

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<i>Gräser- / Getreidepollenhaltige Präparate</i>		
<b>ALLERGOVIT®</b>		
158 Roggen	100 %	
<b>ALLERGOVIT®</b>		
006 Gräser	100 %	
133 Honiggras 140 Knäuelgras, gemeines 157 Raygras, engl. 177 Wiesenlieschgras 178 Wiesenrispengras 179 Wiesenschwingel	} zu gleichen Teilen	
<b>ALLERGOVIT®</b>		
015 Gräser/Getreide		100 %
006 Gräser		55 %
121 Gerste		10 %
126 Hafer		10 %
158 Roggen	15 %	
173 Weizen	10 %	
<b>ALLERGOVIT®</b>		
006 Gräser	80 %	
158 Roggen	20 %	
<b>ALLERGOVIT®</b>		
006 Gräser	60 %	
158 Roggen	40 %	
<b>ALLERGOVIT®</b>		
006 Gräser	60 %	
108 Birke	20 %	
158 Roggen	20 %	
<b>ALLERGOVIT®</b>		
006 Gräser	60 %	
106 Beifuß	20 %	
158 Roggen	20 %	
<b>ALLERGOVIT®</b>		
006 Gräser	60 %	
158 Roggen	20 %	
169 Wegerich	20 %	
<b>ALLERGOVIT®</b>		
006 Gräser	50 %	
106 Beifuß	20 %	
158 Roggen	15 %	
169 Wegerich	15 %	

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

<i>Baumpollen Präparate</i>	
<b>ALLERGOVIT®</b>	
108 Birke	100 %
<b>ALLERGOVIT®</b>	
115 Erle	100 %
<b>ALLERGOVIT®</b>	
129 Hasel	100 %
<b>ALLERGOVIT®</b>	
115 Erle	50 %
129 Hasel	50 %
<b>ALLERGOVIT®</b>	
108 Birke	35 %
115 Erle	30 %
129 Hasel	35 %

<i>Kräuterpollen Präparate</i>	
<b>ALLERGOVIT®</b>	
106 Beifuß	100 %
<b>ALLERGOVIT®</b>	
123 Glaskraut	100 %
<b>ALLERGOVIT®</b>	
169 Wegerich	100 %

Stärken A (1.000 TE/ml) und B (10.000 TE/ml) oder Stärke B (10.000 TE/ml).

Suspension zur subkutanen Injektion.

Wirkstoffe: Modifizierte Allergenextrakte (Allergoide) aus Pollenallergenen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Allergoide in Depotform aus Pollenallergenen. Die arzneilich wirksamen Bestandteile sind im Abschnitt 1 „Bezeichnung des Arzneimittels“, auf den Etiketten und der Packung 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 ( $\cong 1 \text{ mg/ml Al}^{3+}$ ), 4 mg/ml Phenol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur subkutanen Injektion.

Das Präparat liegt als Suspension vor und muss nach dem Aufschütteln eine deutlich erkennbare **Trübung** zeigen.

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

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Pollenallergoide zur Hyposensibilisierung / spezifischen Immuntherapie.

Kausale 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.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosierung muss individuell erfolgen; die in den Dosierungsschemata 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.

Das Standardaufdosierungsschema (7 Injektionen) gilt für alle Allergovit Präparate und alle Altersgruppen (Tabelle 1). Für die Therapie mit Allergovit Gräserpräparaten (grauschattierte Präparate in Abschnitt 1) steht für Erwachsene ein zweites, verkürztes Aufdosierungsschema (4 Injektionen) zur Verfügung (Tabelle 2). Die Aufdosierung aller anderen Präparate und die Aufdosierung für Kinder und Jugendliche, ist ausschließlich über das Standardaufdosierungsschema (Tabelle 1) durchzuführen.

**Standardaufdosierungsschema (7 Injektionen) für Allergovit Präparate bei allen Altersgruppen (Kinder, Jugendliche und Erwachsene):**

*Tabelle 1*

Stärke	Dosierung ml	Allergendosis TE
<b>A</b> hellblau gestreifte Aluminiumkappe	0,1	100
	0,2	200
	0,4	400
	0,8	800
<b>B</b> dunkelblaue Aluminiumkappe	0,15	1.500
	0,3	3.000
	0,6	6.000

**Verkürztes Aufdosierungsschema (4 Injektionen) für Allergovit Gräserpräparate (nur bei Erwachsenen anzuwenden):**

*Tabelle 2*

Stärke	Dosierung ml	Allergendosis TE
<b>A</b> hellblau gestreifte Aluminiumkappe	0,2	200
	0,6	600
<b>B</b> dunkelblaue Aluminiumkappe	0,2	2.000
	0,6	6.000

Die Behandlung mit dem verkürzten Aufdosierungsschema sollte nur von allergologisch besonders erfahrenen Ärzten durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Auf eine **regelmäßige Dosissteigerung** ist zu achten. Sie darf jedoch nur dann erfolgen, wenn die letzte 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.
- Milde systemische Reaktion: **Standardaufdosierung:** Die zuletzt gegebene Dosis um 2 bis 3 Stufen verringern. **Verkürzte Aufdosierung:** Bei der ersten auftretenden milden systemischen Reaktion ist um 1 Stufe zurückzugehen. Bei der zweiten milden systemischen Reaktion ist die Therapie gemäß Standardschema neu zu beginnen.
- Schwere systemische Reaktion: Neubeginn der Therapie mit Stärke A im Standardschema.

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

Bei der anschließenden Weiterbehandlung können – unter Einhaltung des vorgeschriebenen Injektionsintervalles – Zwischenstufen eingelegt werden.

#### Einleitungsbehandlung

Die Einleitung der Behandlung erfolgt bei den oben aufgeführten, saisonal auftretenden Allergenen präseasonal, d.h. sie kann noch bis ca. 7 Wochen vor der zu erwartenden Pollenflugzeit beginnen. Die Injektionen werden bis ca. 1 Woche vor Beginn des Pollenfluges durchgeführt. Dabei ist zu beachten, dass der Pollenflug frühblühender Bäume – wie Hasel und Erle – schon im Januar, evtl. noch früher, beginnen kann.

Die Einleitungsbehandlung wird unbedingt mit der niedrigsten Dosis der schwächsten Konzentration (Stärke A) des jeweiligen Dosierungsschemas begonnen.

Die Injektionen werden während der Steigerung der Dosis üblicherweise im Abstand von 7 Tagen verabreicht, die Injektionsintervalle sollten 7 Tage nicht unterschreiten, jedoch können sie bis auf 14 Tage ausgedehnt werden.

Besteht durch sehr frühen präseasonalen Therapiebeginn noch eine längere Zeitspanne bis zum natürlichen Pollenflug, kann nach Erreichen der individuellen Höchstdosis die nachfolgende Injektion im Abstand von 14 Tagen injiziert werden. Danach können die Injektionsintervalle schrittweise auf 4 bis 8 Wochen ausgedehnt werden, bis ca. 1 Woche vor dem zu erwartenden Pollenflugbeginn.

Wird die Einleitungsbehandlung unterbrochen, so darf die Therapie aus Vorsichtsgründen nur modifiziert entsprechend dem nachfolgend aufgeführten Schema fortgesetzt werden:

**Dosismodifikation bei Intervallüberschreitung in der Einleitungsbehandlung  
(Standard – und verkürzte Aufdosierung)**

<b>Abstand zur letzten Injektion</b>	<b>Dosismodifikation</b>
≤ 2 Wochen	Steigerung möglich
> 2 Wochen	Dosisreduktion um eine Stufe im verwendeten Aufdosierungsschema
> 4 Wochen	Neubeginn mit Stärke A

Die Dosissteigerung muss stufenweise, insbesondere bei hochsensibilisierten Patienten, gegebenenfalls unter Einfügung von Zwischenstufen bis zur individuellen Toleranzgrenze erfolgen. Sie stellt die individuelle Höchstdosis des Patienten dar und darf nicht überschritten werden, da sonst Nebenwirkungen auftreten könnten.

Als **Maximaldosis gilt 0,6 ml** der Stärke B. Die individuelle Höchstdosis eines jeden Patienten kann geringer sein.

Bei der präseasonalen Behandlung über mehrere Jahre wird im darauffolgenden Jahr immer mit einem neuen Präparat mit den Stärken A und B gemäß des jeweiligen Einleitungsschemas (Standard- oder verkürzte Aufdosierung) erneut aufdosiert.

Fortsetzungsbehandlung

Hat der Patient nach der Einleitungsbehandlung (Standard- oder verkürzte Aufdosierung) seine individuelle Höchstdosis erstmalig erreicht, wird die nachfolgende Injektion im Abstand von 14 Tagen verabreicht. Die Fortsetzungsbehandlung erfolgt danach im 4–8 Wochenintervall.

Bei präseasonaler Therapie kann die Behandlung bis ca. 1 Woche vor Beginn des Pollenflugs fortgesetzt werden.

Soll die Behandlung ganzjährig (perennial) weitergeführt werden, können während der Blütezeit 5 bis 20 % der erreichten Höchstdosis in Abständen von 2 Wochen injiziert werden, wobei die Injektionsintervalle schrittweise auf 4 bis 8 Wochen ausgedehnt werden können.

Nach der Blütezeit wird die reduzierte Dosis im Abstand von 2 Wochen jeweils verdoppelt, bis die individuelle Höchstdosis wieder erreicht ist; danach kann das Injektionsintervall schrittweise auf 4 bis 8 Wochen ausgedehnt werden.

Wird die Fortsetzungsbehandlung unterbrochen, so darf die Therapie aus Vorsichtsgründen nur modifiziert entsprechend dem nachfolgend aufgeführten Schema fortgesetzt werden:

**Dosismodifikation bei Intervallüberschreitung in der Fortsetzungsbehandlung**

<b>Abstand zur letzten Injektion</b>	<b>Dosismodifikation</b>
> 8 Wochen	50 % der letzten Dosis. Anschließend Steigerung durch Verdopplung der Dosis innerhalb eines Intervalls von 7–14 Tagen.
> 9 Wochen	Neubeginn mit Stärke A

Bei Übergang **auf eine neue Packung** zur Fortsetzung der Behandlung ist eine Dosisreduktion **nicht** erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern unter 5 Jahren wird in der Regel keine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) durchgeführt, da es in dieser Altersgruppe eher Probleme hinsichtlich der Akzeptanz und Zusammenarbeit als bei Erwachsenen gibt. Bei Kindern über 5 Jahren liegen nur wenige klinische Daten vor, die für einen Wirksamkeitsnachweis nicht ausreichen, aber die Daten zur klinischen Sicherheit zeigen kein höheres Risiko als bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche werden gemäß dem dargestellten Standardaufdosierungsschema (7 Injektionen bis zur maximalen Höchstdosis, siehe Tabelle 1) behandelt, da keine klinischen Daten zur verkürzten Aufdosierung (4 Injektionen) vorliegen.

### Art der Anwendung

#### *Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels*

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

Die Injektionen sind vom Arzt unter sterilen Kautelen langsam und **tief subkutan** an der Streckseite der Oberarme handbreit über dem Ellenbogen mit einer kurz angeschliffenen Kanüle zu verabreichen. Eine tiefe subkutane Injektion wird durch Anheben einer Hautfalte erleichtert. Anschließend sollte die Injektionsstelle für die Dauer von 5 Minuten komprimiert werden.

Der Patient muss nach jeder Injektion **mindestens 30 Minuten überwacht** werden mit anschließender ärztlicher Beurteilung.

Wird eine **parallele Therapie** mit 2 Depot-Präparaten 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 (7 Injektionen) durchgeführt werden. Zur **Vermeidung von Kumulationseffekten** empfiehlt es sich, die Injektionen im Abstand von 2 bis 3 Tagen zu verabreichen. Auch bei paralleler Therapie darf das Injektionsintervall für denselben Extrakt 7 Tage nicht unterschreiten. Es empfiehlt sich, grundsätzlich die Allergenextrakte jeweils getrennt in den rechten und linken Oberarm zu injizieren.

Das **Behandlungsergebnis** hängt u. a. von der erreichten individuellen Höchstdosis ab, die jedoch nicht überschritten werden soll (siehe Dosierung).

Die **Behandlungsdauer** beträgt im Allgemeinen 3 Jahre, möglichst jedoch 1 Jahr über eine deutliche Besserung der Beschwerden oder Beschwerdefreiheit hinaus.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unzureichend behandeltes oder mittelschweres bis schweres Asthma (GINA III/IV), d. h. die FEV1 ist trotz adäquater Pharmakotherapie unter dem 70 % Sollwert
- irreversible Veränderungen des Reaktionsorgans (Emphysem, Bronchiektasen u. a.)
- entzündliche/febrile Erkrankungen, schwere akute oder chronische Erkrankungen (auch Tumorerkrankungen)
- klinisch relevante Herz-Kreislaufinsuffizienz – bei kardiovaskulären Erkrankungen erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe
- Behandlung mit Betablockern (lokal, systemisch; siehe auch Abschnitt 4.5)
- Multiple Sklerose
- Erkrankungen des Immunsystems (Autoimmunerkrankungen, immunkomplexinduzierte Immunopathien, Immundefekte, etc.)
- aktive Tuberkulose
- schwere psychische Störungen

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyposensibilisierungsimpfstoffe zur Injektion dürfen nur durch allergologisch weitergebildete bzw. allergologisch erfahrene Ärzte verschrieben und angewendet werden.

Für die Therapie mit Allergovit Gräserpräparaten (grau hinterlegte Präparate im Abschnitt 1) stehen für Erwachsene 2 verschiedene Aufdosierungsschemata zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.2). Die Aufdosierung für alle weiteren Allergovit Präparate und die Aufdosierung für Kinder und Jugendliche, ist ausschließlich über das Standardaufdosierungsschema (7 Injektionen bis zur Höchstdosis, siehe Tabelle 1) durchzuführen. Bei Verwendung des verkürzten Aufdosierungsschemas (4 Injektionen bis zur Höchstdosis) kann es im Vergleich zur Standardaufdosierung (7 Injektionen bis zur Höchstdosis) zu vermehrten Nebenwirkungen während der Aufdosierung kommen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit dem verkürzten 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.

##### **Besondere Vorsicht ist geboten bei:**

- Behandlung mit ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5)
- unzureichender Compliance
- Schwangerschaft (wegen der Möglichkeit allergisch bedingter Schockreaktionen).

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

Am Tag der Injektion sind körperliche Anstrengungen (auch Alkohol, Sauna, heißes Duschen etc.) zu vermeiden.

**Bei gleichzeitiger Impfung** gegen virale oder bakterielle Krankheitserreger soll zwischen der letzten Hyposensibilisierungsinjektion und dem Impftermin ein Abstand von 1 Woche liegen. Die Fortsetzung der Hyposensibilisierung erfolgt 2 Wochen nach der Impfung mit der Hälfte der zuletzt verabreichten Dosis, anschließend kann wieder gemäß der Dosierungsrichtlinie im Abstand von 7 bis 14 Tagen gesteigert werden.

**Vor jeder Injektion** ist der Patient nach der Verträglichkeit der zuletzt gegebenen Dosis zu fragen und diese zu dokumentieren sowie eine Anamnese in Bezug auf eine eventuelle Begleittherapie, Kontraindikationen, verordnete Allergenkarrenz etc. zu erheben; bei Asthmatikern ist im Bedarfsfall eine orientierende Lungenfunktion (z. B. Peak flow-Messung) durchzuführen.

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

Vor der Injektion ist

- das anzuwendende Präparat anhand des Patientennamens, der Zusammensetzung und der Konzentration zu überprüfen.
- die Flasche gründlich zu schütteln, um eine gleichmäßige Verteilung des Adsorbates zu erreichen.

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

Nach der Injektion ist

- der Patient **mindestens 30 Minuten zu überwachen** mit anschließender ärztlicher Beurteilung.

##### **Hinweis:**

Wenn sich Änderungen im Gesundheitszustand des Patienten einstellen, wie z. B. Infektionskrankheiten, Schwangerschaft usw., soll der Arzt den Patienten auffordern, ihm diese unverzüglich mitzuteilen und das weitere Vorgehen mit dem Patienten absprechen.

#### 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) und Arzneimitteln mit begleitender Antihistaminwirkung 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.

Während einer Behandlung des Patienten mit blutdrucksenkenden Mitteln (Betablocker, ACE-Hemmer) kann die gefäßerweiternde Wirkung von Histamin, das bei einer möglicherweise auftretenden anaphylaktischen Reaktion freigesetzt wird, verstärkt werden.

Während der Hyposensibilisierung sind die ursächlichen und die mit ihnen kreuzreagierenden Allergene so gut wie möglich zu meiden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor. Deshalb wird eine Hyposensibilisierung während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

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

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

Allergovit Pollenpräparate haben keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Mit einer vernachlässigbaren Häufigkeit kann Müdigkeit auftreten, hierauf haben besonders Autofahrer zu achten sowie Patienten bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Auch bei genauer Beachtung der Injektionsintervalle und individueller Dosissteigerung können Nebenwirkungen auftreten. Es muss mit gesteigerten Lokal- und/oder systemischen Reaktionen gerechnet werden, die mit folgenden Symptomen erscheinen können: z. B. erniedrigter Blutdruck, erhöhte Pulsfrequenz = Tachykardie, Schwindel- und/oder Angstgefühle oder einem anaphylaktischen Schock, der wenige Sekunden bis Minuten nach der Injektion auftreten kann, häufig noch vor Ausbildung einer Lokalreaktion. Als typische Alarmsymptome gelten Juckreiz und Hitzegefühl auf und unter der Zunge und im Rachen sowie besonders in den Handtellern und Fußsohlen.

Aus diesem Grunde muss eine so genannte „**Schockapotheke**“ **bereitstehen**. Schockpatienten müssen 24 Stunden ärztlich überwacht werden.

Zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen muss der behandelnde Arzt über eine Notfallausrüstung und entsprechende Erfahrung zur Behandlung anaphylaktischer 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.

#### ***Zusammenfassung des Arzneimittelsicherheitsprofils aus einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten, pivotalen klinischen Studie mit Allergovit Gräserpollen:***

Zu den am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehört Augenjucken und Rhinitis sowie Schwellung, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle, juckende Injektionsstelle sowie andere lokale Reaktionen (Häufigkeit: „häufig“).



Gelegentlich wurde über Konjunktivitis/Hyperämie und Symptome der Atemwege wie: Husten, Dyspnoe, Niesen, Rachenreizung und Giemen berichtet.

In der Placebogruppe wurde das Symptom *Asthma* mit "häufig" gemeldet.

**Die Tabelle zur Nebenwirkungsrate von Allergovit Gräserpollen gibt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse bei der Anwendung im Rahmen einer klinischen Studie an 154 erwachsenen Patienten mit dem Standardaufdosierungsschema (7 Injektionen), aufgeteilt in Häufigkeitsgruppen entsprechend der MedDRA Konvention:**

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).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Urtikaria
Augenerkrankungen	häufig	Augenjucken
	gelegentlich	Konjunktivitis/Hyperämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Rhinitis
	gelegentlich	Husten; Dyspnoe; Niesen; Rachenreizung; Giemen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Zahnfleischjucken
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Pruritus; Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	gelegentlich	Arthralgie; periphere Schwellung; Schwellung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Schwellung an der Injektionsstelle; juckende Injektionsstelle; Erythem an der Injektionsstelle; Schmerzen an der Injektionsstelle; lokale Reaktion
	gelegentlich	Granulom; Erkrankung, nicht klar definiert; Hypertrophie an der Injektionsstelle; Reaktion an der Injektionsstelle; Bläschen an der Injektionsstelle; Oedem

#### **Nebenwirkungen bei verkürzter Aufdosierung von Allergovit Gräserpräparaten:**

Nach den Ergebnissen einer vergleichenden klinischen Prüfung können bei der Anwendung des Dosierungsschemas mit verkürzter Aufdosierung (4 Injektionen) häufiger Nebenwirkungen auftreten als bei der Aufdosierung nach dem Standardschema (7 Injektionen). Nebenwirkungen nach Anwendung des Dosierungsschemas mit verkürzter Aufdosierung (4 Injektionen) treten überwiegend erst 30 Minuten nach der Injektion auf. In der Studie betraf dies lokale Reaktionen wie Schwellung der Injektionsstelle, Rötung 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.

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

Es können nach der Überwachungszeit von 30 Minuten verzögerte Lokalreaktionen an der Injektionsstelle auftreten, die als sichtbarer Ausdruck der Immunantwort zu werten sind.

Auch noch Stunden nach der Hyposensibilisierungsinjektion können Nebenwirkungen auftreten, über die der Patient den behandelnden Arzt vor der nächsten Injektion informieren muss. Im Zweifelsfall und insbesondere bei Auftreten von systemischen Reaktionen soll der Patient seinen Arzt umgehend konsultieren.

Über Hauterscheinungen (Granulombildung, Verschlechterung einer atopischen Dermatitis) ist berichtet worden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Hinsichtlich des Auftretens und der Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind keine Unterschiede gegenüber den Erwachsenen zu erwarten. Für Kinder und Jugendliche liegen keine klinischen Daten zur verkürzten Aufdosierung (4 Injektionen) vor.

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 über das 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](http://www.pei.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung kann zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock führen. Zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen muss der behandelnde Arzt über eine Notfallausrüstung und entsprechende Erfahrung zur Behandlung anaphylaktischer 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**

Allergoide werden durch chemische Modifikation der Allergene hergestellt. Bei der spezifischen Immuntherapie mit Allergovit werden zunehmende Dosen des Allergens, das die allergische Reaktion des Patienten verursacht, in Form von Allergoiden mit dem Ziel injiziert, die allergischen Symptome klinisch zu bessern.

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Parenterale Hyposensibilisierungstherapeutika  
ATC-Code:

Allergen-zusammensetzung	ATC-Code	
<i>Gräser-/Getreidepollenhaltige Allergenzusammensetzungen</i>		
158 Roggen	100 %	V 01 A A 02
006 Gräser	100 %	V 01 A A 02
015 Gräser/Getreide	100 %	V 01 A A 02
006 Gräser	80 %	V 01 A A 02
158 Roggen	20 %	
006 Gräser	60 %	V 01 A A 02
158 Roggen	40 %	
006 Gräser	60 %	V 01 A A 20
108 Birke	20 %	
158 Roggen	20 %	
006 Gräser	60 %	V 01 A A 20
106 Beifuß	20 %	
158 Roggen	20 %	
006 Gräser	60 %	V 01 A A 20
158 Roggen	20 %	
169 Wegerich	20 %	
006 Gräser	50 %	V 01 A A 20
106 Beifuß	20 %	
158 Roggen	15 %	
169 Wegerich	15 %	

Allergen-zusammensetzung	ATC-Code	
006 Gräser	50 %	V 01 A A 20
108 Birke	20 %	
158 Roggen	15 %	
169 Wegerich	15 %	
015 Gräser/Getreide	80 %	V 01 A A 20
108 Birke	20 %	
015 Gräser/Getreide	80 %	V 01 A A 20
106 Beifuß	20 %	
015 Gräser/Getreide	80 %	V 01 A A 20
169 Wegerich	20 %	
<i>Baumpollen Allergenzusammensetzungen</i>		
108 Birke	100 %	V 01 A A 05
115 Erle	100 %	V 01 A A 05
129 Hasel	100 %	V 01 A A 05
115 Erle	50 %	V 01 A A 05
129 Hasel	50 %	
108 Birke	35 %	V 01 A A 05
115 Erle	30 %	
129 Hasel	35 %	
<i>Kräuterpollen Allergenzusammensetzungen</i>		
106 Beifuß	100 %	V 01 A A 10
123 Glaskraut	100 %	V 01 A A 10
169 Wegerich	100 %	V 01 A A 10

## Wirkmechanismus

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

Das subkutan injizierte modifizierte Allergen (Allergoid) wird bevorzugt von Antigen-präsentierenden Zellen der Haut aufgenommen und den Lymphozyten des Immunsystems zugeleitet. 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.

Beim Allergovit Pollenpräparat sind die Allergene so verändert, dass ihre Reaktion mit IgE-Antikörpern stark reduziert ist. Dies führt zu einer Verminderung der Aktivierung von Mastzellen und Basophilen, deren Botenstoffe für die Auslösung der allergischen Reaktion verantwortlich sind. Die T-Zellreaktivität und Immunogenität des Allergoids bleiben jedoch erhalten. Die Induktion von allergenspezifischen IgG-Antikörpern konnte sowohl an Versuchstieren als auch am Menschen nachgewiesen werden.

## Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

In einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten, multinationalen Studie wurde die Wirksamkeit einer präseasonalen Therapie mit Allergovit Gräserpollen bei 154 Patienten mit Rhinitis/Rhinokonjunktivitis mit oder ohne Asthma bronchiale (GINA I und II), ausgelöst durch Gräserpollen, untersucht. Der Symptom-Medikations-Score (SMS), der die Symptomatik an Auge, Nase und Lunge sowie den Medikationsbedarf umfasste, konnte signifikant ( $p = 0,0177$ ) 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 ( $p = 0,0252$ ).

Ergebnisse nach 2 präseasonalen Therapie-Zyklen mit Allergovit Gräserpollen (2 Injektionszyklen im Zeitraum von Januar 2002 bis März 2003):

### Primärer Zielparameter:

Symptom-Medikations-Score (SMS)<sup>A</sup>

Gesamtpopulation	Allergovit Gräserpollen 174,3	versus Placebo	337,0
Patienten <b>mit</b> Asthma	Allergovit Gräserpollen 167,0	versus Placebo	369,5
Patienten <b>ohne</b> Asthma	Allergovit Gräserpollen 183,0	versus Placebo	315,0

### Sekundäre Zielparameter:

Einschränkung der Lebensqualität durch die Gräserpollensaison (RQLQ Score)<sup>B</sup>

Spez. IgE <sup>C</sup> (kU/L)	Allergovit Gräserpollen 0,74	versus Placebo	1,48
Spez. IgG <sub>4</sub> <sup>C</sup> (µg/L)	Allergovit Gräserpollen -1,05	versus Placebo	-0,47
Well days <sup>D</sup> (%)	Allergovit Gräserpollen 30.874	versus Placebo	0
	Allergovit Gräserpollen 61,9	versus Placebo	33,3

<sup>A</sup> Symptom-Medikations-Score der Patienten während 6 Wochen der Gräserpollensaison (Median)

<sup>B</sup> Die Lebensqualität der Patienten wurde erfasst mit dem Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) Gesamtscore. Niedrigere Differenz bedeutet geringere Einschränkung der Lebensqualität in der Gräserpollensaison.

<sup>C</sup> Gräserpollen-spezifische Antikörper IgE, IgG<sub>4</sub> wurden bestimmt (Veränderung im Vergleich zu Baseline-Werten, Median)

<sup>D</sup> Well days: In einer Zusatzauswertung wurde der prozentuale Anteil der Tage während 6 Wochen der Gräserpollensaison bestimmt, an denen die Patienten keine Medikation benötigten und nur geringe Symptomatik (Symptomscore  $\leq 4$ ) hatten (Median).

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 präseasonalen 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.

Diese Erfahrungen 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 subkutane spezifische Immuntherapie soll daher frühzeitig im allergischen Erkrankungsprozess eingesetzt werden, um das spontane Fortschreiten des allergischen Entzündungs- und Erkrankungsprozesses zu beeinflussen.

Die korrekte Einhaltung des Therapieschemas und gute Patientencompliance sind dabei erforderlich.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allergoide werden durch chemische Modifikation von Allergenextrakten hergestellt. Die Allergenextrakte sind komplexe Gemische von hochmolekularen Stoffen. Die darin enthaltenen Allergene sind Proteine und Glykoproteine.

Bei Allergovit Pollenpräparaten ist das Allergoid an Aluminiumhydroxid adsorbiert, so dass eine Depotwirkung und damit eine verlangsamte Freisetzung erzielt wird.

Allergovit Pollenpräparate werden subkutan injiziert, und die wirksamen Bestandteile werden bevorzugt von den Antigen-präsentierenden Zellen der Haut - dendritischen Zellen und Makrophagen - aufgenommen, verarbeitet und den T- und B-Lymphozyten präsentiert. Diese Zellen sind auch wesentlich an der Allergeneliminierung beteiligt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Von den Ausgangsstoffen – Pollen (Blütenstaub) heimischer Gräser-, Getreide-, Kräuter- und Baumarten – sind toxische Eigenschaften nicht bekannt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Aluminiumhydroxid  $\text{Al}(\text{OH})_3$
- Phenol Ph. Eur.
- Natriumchlorid ( $\text{NaCl}$ ) Ph. Eur.
- Natriumhydrogencarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) Ph. Eur.
- Wasser für Injektionszwecke (W.f.I.) Ph. Eur.

### 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 einer Flasche nach Anbruch beträgt 12 Monate, darf aber nicht das Verfalldatum überschreiten.

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 ( $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ ).

#### **Nicht einfrieren.**

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

3 ml Injektionslösung.

### Packungsgrößen:

Zur präseasonalen Einleitungs- und Fortsetzungsbehandlung mit 2 Flaschen:

Stärke A 3 ml  
Stärke B 3 ml

Zur präseasonalen Einleitungs- und Fortsetzungsbehandlung mit 3 Flaschen:

Stärke A 3 ml  
Stärke B 3 ml  
Stärke B 3 ml

Zur präseasonalen und perennialen Fortsetzungsbehandlung mit 1 Flasche oder zur perennialen Fortsetzungsbehandlung auch mit 2 Flaschen:

Stärke B 3 ml

Die Packungen zur Einleitungs- und/oder Fortsetzungsbehandlung werden mit Spritzen mit Kanülen in einer weiteren Umverpackung ausgeliefert.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Bei der Entsorgung sind keine besonderen Hinweise zu beachten.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Allergopharma GmbH & Co. KG  
Hermann-Körner-Straße 52  
21465 Reinbek / Hamburg  
Deutschland  
Tel.: 040/727 65-0  
Fax: 040/722 77 13  
E-Mail: info@allergopharma.com

### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Deutschland (Paul-Ehrlich-Institut):

Allergene		Zulassungsnummern
<b>Einzelallergene</b>		
<i>Gräser-/Getreidepollenhaltige Allergenzusammensetzungen</i>		
158 Roggen	100 %	542a/91a-b
006 Gräser	100 %	553a/91a-b
015 Gräser/Getreide	100 %	554a/91a-b
006 Gräser	80 %	555a/91a-b
158 Roggen	20 %	
006 Gräser	60 %	556a/91a-b
158 Roggen	40 %	
006 Gräser	60 %	557a/91a-b
108 Birke	20 %	
158 Roggen	20 %	
006 Gräser	60 %	558a/91a-b
106 Beifuß	20 %	
158 Roggen	20 %	

Allergene		Zulassungsnummern
006 Gräser	60 %	559a/91a-b
158 Roggen	20 %	
169 Wegerich	20 %	
006 Gräser	50 %	560a/91a-b
106 Beifuß	20 %	
158 Roggen	15 %	
169 Wegerich	15 %	
006 Gräser	50 %	561a/91a-b
108 Birke	20 %	
158 Roggen	15 %	
169 Wegerich	15 %	
015 Gräser/Getreide	80 %	562a/91a-b
108 Birke	20 %	
015 Gräser/Getreide	80 %	563a/91a-b
106 Beifuß	20 %	

Allergene		Zulassungsnummern
015 Gräser/Getreide	80 %	564a/91a-b
169 Wegerich	20 %	
<i>Baumpollen Allergenzusammensetzungen</i>		
108 Birke	100 %	547a/91a-b
115 Erle	100 %	548a/91a-b
129 Hasel	100 %	549a/91a-b
115 Erle	50 %	565a/91a-b
129 Hasel	50 %	

Allergene		Zulassungsnummern
108 Birke	35 %	566a/91a-b
115 Erle	30 %	
129 Hasel	35 %	
<i>Kräuterpollen Allergenzusammensetzungen</i>		
106 Beifuß	100 %	550a/91a-b
123 Glaskraut	100 %	551a/91a-b
169 Wegerich	100 %	552a/91a-b

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Erstzulassung in Deutschland vom 27.08.92.  
 Letzte Verlängerung vom 07.09.2007

## 10. STAND DER INFORMATION

04/2017

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig