1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hausstaubmilben-Präparate	
NOVO-HELISEN® 708 Dermatophagoides farinae	100 %
NOVO-HELISEN® 725 Dermatophagoides pteronyssinus	100 %
NOVO-HELISEN® 708 Dermatophagoides farinae 725 Dermatophagoides pteronyssinus	50 % 50 %

Stärken 1 (50 TE/ml) bis 3 (5 000 TE/ml) oder Stärke 3 (5 000 TE/ml)
Injektionssuspension zur subkutanen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arzneilich wirksame Bestandteile: Allergenextrakte aus Hausstaubmilben
Die arzneilich wirksamen Bestandteile sind unter Abschnitt 1 „Bezeichnung des Arzneimittels" aufgeführt.
Die Standardisierung erfolgt in Therapeutischen Einheiten (TE):

Stärke 1 enthält	50 TE/ml
Stärke 2 enthält	500 TE/ml
Stärke 3 enthält	5 000 TE/ml

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Aluminiumhydroxid (≙ 0,003 mg/ml Al^{3+} in Stärke 1 / 0,03 mg/ml Al^{3+} in Stärke 2 / 0,3 mg/ml Al^{3+} in Stärke 3) (als Adsorptionsmittel)
Phenol 4 mg/ml (als Konservierungsmittel)
Natriumchlorid und Natriumhydrogencarbonat (≙ 3,5 mg/ml Na^{+})
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Das Präparat liegt als sterile Suspension vor und muss – konzentrationsabhängig – besonders bei Stärke 3 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

Zur kausalen Behandlung allergischer (IgE-vermittelter) Krankheiten, wie allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, allergischem Asthma bronchiale usw., die durch Exposition von Hausstaubmilbenallergenen ausgelöst werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 im jeweiligen Dosierungsschema empfohlenen Dosierungen können nur als Richtlinie dienen. Sie müssen dem individuellen Therapieverlauf angepasst werden.

Die Empfindlichkeit 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 letzte Dosis gut vertragen wurde. Andernfalls ist die zuletzt verabreichte Dosis beizubehalten oder zu reduzieren.

Als Anhaltspunkt für **Rückdosierungen** während der Einleitungs- und Fortsetzungsbehandlung 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 1 im Standardaufdosierungsschema (siehe Tabelle 1) oder Aufdosierungsschema für hochgradig empfindliche Patienten (siehe Tabelle 2).
- **Schwere systemische Reaktion:** Neubeginn der Therapie mit Stärke 1 im Standardaufdosierungsschema (siehe Tabelle 1) oder Aufdosierungsschema für hochgradig empfindliche Patienten (siehe Tabelle 2).

Die Weiterführung der Behandlung muss unbedingt dem Verlauf und Schweregrad der allergischen Reaktion angepasst werden.
Bei der anschließenden Weiterbehandlung können – unter Einhaltung des vorgeschriebenen Injektionsintervalls – Zwischenstufen eingelegt werden.

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

Einleitungsbehandlung (Aufdosierung)

Die Einleitung der Behandlung erfolgt bei den oben aufgeführten, nicht-saisongebundenen Allergenen in einer möglichst beschwerdearmen Zeit.

Für die Einleitungsbehandlung existieren 4 verschiedene Aufdosierungsschemata:

- Standardaufdosierungsschema als 14-stufige Aufdosierung (Tabelle 1)
- Aufdosierungsschema für hochgradig empfindliche Patienten als 23-stufige Aufdosierung (Tabelle 2)
- Ein-Stärken-Aufdosierungsschema als 6-stufige Aufdosierung (Tabelle 3)
- Cluster-Aufdosierungsschema als 13-stufige Aufdosierung (Tabelle 4)

Die Dosissteigerung muss insbesondere bei hochgradig empfindlichen Patienten schonend und gegebenenfalls unter Einfügung von Zwischenstufen bis zur individuellen Toleranzgrenze erfolgen.
Die Maximaldosis von 1,0 ml der Stärke 3 darf nicht überschritten werden. Die individuelle Höchstdosis eines jeden Patienten kann jedoch geringer sein.

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

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

Tabelle 1 Standardaufdosierungsschema

Stärke	Dosierung in ml	Dosierung in TE
1 grüne Aluminiumkappe	0,10	5
	0,20	10
	0,40	20
	0,80	40
2 orange Aluminiumkappe	0,10	50
	0,20	100
	0,40	200
	0,80	400
3 rote Aluminiumkappe	0,10	500
	0,20	1 000
	0,40	2 000
	0,60	3 000
	0,80	4 000
	1,00	5 000

Tabelle 2 Aufdosierungsschema für hochgradig empfindliche Patienten

Stärke	Dosierung in ml	Dosierung in TE
1 grüne Aluminiumkappe	0,05	2,5
	0,10	5
	0,20	10
	0,40	20
	0,60	30
	0,80	40
2 orange Aluminiumkappe	0,05	25
	0,10	50
	0,20	100
	0,40	200
	0,60	300
	0,80	400
3 rote Aluminiumkappe	0,05	250
	0,10	500
	0,20	1 000
	0,30	1 500
	0,40	2 000
	0,50	2 500
	0,60	3 000
	0,70	3 500
	0,80	4 000
	0,90	4 500
	1,00	5 000

Tabelle 3 Ein-Stärken-Aufdosierungsschema

Stärke	Dosierung in ml	Dosierung in TE
3 rote Aluminiumkappe	0,05	250
	0,1	500
	0,2	1 000
	0,4	2 000
	0.6	3 000
	1,0	5 000

Das Ein-Stärken-Aufdosierungsschema darf nur mit **NOVO-HELISEN** 708 Dermatophagoides farinae 50 % + 725 Dermatophagoides pteronyssinus 50 % bei **Jugendlichen und Erwachsenen** angewendet werden.
Die Ein-Stärken-Aufdosierung hat in einer klinischen Prüfung ein etwas höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen gezeigt. Zudem treten die Nebenwirkungen bei Anwendung des Ein-Stärken-Aufdosierungsschemas zu einem früheren Zeitpunkt in der Aufdosierungsphase auf als bei Anwendung des Standardschemas.

Daher sollte es nur von Ärzten mit besonderer allergologischer Erfahrung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 4 Cluster-Aufdosierungsschema

Tag	Stärke	Dosierung in ml	Dosierung in TE
1	**1 grüne** Aluminiumkappe	0,10	5
		0,20	10
		0,40	20
8		0,80	40
	2 orange Aluminiumkappe	0,10	50
		0,20	100
15		0,40	200
		0,80	400
22	**3 rote** Aluminiumkappe	0,10	500
		0,20	1 000
29		0,60	3 000
36		0,80	4 000
43		1,00	5 000

Es ist auch eine Aufdosierung nach dem Cluster-Aufdosierungsschema mit mehreren Injektionen an einem Behandlungstag möglich. Je nach Verträglichkeit werden pro Behandlungstag bis zu 3 Injektionen nach dem o. g. Aufdosierungsschema an unterschiedlichen Stellen appliziert. Der Abstand sollte mindestens 5 cm betragen – in der Regel unter Einbeziehung des anderen Armes. Das Intervall zwischen den Injektionen beträgt 60 min. Eine Steigerung ist nur bei guter Verträglichkeit erlaubt. Zwischen den Behandlungstagen wird das übliche Intervall von 7 Tagen empfohlen. An die Einleitungsbehandlung nach dem Cluster-Aufdosierungsschema schließt sich die Fortsetzungs-behandlung an.
Jedoch sollte das Cluster-Aufdosierungsschema nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, da es dabei zu einer erhöhten Rate von lokalen und systemischen Reaktionen mit einem erhöhten Schweregrad kommen kann. Daher sollte es nur von Ärzten mit besonderer allergologischer Erfahrung angewendet werden.

Wird das in der Einleitungsbehandlung vorgeschriebene Intervall zwischen den einzelnen Injektionen überschritten, muss die Therapie entsprechend dem folgenden Schema fortgesetzt werden.

Tabelle 5 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 Aufdosierungsschema

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern unter 5 Jahren wird in der Regel keine allergenspezifische 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.

Für die Einleitungsbehandlung bei Kindern ab 5 Jahren und unter 12 Jahren existieren 3 Aufdosierungsschemata:

- Standardaufdosierungsschema als 14-stufige Aufdosierung (Tabelle 1)
- Aufdosierungsschema für hochgradig empfindliche Patienten als 23-stufige Aufdosierung (Tabelle 2)
- Cluster-Aufdosierungsschema als 13-stufige Aufdosierung (Tabelle 4)

Für die Einleitungsbehandlung bei Jugendlichen ab 12 Jahren und unter 18 Jahren existieren 4 Aufdosierungsschemata:

- Standardaufdosierungsschema als 14-stufige Aufdosierung (Tabelle 1)
- Aufdosierungsschema für hochgradig empfindliche Patienten als 23-stufige Aufdosierung (Tabelle 2)
- Ein-Stärken-Aufdosierungsschema als 6-stufige Aufdosierung (Tabelle 3)
- Cluster-Aufdosierungsschema als 13-stufige Aufdosierung (Tabelle 4)

Fortsetzungsbehandlung

Die Fortsetzungsbehandlung wird perennial (ganzjährig) für Kinder, Jugendliche und Erwachsene durchgeführt.

Hat der Patient nach der Einleitungsbehandlung seine individuelle Höchstdosis (**maximal 1,0 ml Stärke 3**) erstmalig erreicht, wird danach das Injektionsintervall schrittweise auf 4 bis 6 Wochen ausgedehnt.

Wird das in der Fortsetzungsbehandlung vorgeschriebene Intervall zwischen den einzelnen Injektionen überschritten, muss die Therapie entsprechend dem nachfolgend aufgeführten Schema fortgesetzt werden.

Tabelle 6 Dosismodifikation bei Intervallüberschreitung in der Fortsetzungsbehandlung

Abstand zur letzten Injektion	Dosismodifikation
> 6 Wochen bis zu 8 Wochen	Dosisreduktion um 1 Stufe im verwendeten Aufdosierungsschema. Anschließend stufenweise Steigerung auf die individuelle Höchstdosis im verwendeten Aufdosierungsschema innerhalb eines Intervalls von 7 bis 14 Tagen.
> 8 Wochen	Dosisreduktion auf 5 % der letzten vertragenen Dosis. Anschließend stufenweise Steigerung auf die individuelle Höchstdosis im verwendeten Aufdosierungsschema innerhalb eines Intervalls von 7 bis 14 Tagen.
> 52 Wochen	Neubeginn der Einleitungsbehandlung mit der niedrigsten Dosis im verwendeten Aufdosierungsschema.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels

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

Die Injektionen erfolgen **subkutan** in die Außenseite des Oberarms, etwa handbreit (Patient) oberhalb des Ellenbogens.
Der Patient muss nach jeder Injektion **mindestens 30 Minuten** überwacht werden mit abschließender ärztlicher Beurteilung. 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.

Dosen von ca. 0,5 bis 1 ml können zur besseren Verträglichkeit in zwei Injektionen auf beide Arme verteilt gegeben werden.

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** im **Standardaufdosierungsschema oder im Aufdosierungsschema für hochgradig empfindliche Patienten** 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.

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.

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

Die **Behandlungsdauer** beträgt 3 Jahre.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unkontrolliertes Asthma, d. h. die FEV_1 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 Ein-Stärken-Aufdosierungsschemas kann im Vergleich zur Standardaufdosierung ein etwas höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen während der Einleitungsbehandlung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit dem Ein-Stärken-Aufdosierungsschema sollte daher nur von allergologisch besonders erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Dasselbe gilt für die Verwendung des Cluster-Aufdosierungsschemas.

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

NOVO-HELISEN Hausstaubmilben-Präparate enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,0 ml der Stärke 3 (= maximale Dosis), d. h. sie sind 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 NOVO-HELISEN 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 NOVO-HELISEN Hausstaubmilben-Präparaten sind die ursächlichen und die mit ihnen kreuzreagierenden Allergene so gut wie möglich zu meiden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Deshalb wird eine Therapie mit NOVO-HELISEN Hausstaubmilben-Präparaten während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

Dieses Arzneimittel hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Häufig 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 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 NOVO-HELISEN Hausstaubmilben-Präparaten gibt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus 4 klinischen Studien mit dem Standardaufdosierungsschema (14 Injektionen) an 659 Patienten (276 Erwachsene, 126 Jugendliche, 257 Kinder), dargestellt nach Systemorganklassen und Häufigkeit entsprechend der MedDRA Konvention:

Tabelle 7 Nebenwirkungen, gelistet nach SOC und Häufigkeit, für das Standardaufdosierungsschema

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gelegentlich	Konjunktivitis; Pharyngitis; Rhinitis; Sinusitis
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	gelegentlich	Schwindel; Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	gelegentlich	Konjunktivitis allergisch; Augenreizung; Augenschmerzen; Augenjucken
Gefäßerkrankungen	gelegentlich	Pallor
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Asthma; Husten
	gelegentlich	Erstickungsgefühl; Halstrockenheit; Dyspnoe; Kehlkopfödem; Obstruktion der oberen Atemwege; Schmerzen im Oropharynx; allergische Rhinitis; Rhinorrhoe; Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Abdominalschmerz; Schmerzen Unterbauch; Pruritus der Lippe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	häufig	Erythem; Pruritus; Ausschlag; Urtikaria
	gelegentlich	kalter Schweiß; Dermatitis allergisch; Dermatitis atopisch; Medikamenten-ausschlag; Ausschlag makulo-papulös; Hautreaktion

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	gelegentlich	Arthralgie; Nackenschmerzen; Wirbelsäulenschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	an der Injektionsstelle: Erythem, Überempfindlichkeit, Verhärtung, Ödem, Papel, Juckreiz, Ausschlag, Schwellung, Urtikaria; Schwellung
	gelegentlich	an der Injektionsstelle: Makula, Knötchen, Schmerzen, Reaktion, Wärme; Asthenie; Brustkorbbbeschwerden; Granulom; Unwohlsein; Schmerzen; periphere Schwellung; Fieber; Fremdkörpergefühl
Untersuchungen	gelegentlich	forciertes Expirationsvolumen erniedrigt

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

Ein-Stärken-Aufdosierung

Die folgende Tabelle zur Nebenwirkungsrate von NOVO-HELISEN Hausstaubmilben-Präparaten gibt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus einer klinischen Studie an 75 Patienten (42 Erwachsene und 33 Jugendliche), die mit dem Ein-Stärken-Aufdosierungsschema (6 Injektionen der Stärke 3) aufdosiert wurden. Auf Grundlage der verfügbaren Daten kann die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen nicht repräsentativ abgeschätzt werden.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	häufig	anaphylaktische Reaktion*; Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	feinmotorische Dysfunktion; Sinuskopfschmerzen; Somnolenz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Husten; Dyspnoe; Schmerzen im Oropharynx; Rhinorrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	häufig	Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Arthralgie; Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	an der Injektionsstelle: Erythem, Juckreiz, Schwellung, Schmerzen
	häufig	an der Injektionsstelle: Verhärtung, Ödem, Papel, Ausschlag; Asthenie, Müdigkeit
Untersuchungen	häufig	forciertes Expirationsvolumen erniedrigt

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

*Diese anaphylaktische Reaktion trat nur bei 1 der insgesamt 75 behandelten Patienten auf.

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

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der gemeldeten Nebenwirkungen nach Markteinführung von NOVO-HELISEN Hausstaubmilben-Präparaten, dargestellt nach Systemorganklassen entsprechend der MedDRA Konvention. Auf Grundlage der verfügbaren Daten kann die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen nicht abgeschätzt werden.

Tabelle 9 Nebenwirkungen aus dem Spontanmeldebereich, gelistet nach SOCs

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	an der Injektionsstelle: Abszess Bronchitis; Konjunktivitis; Laryngitis; Nasopharyngitis; Ausschlag pustulös; Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion; anaphylaktischer Schock; anaphylaktoide Reaktion; Überempfindlichkeit; Typ I-Allergie
Psychiatrische Erkrankungen	Angst; Verwirrtheitszustand; Dissoziation; Stimmungsänderung; Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	veränderter Bewusstseinszustand; Synkope; Verlust des Bewusstseins; zerebrale Hypoxie; Aufmerksamkeitsstörungen; Schwindel; Dyskinesie; Kopfschmerzen; Hemiplegie; Hypoästhesie; Parästhesie; Parästhesie der Schleimhäute; erniedrigter Muskeltonus; schlechte Schlafqualität; Krampfanfall; Somnolenz; Tremor; Brennen
Augenerkrankungen	Bindehauthyperämie; Konjunktivitis allergisch; Augenreizung; Augenlidödem; verstärkte Tränensekretion; okuläre Hyperämie; Sehverschlechterung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrschwellung; Vertigo
Herzerkrankungen	Arrhythmie; kardiovaskuläre Erkrankung; Palpitationen; Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Kreislaufkollaps; Zyanose; Flush; Hypotonie; Pallor; peripheres Kältegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma; Status asthmaticus; bronchiale Obstruktion; Bronchospasmus; obstruktive Atemwegserkrankung; Dyspnoe; Tachypnoe; Hyperventilation; Lungenrasseln; Rasselgeräusche in der Lunge; Atmung anomal; Asphyxie; Atemerkrankung; Atemstörung; Stridor; Giemen; Erstickungsgefühl; Husten; Husten mit Auswurf; Kehlkopfbeschwerden; Kehlkopfödem; Engegefühl des Halses; Beschwerden im Oropharynx; Schmerzen im Oropharynx; pharyngeale Schwellung; Rachenreizung; Dysphonie; Nasenverstopfung; Nasenödeme; allergische Rhinitis; Rhinorrhoe; Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe; Übelkeit; Erbrechen; Dyspepsie; Dysphagie; gastrointestinale Schmerzen; gastrointestinale Erkrankung; abdominale Beschwerden; Abdominalschmerz; Schmerzen Unterbauch; Schmerzen Oberbauch; anale Inkontinenz; Hypoästhesie oral; oraler Pruritus; Zungenbeschwerden

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Angioödem; Dermatitis atopisch; Medikamentenausschlag; Ekzem; Erythem; Papel; Petechien; Pruritus; Ausschlag; erythematöser Ausschlag; makulöser Ausschlag; Ausschlag papulös; Ausschlag mit Juckreiz; Hautreaktion; Urtikaria; Urtikaria chronisch; hämorrhagische Urtikaria; Blasenbildung; Blutung subkutan; kalter Schweiß; Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie; Arthritis; rheumatoide Arthritis; Arthropathie; Myalgie; Schmerz in einer Extremität; Wirbelsäulenschmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen bei der Entleerung der Harnblase; Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	an der Injektionsstelle: Verfärbung, Erythem, Extravasat, Granulom, Hämatom, Blutung, Hypoästhesie, Verhärtung, Knötchen, Ödem, Schmerzen, Papel, Juckreiz, Ausschlag, Reaktion, Schwellung, Urtikaria, Bläschen, Wärme; Asthenie; Brustkorbbeschwerden; Brustkorbschmerz; Schüttelfrost; Fieber; Zustandsverschlechterung; Unbehagen; Unwohlsein; Arzneimittelunverträglichkeit; Müdigkeit; Wärmegefühl; grippeähnliche Erkrankung; Lokalreaktion; lokalisiertes Ödem; periphere Schwellung; Schwellung; Gesichtsschwellung; Fremdkörpergefühl
Untersuchungen	Blutdruck anomal; Blutdruck erniedrigt; Blutdruck erhöht; Herzfrequenz anomal; Herzfrequenz erniedrigt; Herzfrequenz erhöht; Sauerstoffsättigung erniedrigt; Atemfrequenz erniedrigt; Atemfrequenz erhöht

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. Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen ist bei der Anwendung des Ein-Stärken-Aufdosierungsschema mit dem der Erwachsenen vergleichbar.
Für Kinder liegen keine Daten zum Ein-Stärken-Aufdosierungsschema 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 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.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergenextrakte aus Hausstaubmilben
ATC-Code: V 01 A A 03

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

Der subkutan injizierte Allergenextrakt wird 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 von NOVO-HELISEN Hausstaubmilbe (Dermatophagoides farinae 100 %) und NOVO-HELISEN Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus 100 %) konnten in *in vitro* Untersuchungen gezeigt werden.

Nach perennialer Verabreichung von NOVO-HELISEN Hausstaubmilben-Präparaten an Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis wurde eine deutliche IgG_1 und besonders IgG_4 Antikörperantwort in klinischen Prüfungen bestätigt.

Intakte Allergene bzw. partiell abgebaute Fragmente können potenziell mit IgE-Antikörpern reagieren und damit allergische Nebenwirkungen durch Aktivierung von Mastzellen und basophilen Granulozyten bedingen. Diese Aktivierung von Basophilen konnte auch in *in vitro* Untersuchungen mit NOVO-HELISEN Hausstaubmilbe (Dermatophagoides farinae 100 %) und NOVO-HELISEN Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus 100 %) gezeigt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In einer randomisierten, doppelblinden-placebokontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer perennialen subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie mit NOVO-HELISEN Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus 100 %) bei 64 Patienten mit allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis, für die eine Sensibilisierung gegen Hausstaubmilbe (Serum-IgE ≥ CAP-Klasse 2) bestätigt werden konnte, in einer Per-Protokoll-Analyse untersucht. Der Symptom- und Medikationsscore, der die Symptomatik an Auge, Nase und Lunge sowie den Gebrauch von Bedarfsmedikamenten umfasste, wurde unter NOVO-HELISEN Hausstaubmilbe (33 Patienten) im Vergleich zur Placebogruppe (31 Patienten) nach 2 Jahren signifikant (p=0,0233) reduziert. Nach der offenen Fortsetzung der Behandlung mit NOVO-HELISEN Hausstaubmilbe im 3. Jahr zeigte sich eine weitere Reduktion des Symptom- und Medikations-Scores.
In einer weiteren randomisierten, doppelblind-placebokontrollierten, 3-armigen Studie wurde die Wirksamkeit einer perennialen Therapie mit NOVO-HELISEN Hausstaubmilben (Dermatophagoides pteronyssinus / Dermatophagoides farinae 50 % / 50 %) bei 30 Patienten mit allergischer Rhinitis und allergischem Asthma untersucht. Je 10 Patienten erhielten NOVO-HELISEN Hausstaubmilben subkutan, ein orales Hausstaubmilben-Präparat oder Placebo. Nach dem 1. Behandlungsjahr mit NOVO-HELISEN Hausstaubmilben waren sowohl der Rhinitis- (p=0,03) und der Asthma-Symptomscore (p=0,01) als auch der Rhinitis- (p=0,05) und der Asthma-Medikationsscore (p=0,05) im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. Nach der offenen Fortsetzung der Behandlung im 2. Jahr erfolgte eine weitere Reduktion der Rhinitis- und Asthma-Symptomscores und der Rhinitis- und Asthma-Medikationsscores bei den mit NOVO-HELISEN Hausstaubmilben behandelten Patienten im Vergleich zum Vorjahr und zur Baseline.
Ergebnisse mehrerer Studien zeigen außerdem, dass die Therapie mit NOVO-HELISEN Hausstaubmilben eine spezifische Immunantwort, mit einer vermehrten Produktion spezifischer IgG-Antikörper, insbesondere von IgG_4, induziert.
Die Sicherheit und Verträglichkeit der Ein-Stärken-Aufdosierung mit NOVO-HELISEN Hausstaubmilben (Dermatophagoides pteronyssinus / Dermatophagoides farinae 50 % / 50 %) wurde

in einer randomisierten klinischen Prüfung bei Jugendlichen (12-17 Jahre) und Erwachsenen nachgewiesen. Die Wirksamkeit der Ein-Stärken-Aufdosierung wurde nicht gesondert untersucht, jedoch wurde für die Ein-Stärken-Aufdosierung eine spezifische Immunantwort (IgG_4) nachgewiesen. Die Behandlung unter Verwendung der Ein-Stärken-Aufdosierung führt nicht zu einer Reduktion der kumulativen Dosis, für welche ein klinischer Wirksamkeitsnachweis vorliegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allergenextrakte sind komplexe Gemische von hochmolekularen Stoffen. Die darin enthaltenen Allergene sind Proteine und Glykoproteine.

Das NOVO-HELISEN Hausstaubmilben-Präparat ist ein an Aluminiumhydroxid adsorbierter Allergenextrakt, so dass es zu einer langsamen Freisetzung über einen längeren Zeitraum hinweg kommt.

Das NOVO-HELISEN Hausstaubmilben-Präparat wird 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

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe und bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zur Reproduktionstoxizität sowie zur embryofetalen Entwicklung lassen nicht-klinische Daten mit einem sublingual verabreichten Produkt mit einem Allergenextrakt aus Dermatophagoides farinae keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Aluminiumhydroxid
- Phenol
- Natriumchlorid
- Natriumhydrogencarbonat
- 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 nach Anbruch beträgt 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 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):
4,5 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen:

3 Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

Eine Packung mit einer Flasche Stärke 1, einer Flasche Stärke 2 und einer Flasche Stärke 3

Eine Packung mit einer Flasche Stärke 3

Eine Packung mit zwei Flaschen Stärke 3

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
21465 Reinbek
Deutschland
Tel.: 040/727 65–0
Fax: 040/722 77 13
E-Mail: info@allergopharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Deutschland (Paul-Ehrlich-Institut):

Allergene		Zulassungsnummern
708 Dermatophagoides farinae	100 %	574a/91a-c
725 Dermatophagoides pteronyssinus	100 %	575a/91a-c
708 Dermatophagoides farinae 725 Dermatophagoides pteronyssinus	50 % 50 %	576a/91a-c

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.10.1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.10.2007

10. STAND DER INFORMATION

02.2023

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig