

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Depigoid 10 DPP/ml, 100 DPP/ml oder 1000 DPP/ml
Suspension zur Injektion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff(e):

Depigmentierter, mit Glutaraldehyd polymerisierter Allergenextrakt aus Baum-, Gräser-, Kräuterpollen oder Milben, entweder als Individualallergen oder Mischung nach individueller ärztlicher Rezeptur.

1 ml enthält 10 DPP* oder 100 DPP* für Milben und 100 DPP* oder 1000 DPP* für alle anderen Allergene.

* DPP = biologische Einheit (1 DPP entspricht 1 HEP₁ des nativen Allergenextrakts nach Depigmentierung und Polymerisierung)

An Aluminiumhydroxid adsorbiert, hydratisiert (0,52 Milligramm Al³⁺ pro Dosis)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion.

Das Produkt weist einen Bodensatz auf, der durch Schütteln leicht aufzulösen ist, wodurch eine schimmernde Suspension entsteht. Allergenextrakte sind biologische Produkte, deren Farbgebung je nach Charge variieren kann. Die Farbe der fertigen Suspension reicht von farblos über gelb bis braun-gelb, ohne dass deren biologische Wirkung beeinträchtigt wird.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Depigoid ist ein Injektionspräparat zur spezifischen Immuntherapie, das zur Behandlung allergischer Erkrankungen vom Sofort-Typ (IgE-vermittelt) angewendet wird, z. B. allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis und/oder allergische Rhinokonjunktivitis, mit oder ohne allergischem Asthma bronchiale, die durch allergene Substanzen aus Pollen (Baum-, Gräser- und Kräuterpollen) oder aus Milben ausgelöst werden. Die Diagnose einer allergischen Erkrankung erfordert eine sorgfältige allergologisch ausgerichtete Anamnese und geeignete Diagnostik wie Prick-Tests auf der Haut und auch *in-vitro*-Analysen, um spezifische IgE- und andere Parameter zu ermitteln.

Depigoid ist bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren indiziert. Die Quick-Aufdosierung wird erst bei Kindern über 12 Jahren angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Depigoid darf ausschließlich subkutan angewendet werden.

Die biologische Wirksamkeit von Depigoid wird in DPP-Einheiten angegeben. Diese Einheiten sind nicht synonym mit den Einheiten, welche die Wirksamkeit anderer Immuntherapeutika beschreiben.

Die Behandlung mit Depigoid kann sowohl als präseasonale Kurzzeitimmuntherapie als

auch als ganzjährige Therapie durchgeführt werden.

Dosierung

Die Behandlung besteht aus einer Grundbehandlung und einer Fortsetzungsbehandlung.

Grundbehandlung

Die Grundbehandlung kann mit 2 verschiedenen Aufdosierungsschemata erfolgen:

1. Konventionelles Aufdosierungsschema: Die Therapie wird mit einer Dosis von 0,2 ml aus Flasche Nr. 1 eingeleitet (erste Injektion). Die zweite Injektion mit einer Dosis von 0,5 ml aus Flasche Nr. 1 erfolgt eine Woche nach der ersten Injektion. In wöchentlichen Intervallen werden danach die Injektionen mit einer Dosis von 0,2 ml und anschließend 0,5 ml aus Flasche Nr. 2 verabreicht. Nach Erreichen der Höchstdosis von 0,5 ml aus Flasche Nr. 2 ist die Grundbehandlung abgeschlossen.

2. Quick-Aufdosierungsschema:

Es ist darauf zu achten, dass die Anwendung von Injektionspräparaten zur spezifischen Immuntherapie mit diesem Aufdosierungsschema nur unter Aufsicht eines entsprechend geschulten Facharztes erfolgen darf. Siehe Abschnitt 4.4 für weitere Details.

Bei Anwendung dieses Schemas kann es häufiger zum Auftreten lokaler und systemischer Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). Es ist besonders wichtig, dass dieses Aufdosierungsschema nur bei Patienten mit einem prädiktiven FEV₁- oder PEF-Wert von > 80 % vor der Injektion angewendet wird.

Die Behandlung wird mit einer Dosis von 0,2 ml aus Flasche Nr. 2 eingeleitet (erste Injektion, z. B. linker Arm). Die zweite Injektion mit einer Dosis von 0,3 ml aus Flasche Nr. 2 erfolgt 30 Minuten nach der ersten Injektion in den anderen Arm (z. B. rechter Arm), vorausgesetzt, die erste Dosis führte zu keinen systemischen Nebenwirkungen. Nach der Anwendung einer Gesamtdosis von 0,5 ml aus Flasche Nr. 2 ist die empfohlene Maximaldosis erreicht und die Grundbehandlung innerhalb eines Tages abgeschlossen.

