservierungsmittel)

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:** die zuletzt gut vertragene Dosis wiederholen oder 1 Stufe zurück dosieren
- **Milde systemische Reaktion:** 1 Stufe zurück dosieren
- **Moderate systemische Reaktion:** 2 Stufen zurück dosieren und gegebenenfalls Neubeginn der Therapie mit Stärke A im Standardaufdosierungsschema (siehe Tabelle 1)
- **Schwere systemische Reaktion:** Neubeginn der Therapie mit Stärke A im Standardaufdosierungsschema (siehe Tabelle 1)

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

Die Therapie besteht aus 2 Phasen: der Einleitungsbehandlung und der 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

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

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 verkürzte Aufdosierungsschema als auch die Ein-Stärken-Aufdosierung haben in vergleichenden klinischen Prüfungen ein etwas höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zum Standardschema gezeigt. Zudem treten bei Anwendung des Ein-Stärken-Aufdosierungsschemas die Mehrzahl der Nebenwirkungen zu Beginn der Aufdosierungsphase auf.

Daher sollten diese beiden Schemata nur von Ärzten mit besonderer allergologischer Erfahrung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Einleitungsbehandlung erfolgt in allen 3 Aufdosierungsschemata präseasonal und 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 präseasonale 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 präseasonal 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 präseasonalen 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

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.

Bei Kindern über 5 Jahren liegen nur wenige klinische Daten vor, die aber für einen Wirksamkeitsnachweis nicht ausreichen. Die Daten zur klinischen Sicherheit zeigen kein höheres Risiko als bei Erwachsenen.

Einleitungsbehandlung (Aufdosierung):

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 Ärzten mit besonderer allergologischer Erfahrung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Einleitungsbehandlung erfolgt präseasonal 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 präseasonale 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 präseasonal 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 präseasonalen Therapie wird jährlich erneut mit der niedrigsten Dosis im jeweiligen Dosierschema 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 in Tabelle 5 aufgeführten Schema fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

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 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 maligne Tumorerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert, aktive Tuberkulose)
- klinisch relevante Herz-Kreislaufinsuffizienz – bei kardiovaskulären Erkrankungen erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe
- Erkrankungen des Immunsystems (schwere systemische Autoimmunerkrankungen, immunkomplexinduzierte Immunopathien, Immundefekte, Multiple Sklerose etc.)
- schwerwiegende systemische Reaktionen bei allergenspezifischer Immuntherapie in der Vergangenheit
- schwere psychiatrische 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 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 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 Baumpollenpräparate 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, die eine antihistaminerge Wirkung haben (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 Baumpollenpräparaten 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**

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Allergovit Baumpollenpräparaten bei Schwangeren vor.

Deshalb wird eine Therapie mit Allergovit Baumpollenpräparaten 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.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Allergovit Baumpollenpräparaten verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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 hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da häufig 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 Baumpollenpräparaten gibt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus 4 klinischen Prüfungen mit Allergovit Birke an 401 Patienten (344 Erwachsene, 26 Jugendliche, 31 Kinder), die mit dem Standardaufdosierungsschema (7 Injektionen) aufdosiert wurden, 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	häufig	Rhinitis; Konjunktivitis
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	anaphylaktische Reaktion; Überempfindlichkeit; Verschlechterung von allergischen Symptomen
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
	gelegentlich	Schwindel; Parästhesie
Augenerkrankungen	gelegentlich	Augenreizung; Augenlidödem; Augenjucken
Herzerkrankungen	gelegentlich	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	gelegentlich	Flush

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich	Asthma; Husten; vermehrte Sekretion im Bereich der oberen Luftwege; nasaler Pruritus; Rachenreizung; Niesen; Giemen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	oraler Pruritus; Glossodynie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	gelegentlich	Ekzem; (Verschlechterung einer) Neurodermitis; Juckreiz; Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	gelegentlich	muskuläre Schwäche; Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	an der Injektionsstelle: Erythem, Juckreiz, Schwellung, Reaktion
	häufig	an der Injektionsstelle: Schmerz, Wärme, Müdigkeit
	gelegentlich	an der Injektionsstelle: Ekzem, Granulom, Hämatom, Verhärtung, Ödem, Parästhesie, Urtikaria; Unbehagen; Kältegefühl

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 Baupollenpräparaten gibt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus einer klinischen Prüfung mit Allergovit Birke an 63 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	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	allergische Rhinitis; Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Hypersalivation
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	häufig	Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	an der Injektionsstelle: Schwellung, Erythem, Juckreiz, Schmerz
	häufig	an der Injektionsstelle: Wärme, Empfindungslosigkeit, Beschwerden, Hämatom, Hypästhesie, Verhärtung, Ausschlag, Urtikaria

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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 Aufdosierung nach dem Standardschema. Die systemischen Reaktionen waren im Schweregrad nicht stärker ausgeprägt als im 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 Baumpollenpräparaten gibt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus einer klinischen Prüfung mit Allergovit Birke an 103 Patienten (47 Erwachsene, 25 Jugendliche, 31 Kinder), die mit dem Ein-Stärken-Aufdosierungsschema (3 Injektionen der Stärke B) aufdosiert wurden, dargestellt nach Systemorganklassen und Häufigkeit entsprechend der MedDRA Konvention:

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	häufig	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	nasaler Pruritus; Niesen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	an der Injektionsstelle: Erythem, Juckreiz, Schwellung, Schmerz
	häufig	an der Injektionsstelle: Ödem, Parästhesie, Ausschlag, Urtikaria, Wärme; Fieber

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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 Ein-Stärken-Aufdosierungsschemas häufiger Nebenwirkungen auftreten als bei der Aufdosierung nach dem Standardschema. Zudem tritt die Mehrzahl der Nebenwirkungen bei Anwendung des Ein-Stärken-Aufdosierungsschemas zu Beginn der Aufdosierungsphase auf. Die systemischen Reaktionen waren im Schweregrad nicht stärker ausgeprägt als im Standardschema.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ist bei der Anwendung des Ein-Stärken-Aufdosierungsschemas 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 Baumpollen

ATC-Code: V01AA05 (Baumpollen)

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 konnten in *in vitro* Untersuchungen gezeigt werden. Nach präseasonaler oder perennialer Verabreichung von Allergovit Birkenpollenpräparaten an Patienten mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis wurde eine deutliche IgG Antikörperantwort, insbesondere von IgG₄, in klinischen Prüfungen bestätigt.

Die chemische Modifizierung der Allergene zu Allergoiden hat zum Ziel, dass sie keine oder nur wenige IgE-Bindungsstellen aufweisen und daher nur geringfügig an die IgE Rezeptoren von Mastzellen und Basophilen binden. Eine 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 randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit einer perennialen Therapie mit Allergovit Birke bei 48 Patienten mit Rhinitis/Rhinokonjunktivitis mit oder ohne kontrolliertem Asthma bronchiale, ausgelöst durch Birkenpollen, unter den kontrollierten Bedingungen einer Pollenkammer untersucht. 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 ($p < 0,0001$).

Primärer Zielparameter:

Gesamtsymptomscore (TNSS)^{A,B}

Allergovit Birke:

vor Therapie $23,31 \pm 11,45$

nach Therapie $14,35 \pm 10,60$

Prä-Post-Differenz $-9,81 \pm 14,01$

Die Prä-Post-Differenz entspricht einer Symptomreduktion von 42,1%.

^A Gesamtsymptomscore der Patienten (Adjustierter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)

^B Bei Pollenkammerstudien wird keine Bedarfsmedikation benötigt und daher kein Medikationsscore erhoben.

Ergebnisse aus 4 klinischen Prüfungen zeigen, dass die Therapie mit Allergovit Birke eine spezifische Immunantwort mit einer vermehrten Produktion spezifischer IgG Antikörper, insbesondere von IgG₄, induziert. Durch einen Hemmtest (FAB-Assay = IgE-Facilitated Allergen Binding, *in vitro* Test mit Blutserum) konnte in einer klinischen Prüfung belegt werden, dass die Stimulierung der IgG Antikörper durch Allergovit Birke die Erkennung der Allergene aus Birkenextrakt, insbesondere auch des Hauptallergens Bet v1, durch IgE inhibiert.

Für die verkürzte Aufdosierung und die Ein-Stärken-Aufdosierung ist eine spezifische Immunantwort (IgG₄) nachgewiesen worden, es liegen jedoch keine Daten zur klinischen Wirksamkeit vor (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit und Verträglichkeit der verkürzten Aufdosierung wurde in einer randomisierten klinischen Prüfung bei Erwachsenen nachgewiesen.

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Ein-Stärken-Aufdosierung wurde in einer randomisierten klinischen Prüfung bei Erwachsenen, sowie bei Jugendlichen (12-17 Jahre) und Kindern (5-11 Jahre), belegt.

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		Zulassungsnummern
<i>Baumpollen Allergenzusammensetzungen</i>		
108 Birke	100 %	547a/91a-b
115 Erle	100 %	548a/91a-b
129 Hasel	100 %	549a/91a-b

Allergene		Zulassungsnummern
115 Erle	50 %	565a/91a-b
129 Hasel	50 %	
108 Birke	35 %	566a/91a-b
115 Erle	30 %	
129 Hasel	35 %	

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