Fortsetzungsbehandlung

Sobald die maximal empfohlene Dosis (0,5 ml aus Flasche Nr. 2) erreicht ist, unabhängig vom gewählten Aufdosierungsschema, kann die Fortsetzung der Behandlung ganzjährig oder als präseasonale Kurzzeitimmuntherapie durchgeführt werden. Die Fortsetzungsbehandlung ist abhängig von vorhandenen Allergenen im Umfeld und den Empfehlungen des verschreibenden Arztes.

1. Ganzjährige Therapie:

Für die Fortsetzungsbehandlung mit der individuellen Höchstdosis (in der Regel 0,5 ml aus Flasche Nr. 2) wird empfohlen, das Injektionsintervall auf 4–6 Wochen auszudehnen. Eine Dosisreduktion bei Übergang auf eine neue Flasche Nr. 2 ist nicht erforderlich.

2. Präseasonale Kurzzeitimmuntherapie:

Soll die Fortsetzungsbehandlung präseasonal abgeschlossen werden, können die Injektionen mit der Höchstdosis (in der Regel 0,5 ml aus Flasche Nr. 2) bis zum Einsetzen des Pollenfluges in wöchentlichen Intervallen verabreicht werden.

Eine Kurzzeitimmuntherapie kann bei geeigneter Indikation in eine ganzjährige Therapie überführt werden.

Zum Erreichen eines vollständigen und langfristigen klinischen Nutzens wird empfohlen, die Immuntherapie 3–5 Jahre lang kontinuierlich durchzuführen.

Diese Dosierungsschemata sind als Leitfaden für die Behandlung mit Depigoid anzusehen. Diese Empfehlungen stammen von Daten, die in klinischen Studien und der klinischen Praxis gesammelt wurden. Der behandelnde Arzt kann, abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit der Behandlung, auch Dosierungen oder Intervalle empfehlen, die von den vorgeschlagenen abweichen.

Die Behandlung sollte, falls keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, nicht vorzeitig abgebrochen werden. Nebenwirkungen treten zwar häufig auf, jedoch können diese von leichter und vorübergehender Natur sein oder sind durch eine Dosisanpassung behandelbar. Siehe Nebenwirkungen und Dosisanpassungen in Abschnitt 4.8.

Intervallüberschreitung zwischen den Injektionen

Grundbehandlung

1. Konventionelles Aufdosierungsschema:

Mit wöchentlichen Injektionsintervallen ist wie folgt zu verfahren:

3 Wochen seit der letzten Injektion: Dosis nicht steigern. Die Dosis der letzten Injektion ist zu wiederholen.

4 Wochen seit der letzten Injektion: Eine Stufe im Schema zurückgehen.

5 Wochen seit der letzten Injektion: Mit der Therapie von vorne beginnen.

2. Quick-Aufdosierung:

Da bei diesem Schema die Grundbehandlung innerhalb eines Tages abgeschlossen ist, werden nur Empfehlungen für Dosierungen bei Intervallüberschreitungen während der Fortsetzungsbehandlung gegeben.

Fortsetzungsbehandlung

Ganzjährige Therapie und präseasonale Kurzzeitimmuntherapie:

7 Wochen seit der letzten Injektion: Eine Stufe im konventionellen Aufdosierungsschema zurückgehen.

8–9 Wochen seit der letzten Injektion: Zwei Stufen im konventionellen Aufdosierungsschema zurückgehen.

> 10 Wochen seit der letzten Injektion: Mit dem konventionellen Aufdosierungsschema von vorne beginnen.

Oder alternativ:

> 7 Wochen seit der letzten Injektion: Mit dem Quick-Aufdosierungsschema von vorne beginnen.

Kinder und Jugendliche

Dosierungsschema und Mengen des zu injizierenden Allergens für Kinder sind identisch mit denen für Erwachsene.

Kinder unter 5 Jahren werden normalerweise nicht als geeignete Patienten für eine Hyposensibilisierung angesehen, da in dieser Altersgruppe Akzeptanz- und Kooperationsprobleme wahrscheinlicher sind als bei Erwachsenen. Für Kinder über 5 Jahren existieren wenig klinische Daten. Eine Wirk-

samkeit kann nicht belegt werden, jedoch lassen Daten zur Sicherheit kein höheres Risiko als gegenüber Erwachsenen erkennen.

Das Quick-Aufdosierungsschema sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden, da hier keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit existieren.

Ältere Patienten:

Es liegen keine Erfahrungen mit Depigoid aus klinischen Studien mit älteren Patienten vor.

Eine subkutane Immuntherapie wird selten bei Patienten älter als 60 Jahren angewendet, außer bei einer Insektengift-Allergie.

Eine Immuntherapie kann allerdings bei der Behandlung von Patienten jeglichen Alters in Betracht gezogen werden und eine Risiko-Nutzen-Bewertung muss jeweils individuell durchgeführt werden. Die Risiko-Nutzen-Bewertung muss bei älteren Patientengruppen sorgfältig durchgeführt werden, da bei ihnen zusätzliche gesundheitliche Beschwerden wie Hypertonie, koronare Herzkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen und/oder Herzrhythmusstörungen vorliegen können, die das Risiko der Immuntherapie erhöhen können.

Eine Immuntherapie kann bei älteren Patientengruppen einen signifikanten Nutzen haben und sollte bei entsprechenden Indikationen in Betracht gezogen werden, wenn keine relevanten Komorbiditäten vorliegen. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Allgemeine Empfehlungen vor Anwendung der Injektion:

- Die Behandlung nicht durchführen, wenn der Patient an einer akuten Erkrankung (Fieber, Infektion) oder unkontrolliertem Asthma leidet.
- Den Patienten fragen, ob in den vergangenen 3 Tagen allergische Symptome wie Rhinitis, Keuchen, Dyspnoe etc. und aufgrund einer vorherigen Anwendung Allergie-Symptome, einschließlich Folgereaktionen, aufgetreten sind. Jede Dosiserhöhung muss sich nach der Verträglichkeit des Patienten hinsichtlich der vorangegangenen Dosis richten.
- Den Patienten zu Änderungen seiner symptomatischen Antiallergika befragen.
- Kontrolle der Lungenfunktion bei Asthma-Patienten mittels Peak-Flow-Messung, Spirometrie etc.
- Bei jeder Anwendung den Arm wechseln.
- Eine Notfall-Reanimationsausstattung muss zur Verfügung stehen.

Anweisungen zur Herstellung und Anwendung der Injektion:

- Das Produkt (Allergen, Konzentration, Volumen und Verfallsdatum) vor jeder Injektion nochmals prüfen.
- Unmittelbar vor dem Aufziehen der Dosis in die Spritze die Durchstechflasche gründlich schütteln.
- Die Haut desinfizieren.
- Die Injektion muss subkutan in die Streckseite (posterolateral) des mittleren Oberarms verabreicht werden, ungefähr 4 cm proximal des Olecranon bis zur Oberarmmitte (unterhalb des Deltamuskels).

- Mittels Aspiration eine intravasale Injektion ausschließen. Wenn Blut auftritt, die Nadel entfernen, die Spritze mitsamt der darin enthaltenen Dosis entsorgen und erneut beginnen, wobei an einer anderen Stelle injiziert werden muss.
- An der Injektionsstelle weder kratzen noch diese massieren, da dies eine lokale Reaktion auslösen oder verschlimmern kann.

Nach der Injektion:

- Den Patienten anweisen, nach der Injektion zwecks Beobachtung von Nebenwirkungen mindestens 30 Minuten unter medizinischer Aufsicht zu verbleiben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Den Patienten anweisen, beim verspäteten Auftreten von Symptomen, die auf Nebenwirkungen hindeuten, medizinische Hilfe einzuholen.
- Den Patienten anweisen, mehrere Stunden vor und nach der Injektion keine anstrengenden körperlichen Tätigkeiten durchzuführen und Sonnenbäder, heiße Bäder und Saunagänge zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Eine Immuntherapie mit Allergenen sollte in den folgenden Fällen nicht durchgeführt werden:

- Akute oder chronische Infektionen oder schwerwiegende Entzündungen, z. B. aktive Tuberkulose
- Pathologische Zustände, welche die Zielorgane beeinflussen (z. B. Emphysem, Bronchiektasen)
- Schweres, unkontrolliertes Asthma mit dauerhaft verringerten Lungenfunktionen (FEV₁) unter 70 % des Vorhersagewertes trotz optimaler pharmakologischer Behandlung und/oder steroidpflichtiges Asthma
- Klinisch relevante Erkrankungen (z. B. der Leber, der Nieren, des Nervensystems, der Schilddrüse oder rheumatische Erkrankungen)
- Maligne Tumorerkrankungen
- Klinisch relevante immunologische Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, Immunsuffizienz (auch durch Immunsuppressiva verursacht)
- Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung
- Systemische oder topische Behandlung mit Beta-Blockern (oder ein Medikament, das das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung mit Adrenalin verringert)
- Andere Erkrankungen, bei denen die Anwendung von Adrenalin kontraindiziert ist (z. B. Hyperthyreose)
- Schwerwiegende emotionale Störungen, welche die Kommunikation mit dem Arzt und die Patienten-Compliance beeinträchtigen können
- Patienten, die trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidase-Hemmer anwenden
- Bei einer Schwangerschaft darf nicht mit einer Immuntherapie begonnen werden. Im Falle einer Schwangerschaft während einer Immuntherapie muss der zuständige Arzt konsultiert werden, bevor die Behandlung fortgesetzt werden kann (siehe Abschnitt 4.6)
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Nur allergologisch geschulte und allergologisch erfahrene Ärzte sollten Injektionspräparate zur spezifischen Immuntherapie verschreiben. Die Anwendung von Injektionspräparaten zur spezifischen Immuntherapie darf nur unter Aufsicht eines entsprechend geschulten Facharztes erfolgen, insbesondere dann, wenn das Quick-Aufdosierungsschema angewendet wird. Eine Notfall-Reanimationsausstattung muss zur Verfügung stehen.
- Depigoid darf nicht angewendet werden, wenn der Patient an Fieber, einer akuten Infektion, schweren allergischen Symptomen oder unkontrolliertem Asthma leidet. Die Injektionen müssen bei Patienten mit einer Verschlechterung allergischer Symptome oder einem erhöhten Bedarf an Antiallergika verschoben werden, wenn es innerhalb der zurückliegenden 3 Tage zu einer erneuten Allergen-Exposition kam.
- Patienten müssen nach der Injektion zwecks Beobachtung von Nebenwirkungen mindestens 30 Minuten unter medizinischer Aufsicht verbleiben. Siehe Abschnitt 4.8.
- Wenn zwei Depigoid-Präparate bei einem Patienten angewendet werden, wird empfohlen, zwischen den Injektionen ein Intervall von 2–3 Tagen einzuhalten. Werden zwei Produkte am selben Tag injiziert, wird empfohlen, jedes Immuntherapeutikum in einen anderen Arm zu injizieren und ein Intervall von mindestens 30 Minuten zwischen den Injektionen einzuhalten. Der Patient muss nach der letzten Injektion 30 Minuten unter medizinischer Aufsicht verbleiben.
- In der Routine-Anwendung hat sich gezeigt, dass zwei Depigoid-Präparate mit der Quick-Aufdosierung (Grundbehandlung) in einem Abstand von 2–3 Tagen verabreicht werden können. In der Fortsetzungsbehandlung, eine Woche (prä-saisonale Kurzzeittherapie) bzw. 4–6 Wochen (ganzjährige Therapie) nach der Quick-Aufdosierung, können beide Präparate am gleichen Tag unter Wechsel des Armes verabreicht werden. Der Abstand zwischen beiden Injektionen sollte mindestens 30 Minuten betragen.
- Eine prophylaktische Impfung sollte während der Fortsetzungsbehandlung der jeweiligen Immuntherapie durchgeführt werden. Eine prophylaktische Impfung sollte frühestens 1 Woche nach der letzten Injektion von Depigoid durchgeführt werden (außer in lebensbedrohlichen Situationen). Die nächste Depigoid-Injektion sollte erst dann verabreicht werden, wenn die Reaktionen auf die Immunisierung vollständig abgeklungen sind und frühestens 14 Tage nach der prophylaktischen Impfung.
- Patienten sollten angewiesen werden, mehrere Stunden vor und nach der Injektion keine anstrengenden körperlichen Tätigkeiten durchzuführen und Sonnenbäder, heiße Bäder und Saunagänge zu vermeiden.
- Depigoid-Injektionen sollten nur verabreicht werden, wenn der Patient symptomfrei ist oder wenige und kontrollierte Symptome aufweist. Weist der Patient zum geplanten Zeitpunkt mehrere schwe-

re Symptome auf, sollte die Injektion so lange verschoben werden, bis der Patient symptomfrei ist oder diese nur vereinzelt auftreten und kontrolliert werden können. Bei der Behandlung mit Pollenextrakten während der Pollensaison ist im Allgemeinen eine Dosisverringering nicht notwendig, wenn der Patient symptomfrei ist oder wenige und gut kontrollierbare Symptome aufweist und Depigoid gut verträgt.

- Latex-Allergie: Der Stopfen der Durchstechflasche ist latexfrei, so dass bei Patienten, die allergisch auf Latex reagieren, kein Risiko hinsichtlich allergischer Reaktionen besteht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine Immuntherapie sollte nicht gleichzeitig mit einer immunsuppressiven Behandlung durchgeführt werden.

Eine zusätzliche Allergenexposition (exogen oder iatrogen) kann eventuell die Verträglichkeit gegenüber der Immuntherapie verringern.

Wenn symptomatische Antiallergika (wie etwa Antihistaminika, Mastzelldegranulationshemmer, Leukotrienantagonisten oder Kortikosteroide) gleichzeitig angewendet werden, können diese die Toleranzgrenze der Immuntherapie eventuell erhöhen oder leichte Nebenwirkungen überdecken. Wenn der Patient vor der Injektion vergessen sollte, seine oder ihre regelmäßig einzunehmenden Arzneimittel einzunehmen, können Nebenwirkungen auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Während der Schwangerschaft wird die Einleitung einer Behandlung mit Depigoid nicht empfohlen. Im Falle einer Schwangerschaft während einer Immuntherapie muss der zuständige Arzt konsultiert werden, bevor die Behandlung fortgesetzt werden kann.

Stillzeit:

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Depigoid während der Stillzeit vor.

Fertilität:

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich einer möglichen Auswirkung von Depigoid auf die Fertilität vor.

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

Depigoid kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. In seltenen Fällen kann es nach der Injektion zu einem leichten Müdigkeitsgefühl kommen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen aufgrund einer subkutanen Immuntherapie sind lokale Reaktionen an der Applikationsstelle.

Lokale Reaktionen können in Form von Rötung, Schwellung, Juckreiz und Wärme an der Injektionsstelle auftreten und kommen häufig vor. Sie verschwinden von selbst. Wenn sie leicht-mittelschwer sind und einen Durchmesser ≤ 10 cm aufweisen, ist keine Behandlung oder Dosisanpassung der Immuntherapie notwendig. Große lokale Reaktionen (Durchmesser > 10 cm) lassen auf keine nachfolgenden systemischen Reaktionen schließen. Subkutane Knoten können als Reaktion auf das Aluminiumhydroxid auftreten. Sie sind für gewöhnlich von vorübergehender Natur, können aber Juckreiz verursachen und Wochen oder Monate andauern. In seltenen Fällen können sich Knoten zu einem Granulom entwickeln.

Systemische Reaktionen verursachen Symptome und Anzeichen in einem oder mehreren anatomischen Systemen, die weitab der Injektionsstelle liegen. Systemische Reaktionen können von leichtem Niesen bis hin zu plötzlich auftretendem anaphylaktischem Schock reichen, lebensbedrohlich sein und sogar zum Tode führen.

Tabelle 1 zeigt im Überblick das Grading-System für systemische Reaktionen (SR) laut Vorschlag der World Allergy Organization (*Subcutaneous Immunotherapy System Reaction Grading System*) und die jeweils in klinischen Studien und Sicherheitsuntersuchungen ermittelten Häufigkeiten. Diese Nebenwirkungen sind geordnet nach betroffenen Organsystemen (Systemorganklassen) und Schwere aufgeführt. Die Angaben zur Häufigkeit (SR pro Injektion) beruhen auf der folgenden Konvention:

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).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Todesfälle wurden mit einer Häufigkeit von 1 pro 2–2,5 Millionen Injektionen gemeldet (unkontrolliertes Asthma [FEV₁ < 70 %] war in der Mehrzahl der Fälle ein Risikofaktor).

Entsprechend der EAACI-Klassifikation sind leichte systemische Reaktionen unter anderem Müdigkeit, lokalisierte Urtikaria, Rhinitis oder leichtes Asthma. Mittelschwere systemische Reaktionen sind unter anderem generalisierte Urtikaria, Angioödem und/oder mittelschweres Asthma. Schwere systemische Reaktionen fallen unter den Begriff „Anaphylaxie“ und beinhalten unter anderem anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischen Schock. Anaphylaktische Reaktionen bestehen aus der gleichzeitigen Erkrankung mehrerer räumlich getrennter Organe, wobei mehrere Symptome gleichzeitig auftreten, wie etwa: Generalisiertes Jucken, Wärmegefühl, Urtikaria, Angioödem, Rhinitis, Konjunktivitis, metallischer Geschmack, Gefühl einer bevorstehenden Bedrohung, Unwohlsein, Schwindel, Schwitzen, Husten, Kopfschmerz, Dyspnoe, Keuchen, Bronchospasmus, Stridor, gastrointestinale Erkrankung mit Blähungen, Erbrechen, Abdominalkrämpfe, Diarrhoe, Uteruskrämpfe, Meltrorrhagie, Arrhythmien, Schwindelgefühl,

Hypotonie, unregelmäßiger Herzschlag, Synkope, Verlust der Sphinkterkontrolle (Inkontinenz), Kreislaufkollaps, Krampfanfälle und/oder Bewusstlosigkeit.

Der Schweregrad einer systemischen Reaktion hängt auch davon ab, wie schnell sich die Symptome nach der Injektion entwickeln. Juckende Handflächen, Fußsohlen und Kopfhaut sind Warnsignale. Symptome, die innerhalb weniger Minuten nach der Injektion auftreten, können ein Anzeichen einer schweren Anaphylaxie sein: Treten innerhalb von Minuten nach der Injektion Erytheme und Urtikaria, Rhinitis oder Asthma auf, können sich diese oftmals zu einer Anaphylaxie weiterentwickeln und müssen umgehend behandelt werden. Leichte Symptome können schnell zu einer schweren Anaphylaxie fortschreiten. Geeignete Notfalleinrichtungen zur Behandlung eines anaphylaktischen Schocks müssen während und nach der Behandlung unmittelbar zur Verfügung stehen.

Die Gesamtrate systemischer Reaktionen liegt im Bereich von 5–3,7 % der Patienten, dies entspricht 0,2 % (Spannweite 0,026–0,37 %) der Injektionen. Aus den bisher veröffentlichten Studien ergibt sich eine hohe Variabilität der Häufigkeit SCIT-induzierter systemischer Reaktionen je nach dem verwendeten Allergen und Injektionsschema sowie der Schwere und Art der Erkrankung vor der Behandlung.

Im Falle schwerer systemischer Reaktionen sollte die Immuntherapie ausgesetzt werden, bis der behandelnde Arzt der Auffassung ist, dass die Therapie fortgesetzt werden kann. Zur Dosisanpassung im Falle einer Nebenwirkung, siehe Abschnitt 4.9.

Behandlung von Nebenwirkungen

- Große lokale Reaktionen: Schwellung an der Injektionsstelle > 10 cm Durchmesser. Siehe 4.9.

Therapie:
Lokale kalte Umschläge und, falls erforderlich, orale Antihistaminika.

- Systemische Reaktionen: Therapie:

Bei durch Immuntherapien verursachten schweren systemischen Reaktionen ist Adrenalin das Mittel der ersten Wahl. Je früher es angewendet wird, desto schneller klingt die Reaktion ab. Die beste Art der Anwendung ist die intramuskuläre Verabreichung (i.m.) mit einer Verdünnung von 1 : 1.000 im anterolateralen Bereich des mittleren Drittels des Oberschenkels. Gelöstes Adrenalin, 0,01 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 0,3–0,5 mg (Erwachsene) und 0,3 mg (Kinder), bei Bedarf alle 5 bis 15 Minuten intramuskulär angewendet, ist die empfohlene Dosierung zur Kontrolle von Symptomen und Aufrechterhaltung des Blutdrucks.

Die folgenden Daten können von Nutzen sein:

Adrenalinlösung i.m. – Erwachsene
0,5 mg i.m. = 0,5 ml einer 1 : 1.000 Adrenalin-Verdünnung

Adrenalinlösung i.m. – Kinder
> 12 Jahre: 0,5 mg i.m. (0,5 ml), d.h. die gleiche Dosis wie bei Erwachsenen, oder 0,3 mg i.m. (0,3 ml), wenn das Kind von geringer Größe oder präpubertär ist.
> 6–12 Jahre: 0,3 mg i.m. (0,3 ml)
> 3–6 Jahre: 0,15 mg i.m. (0,15 ml)

Tabelle 1 – Grading-System der World Allergy Organization für systemische Reaktionen auf subkutane Immuntherapien

Systemorganklasse	Grad und Häufigkeit der Nebenwirkung			
	Grad 1 = Gelegentlich	Grad 2 = Gelegentlich	Grad 3 = Selten	Grad 4 = Sehr selten*
	Symptom(e)/Anzeichen in 1 Organsystem vorhanden (jedoch kein Asthma und nicht gastrointestinal oder kardiovaskulär)	Symptom(e)/Krankheitszeichen in mehr als 1 Organsystem vorhanden oder mindestens eins der folgenden:	Symptom(e)/Krankheitszeichen in mehr als 1 Organsystem vorhanden oder mindestens eins der folgenden:	Symptom(e)/Krankheitszeichen in mehr als 1 Organsystem vorhanden oder mindestens eins der folgenden:
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Generalisierter Juckreiz, Hautröte oder Hitze-/Wärmegefühl; Angioödem (nicht Larynx, Zunge oder Uvula)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinitis (z. B. Niesen, Rhinorrhoe, juckende und/oder verstopfte Nase); Räusperrn („Kratzen im Hals“); Husten, dessen Ursprung in den oberen Atemwegen gesehen wird	Asthma: Husten, pfeifende Atmung, Atemnot (z. B. Abfall von FEV ₁ oder Peak Flow auf < 40 %, der auf inhalierten Bronchodilator anspricht)	Asthma (z. B. Abfall von FEV ₁ oder Peak Flow ≥ 40 %, der NICHT auf inhalierten Bronchodilator anspricht; Ödem des Larynx, der Zunge oder der Uvula mit oder ohne Stridor)	Ateminsuffizienz mit oder ohne Bewusstseinsverlust
Augenerkrankungen	Erythem, juckende oder tränende Augen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Übelkeit, metallischer Geschmack oder Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalkrämpfe, Erbrechen oder Diarrhö		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Uteruskrämpfe		
Gefäßerkrankungen				Hypotonie mit oder ohne Bewusstseinsverlust

* Unkontrolliertes Asthma (FEV₁ < 70 %) war in der Mehrzahl der Fälle ein Risikofaktor.

Intravenös verabreichtes Adrenalin (i.v.) sollte nur bei stationären Patienten und nur durch geschulte Ärzte mit Erfahrung in der Anwendung und Titration von Vasopressoren (z. B. Anästhesisten, Notärzte, Intensivmediziner) angewendet werden. Patienten, denen Adrenalin i.v. verabreicht wird, müssen überwacht werden (mindestens kontinuierliches EKG und Pulsoxymetrie und häufige nicht-invasive Blutdruckmessungen).

Andere Arzneimittel und unterstützende Maßnahmen zur Behandlung systemischer Reaktionen sind unter anderem Sauerstoff- und Flüssigkeitsgabe, H1- und H2-Antihistaminika, Bronchodilatoren und systemische Kortikosteroide.

Bei Kindern muss die Dosis des Arzneimittels zur symptomatischen Behandlung immer abhängig vom Alter und Körpergewicht des Patienten verringert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Versehentliche Überdosierungen (zum Beispiel eine versehentliche i.m. oder i.v. Anwendung) oder verschiedene Dosisstufen können zu einer Nebenwirkung führen. Zu Beschreibungen von Symptomen und Anzeichen, siehe Abschnitt 4.8 („Nebenwirkungen“).

Abhängig von der Nebenwirkung kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Hinsichtlich der Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

In der Grundbehandlung

1. Konventionelles Aufdosierungsschema:

- Leichte bis mittelschwere lokale Reaktion (≤ 10 cm Durchmesser): Keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung kann wie geplant fortgesetzt werden.
- Große lokale Reaktion (Schwellung an der Injektionsstelle > 10 cm Durchmesser): Eine Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich, außer der behandelnde Arzt hält eine Dosisreduzierung um 50 % für erforderlich. Wahlweise kann die Dosis geteilt und je eine Dosishälfte in jeden Arm injiziert werden.
- Leichte bis mittelschwere systemische Reaktion: Die zuletzt angewendete Dosis um 50 % reduzieren. Nach einer Woche mit der den Dosierungsempfehlungen entsprechenden Dosis in wöchentlichen Intervallen fortfahren bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis.

- Schwere systemische Reaktion: Depigoid absetzen und Therapieindikation neu bewerten.

2. Quick-Aufdosierungsschema:

Tritt eine systemische Reaktion innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Dosis von 0,2 ml auf, muss die Reaktion behandelt und es darf keine zweite Dosis angewendet werden. Nach mindestens einer Woche sowie vollständigem Abklingen der Nebenwirkung kann mit der Behandlung erneut begonnen werden. Nach einer schweren systemischen Reaktion muss mit dem konventionellen Aufdosierungsschema begonnen werden. Tritt eine große lokale Reaktion innerhalb von 30 Minuten nach Verabreichung der ersten 0,2 ml auf, allerdings ohne dass es zu einer systemischen Reaktion kommt, können weitere 0,3 ml verabreicht werden, wobei der Patient danach mindestens 30 Minuten lang sorgfältig zu überwachen ist.

In der Fortsetzungsbehandlung:

- Leichte bis mittelschwere lokale Reaktion (≤ 10 cm Durchmesser): Keine Dosisanpassung erforderlich.
- Große lokale Reaktion (Schwellung an der Injektionsstelle > 10 cm Durchmesser): Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, außer der behandelnde Arzt hält eine Dosisreduzierung um 50 % für erforderlich. Wahlweise kann die Dosis geteilt und je eine Dosishälfte in jeden Arm injiziert werden.

- Leichte bis mittelschwere systemische Reaktion: Die zuletzt angewendete Dosis um 50 % reduzieren, d. h. 0,25 ml verabreichen und bei Ausbleiben systemischer Reaktionen nach 30 Minuten weitere 0,25 ml verabreichen. Wahlweise 0,25 ml verabreichen und eine Woche später 0,5 ml. Mit der Erhaltungsdosis von 0,5 ml wie gewohnt in 4–6 Wochen-Intervallen (ganzjährige Therapie) oder in wöchentlichen Intervallen (präseasonale Kurzzeittherapie) fortfahren.
- Schwere systemische Reaktionen: Depigoid-Behandlung absetzen und Therapieindikation neu bewerten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergen-Extrakte
ATC-Code: V01AA

Wirkmechanismus

Da immunologische Parameter, die mit der klinischen Wirksamkeit einer Immuntherapie mit Allergenen korrelieren, fehlen, muss die klinische Wirksamkeit der Therapie anhand der Verringerung der Allergiesymptome und der Anwendung von Antiallergika beurteilt werden.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Depigoid wurde in mehreren randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Allergenen wie Hausstaubmilben, Birke/Bäume-Mix, Gräser, Kräuter und Olivenpollen nachgewiesen.

Depigoid führt zu einer Immunantwort mit einer verringerten Produktion spezifischer IgE-Antikörper und einer vermehrten Produktion spezifischer IgG4-Antikörper gegen alle individuellen Allergene und deren Isoformen sowie zu einem verringerten Verhältnis von IgE zu IgG4.

Die Fähigkeit von IgG-Antikörpern, die Erkennung individueller Allergene durch IgE zu blockieren, konnte in früheren Studien gezeigt werden. Andere Ergebnisse klinischer Studien zeigten eine erhöhte Produktion von IL-10 und eine Verringerung von IL-4 und IL-5.

Es liegen Hinweise vor, dass depigmentierte, polymerisierte Allergenextrakte ihre T-Zell-stimulierende Wirkung beibehalten, diese aber im Vergleich zu nativen Extrakten hinsichtlich der Proliferation von Effektor-T-Zellen und Produktion von Zytokinen verringert ist. Die Expansion von FoxP3hi regulatorischen T-Zellen blieb bei depigmentierten, polymerisierten Extrakten allerdings bestehen, so wie auch die IL-10-Produktion (gezeigt in Studien mit Hausstaubmilben).

Daten belegen die Hypothese, dass depigmentierte, polymerisierte Extrakte die Expansion regulatorischer T-Zellen begünstigen und somit die Toleranz und die klinische Wirksamkeit einer Immuntherapie fördern.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Depigoid Lieschgras, Depigoid Gräser-Mix, Depigoid Gräser-Mix/Roggen 50/50, Depigoid Gräser-Mix/Roggen 75/25, Depigoid Lieschgras/Roggen 50/50, Depigoid Gräser/Birke 50/50, Depigoid Gräser-Mix/

Bäume-Mix 50/50, Depigoid Birke und Depigoid Bäume-Mix eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern unter 5 Jahren gewährt, mit der Begründung, dass Depigoid bei diesen Allergenen keinen signifikanten therapeutischen Nutzen gegenüber bestehenden Therapien aufweist. Weiterhin wurde für die genannten Präparate eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis unter 18 Jahren gewährt, bis Ergebnisse aus dem Entwicklungsprogramm für Erwachsene zur Verfügung stehen.
Siehe 4.2 hinsichtlich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus der konventionellen toxikologischen Prüfung von Injektionspräparaten zur spezifischen Immuntherapie, einschließlich Studien zur Einmal- und Mehrfachgabe, zur Genotoxizität sowie zur lokalen Verträglichkeit, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Phenol
Aluminiumhydroxid, hydratisiert
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

Depigoid hat eine begrenzte Haltbarkeit. Das jeweilige Verfallsdatum ist dem Flaschenetikett zu entnehmen.

Nach Ablauf des auf dem Flaschenetikett angegebenen Verfallsdatums darf das Präparat nicht mehr angewandt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (bei 2°C–8°C). Nicht einfrieren!

Suspensionen, die einmal eingefroren waren, dürfen nicht angewendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Suspension in Durchstechflaschen (Typ-I-Glas) mit latexfreiem Brombutyl-Stopfen und einem Aluminium-Schnappdeckel.

Ein Depigoid Behandlungssatz besteht aus:

- Zwei Durchstechflaschen, Flasche Nr. 1 zu 1,5 ml, Flasche Nr. 2 zu 2,5 ml (normalerweise für die Grundbehandlung entsprechend des konventionellen Aufdosierungsschemas)
Flasche Nr. 1: 10 DPP/ml im Falle von Milben, 100 DPP/ml für alle anderen Allergene

Flasche Nr. 2: 100 DPP/ml im Falle von Milben, 1000 DPP/ml für alle anderen Allergene

oder

- Einer Durchstechflasche Nr. 1 zu 1,5 ml (nur für Depigoid Gräser-Mix/Roggen 50/50, Depigoid Birke, Depigoid Bäume-Mix und Depigoid Gräser-Mix erhältlich)

oder

- Einer oder zwei Durchstechflaschen der Flasche Nr. 2 zu 2,5 ml (normalerweise für die Fortsetzungsbehandlung entsprechend des konventionellen Dosierungsschemas oder die Grund- und Fortsetzungsbehandlung entsprechend des Quick-Aufdosierungsschemas).

Flasche Nr. 2: 100 DPP/ml im Falle von Milben, 1000 DPP/ml für alle anderen Allergene

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LETI Pharma GmbH
Gutenbergstraße 10
85737 Ismaning
Tel.: (089) 121 400-0
Fax: (089) 121 400-299

Hersteller und Mitvertreiber
Laboratorios LETI, S.L. unipersonal
Calle del Sol, 5
28760 TRES CANTOS – Madrid
Spanien
Tel.: +34 91 771 17 90
Fax: +34 91 804 09 19

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Nicht zutreffend

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Nicht zutreffend

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt