FACHINFORMATION
(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALK-depot SQ® 108 Birke

Allergengehalt: 100, 1.000, 10.000 und 100.000 SQ-E/ml
Injektionssuspension zur subkutanen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff
ALK-depot SQ 108 Birke enthält gereinigte Allergene aus Birkenpollen (*Betula verrucosa*) in natürlicher Form gebunden an Aluminiumhydroxid. Der Allergengehalt ist immunchemisch und -biologisch standardisiert und wird in SQ-Einheiten (SQ-E) angegeben, die mit dem Gehalt von Majorallergenen und der Gesamtallergenaktivität korrelieren. Die verwendeten Standardisierungsverfahren gewährleisten eine gleichförmige Zusammensetzung von Charge zu Charge.

Tabelle 1: Allergengehalt

Flasche	Konzentration in SQ-E/ml
Flasche 1	100
Flasche 2	1.000
Flasche 3	10.000
Flasche 4	100.000

Zusätzlich wird der Gehalt des einzelnen Allergens Bet v 1 gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph. Eur.) bestimmt und beträgt durchschnittlich 19 Mikrogramm pro 100.000 SQ-E. Die klinische Wirksamkeit und die klinische Sicherheit von Produkten für die Allergie-Immuntherapie (AIT) sind zusätzlich von weiteren Faktoren wie Herstellungsprozess, Rezeptur, Zusammensetzung und Art der Anwendung des Produktes abhängig.

Tabelle 2: Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

	Natriumchlorid	**Natriumhydrogen-carbonat**	**Aluminium (enthalten in Aluminiumhydroxid)**
Flasche 1	5,0 mg/ml	2,5 mg/ml	0,001 mg/ml
Flasche 2	5,0 mg/ml	2,5 mg/ml	0,011 mg/ml
Flasche 3	4,9 mg/ml	2,45 mg/ml	0,113 mg/ml
Flasche 4	4,0 mg/ml	2,0 mg/ml	1,13 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
ALK-depot SQ 108 Birke kann je nach Konzentration als klare Flüssigkeit mit oder ohne Niederschlag vorliegen. Der Niederschlag kann weiß bis schwach braun oder grün sein. Die gebrauchsfertige Suspension muss homogen erscheinen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kausale Behandlung (Allergie-Immuntherapie/spezifische Immuntherapie/Hyposensibilisierung/ Allergie-Impfung) allergischer Erkrankungen vom Soforttyp (Typ I-Allergien) verursacht durch Pollen von Bäumen der Birken-homologen Gruppe[1]: Allergischer Schnupfen, z.B. Heuschnupfen (Rhinitis allergica), allergische Bindehautentzündung (Conjunctivitis allergica), allergisches Asthma bronchiale sowie in Sonderfällen allergischer Nesselausschlag (Urtikaria), Prävention von allergischem Asthma bronchiale.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Allergenpräparate zur subkutanen Injektion sollten nur dort eingesetzt werden, wo die Voraussetzungen für eine Notfallbehandlung gegeben sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung
Die Therapie mit ALK-depot SQ 108 Birke besteht aus einer Anfangsbehandlung, in der die Dosis gesteigert wird, und einer anschließenden Fortsetzungsbehandlung.

Alle Dosierungsschemata sind Empfehlungen. Wenn der Patient nach der Injektion eine Nebenwirkung hatte oder das Injektionsintervall überschritten wurde, muss die Dosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt zur Dosisreduktion). Die Dosis sollte nur dann gesteigert werden, wenn die zuletzt verabreichte Injektion gut vertragen wurde.

Anfangsbehandlung
Während der Anfangsbehandlung wird die applizierte Allergenmenge schrittweise von der Anfangsdosis bis zu einer Erhaltungsdosis gesteigert, in der Regel 100.000 SQ-E (entspricht 1 ml der Flasche 4).

Für die Dosissteigerung stehen vier verschiedene Schemata zur Verfügung:
- Schema I: 16-stufige Aufdosierung (Tabelle 3)
- Schema II: 11-stufige Aufdosierung (Tabelle 4)
- Schema III: 7-stufige Aufdosierung (Tabelle 5)
- Schema IV: Cluster-Aufdosierung (Tabelle 6)

Als Standard werden die Aufdosierungsschemata I und II empfohlen. Bei der Auswahl des Aufdosierungsschemas ist der individuelle Patient zu berücksichtigen. Bei der 7-stufigen Aufdosierung und der Cluster-Aufdosierung kann ein etwas höheres Risiko für Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden, deshalb sollten sie nur von allergologisch besonders erfahrenen Ärzten bei Nicht-Risiko-Patienten angewendet werden.

---
[1] Birken-homologe Gruppe: *Betula verrucosa* (Birke), *Alnus glutinosa* (Erle), *Carpinus betulus* (Hainbuche), *Corylus avellana* (Hasel), *Quercus alba* (Eiche) und *Fagus sylvatica* (Buche).

Schema I, 16-stufige Aufdosierung und Schema II, 11-stufige Aufdosierung

Die Aufdosierungsschemata bestehen aus 16 bzw. 11 Injektionen mit steigenden Allergenmengen bis zu 1 ml der Flasche 4 gemäß den Tabellen 3 und 4. Zwischen den Injektionsterminen sollten 7 (bis 14-) tägige Intervalle eingehalten werden.

Tabelle 3: Schema I, 16-stufige Aufdosierung

Injektions-nummer	Flasche (Konzentration)	Injektionsvolumen	Verabreichte Dosis SQ-E/Injektion
1	1 (100 SQ-E/ml)	0,2 ml	20
2		0,4 ml	40
3		0,8 ml	80
4	2 (1.000 SQ-E/ml)	0,2 ml	200
5		0,4 ml	400
6		0,8 ml	800
7	3 (10.000 SQ-E/ml)	0,2 ml	2.000
8		0,4 ml	4.000
9		0,6 ml	6.000
10		0,8 ml	8.000
11	4 (100.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	10.000
12		0,2 ml	20.000
13		0,4 ml	40.000
14		0,6 ml	60.000
15		0,8 ml	80.000
16		1,0 ml	100.000

Tabelle 4: Schema II, 11-stufige Aufdosierung

Injektions-nummer	Flasche (Konzentration)	Injektionsvolumen	Verabreichte Dosis SQ-E/Injektion
1	2 (1.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	100
2		0,3 ml	300
3	3 (10.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	1.000
4		0,3 ml	3.000
5		0,6 ml	6.000
6	4 (100.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	10.000
7		0,2 ml	20.000
8		0,4 ml	40.000
9		0,6 ml	60.000
10		0,8 ml	80.000
11		1,0 ml	100.000

Schema III, 7-stufige Aufdosierung

Das Aufdosierungsschema besteht aus 7 Injektionen mit steigenden Allergenmengen bis zu 1 ml der Flasche 4 gemäß Tabelle 5. Die Behandlung sollte rechtzeitig vor Beginn der Pollensaison eingeleitet werden. Um dieselbe kumulative Dosis wie bei den längeren Aufdosierungen zu erreichen, muss vor der Pollensaison mindestens eine zusätzliche Erhaltungsdosis verabreicht werden. Die Injektionen sollten mit Injektionsintervallen von 7 ± 2 Tagen durchgeführt werden.

Tabelle 5: Schema III, 7-stufige Aufdosierung

Injektions-nummer	Flasche (Konzentration)	Injektionsvolumen	Verabreichte Dosis SQ-E/Injektion
1	2 (1.000 SQ-E/ml)	0,3 ml	300
2	3 (10.000 SQ-E/ml)	0,2 ml	2.000
3		0,5 ml	5.000
4	4 (100.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	10.000
5		0,3 ml	30.000
6		0,6 ml	60.000
7		1,0 ml	100.000

Schema IV, Cluster-Aufdosierung
Bei der Cluster-Aufdosierung werden 2 - 3 Einzelinjektionen an einem Tag verabreicht (siehe Tabelle 6). Die Cluster sollten in wöchentlichem Abstand injiziert werden. Zwischen den Injektionen eines Clusters sollte eine Wartezeit von 30 Minuten eingehalten werden.

Tabelle 6: Schema IV, Cluster-Aufdosierung

Woche	Injektions-nummer	Flasche (Konzentration)	Injektionsvolumen	Verabreichte Dosis SQ-E/Injektion
Woche 1 Cluster 1	1	1 (100 SQ-E/ml)	0,1 ml	10
	2	2 (1.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	100
	3	3 (10.000 SQ-E/ml)	0,1 ml	1.000
Woche 2 Cluster 2	4		0,2 ml	2.000
	5		0,2 ml	2.000
Woche 3 Cluster 3	6		0,5 ml	5.000
	7		0,5 ml	5.000
4	8	4 (100.000 SQ-E/ml)	0,2 ml	20.000
5	9		0,4 ml	40.000
6	10		0,6 ml	60.000
7	11		1,0 ml	100.000

<u>Fortsetzungsbehandlung</u>
Erhaltungsdosis
Die empfohlene Erhaltungsdosis ist 100.000 SQ-E (entspricht 1 ml der Flasche 4). Die Dosis, die vom Patienten ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen wird, kann aber geringer sein (individuelle Erhaltungsdosis) (siehe Abschnitt 4.8).

Injektionsintervall
Nach Erreichen der Erhaltungsdosis empfiehlt es sich, das Injektionsintervall schrittweise jeweils um 2 Wochen zu verlängern und so auf ein Intervall zwischen 4 und 8 Wochen auszudehnen.

Dauer der Anwendung
Die Behandlung mit ALK-depot SQ108 Birke sollte ganzjährig über 3 bis 5 Jahre erfolgen.

Dosierung während des Pollenfluges
Für ALK-depot SQ 108 Birke wird eine ganzjährige Behandlung mit reduzierter Erhaltungsdosis während des Pollenfluges empfohlen: Die Erhaltungsdosis wird dann während der Saison auf 1/5 reduziert und weiterhin in 4- bis 8-wöchigen Abständen verabreicht. Nach Abschluss des Pollenfluges wird die Dosis wieder bis zur vorher erreichten Erhaltungsdosis gesteigert. Dabei können Injektionsintervalle von 7 bis 28 Tagen gewählt werden.

Insbesondere bei Patienten mit sehr starker saisonaler Symptomatik ist es auch möglich, eine präsaisonale Behandlung durchzuführen: Die Behandlung wird hier während des Pollenfluges

unterbrochen und nach der Saison erneut mit dem jeweiligen Schema für die Aufdosierung begonnen.

Behandlung mit mehreren Allergenpräparaten
Wird ein Patient parallel mit verschiedenen Allergenpräparaten behandelt, so können die Injektionen am selben Tag getrennt an beiden Armen mit einem Intervall von 30 Minuten gegeben werden. Alternativ ist es möglich, die Präparate an verschiedenen Tagen zu verabreichen.

Überschreitung des Injektionsintervalls
Wenn das empfohlene Zeitintervall zwischen zwei Injektionsterminen überschritten wurde, sollte die Dosierung anhand der Empfehlungen in Tabelle 7 und 8 angepasst werden. Nach einer Dosisreduktion wird wiederum bis zur Erhaltungsdosis gesteigert. Die Steigerung erfolgt gemäß einem Schema für die Anfangsbehandlung.

Tabelle 7: Intervallüberschreitung bei der Aufdosierung gemäß Schema I, II und III

Wochen zwischen den Injektionen	**Dosierung**
Schema I und II: mehr als 2 und bis zu 3 Wochen Schema III: mehr als 9 Tage und bis zu 3 Wochen	Wiederholung der letzten Dosis
mehr als 3 bis zu 4 Wochen	Reduktion auf 1/2 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 4 Wochen	Neubeginn der Aufdosierung

Tabelle 8: Intervallüberschreitung in der Fortsetzungsbehandlung

Wochen zwischen den Injektionen	**Dosierung**
mehr als 8 bis zu 10 Wochen	Reduktion auf 3/4 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 10 bis zu 12 Wochen	Reduktion auf 1/2 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 12 bis zu 14 Wochen	Reduktion auf 1/4 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 14 bis zu 16 Wochen	Reduktion auf 1/10 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 16 Wochen	Neubeginn mit Aufdosierung

Dosisreduktion bei Nebenwirkungen
Wenn Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, sollte die Dosis abhängig von der Größe der Reaktion anhand der Empfehlungen in Tabelle 9 angepasst werden.

Tabelle 9: Dosierungsempfehlungen beim Auftreten von Lokalreaktionen

Lokalreaktionen		**Weiteres Vorgehen**
• Juckreiz • Rötung		Dosis kann gesteigert werden
• Schwellung an der	Kinder < 5 cm Erwachsene < 8 cm	Dosis kann gesteigert werden
	Kinder 5 - 7 cm	Wiederholung der letzten Dosis

Injektionsstelle (Durchmesser)	Erwachsene 8 - 12 cm	
	Kinder > 7 cm Erwachsene > 12cm	Je nach Ausprägung der Reaktion Dosisreduktion um 1-3 Schritte im Dosierungsschema

Leichte bis mäßige systemische allergische Reaktionen (beispielsweise Juckreiz, Flush, Urtikaria): Je nach Ausprägung der Reaktion Dosisreduktion um 1 - 5 Schritte im Dosierungsschema und langsamere Dosissteigerung durch Einlegen von Zwischenschritten.

Schwere oder schwerwiegende systemische allergische Reaktionen (beispielsweise Hypotonie, Bewusstlosigkeit, schwere Dyspnoe): Die Behandlung sollte generell nur nach sorgfältiger Abwägung der Eignung des Patienten für eine Allergie-Immuntherapie fortgeführt werden. Im Falle einer Weiterbehandlung sicherheitshalber wieder mit der entsprechenden Aufdosierung neu beginnen.

Kinder und Jugendliche
Für Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche wird dieselbe Dosierung wie für Erwachsene empfohlen.

Die spezifische Immuntherapie wird im Allgemeinen nicht für Kinder unter 5 Jahren empfohlen, da in dieser Altersgruppe Akzeptanz- und Kooperationsprobleme wahrscheinlicher sind als bei Erwachsenen. Für Kinder ab 5 Jahren gibt es wenige Daten zur klinischen Wirksamkeit, die für einen Wirksamkeitsnachweis nicht ausreichen. Daten zur Sicherheit lassen jedoch kein größeres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen erkennen. Das 7-stufige Aufdosierungsschema (Schema III) ist nicht bei Kindern unter 12 Jahren untersucht worden.

Art der Anwendung
Die Behandlung mit ALK-depot SQ 108 Birke sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Allergie-Immuntherapie hat, durchgeführt werden.

Da vor jeder Injektion eine Zwischenanamnese und im Notfall ein sofortiges ärztliches Handeln erforderlich ist, müssen die Injektionen vom Arzt verabreicht werden!

Die Injektion erfolgt streng subkutan. Zur Vermeidung schwerer allergischer Allgemeinreaktionen muss eine intravasale Injektion durch sorgfältiges Aspirieren vermieden werden.

Nach jeder Injektion muss der Patient für mindestens 30 Minuten oder gemäß aktuellen medizinischen Richtlinien überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels:
1. Überprüfen Sie, ob das vorgesehene Injektionsintervall eingehalten wurde, und befragen Sie den Patienten zu seinem Allgemeinzustand, der Einnahme von Medikamenten, seiner aktuellen allergischen Symptomatik und der Verträglichkeit der vorangegangenen Injektion, um Gegenanzeigen auszuschließen und die zu verabreichende Dosis ggf. individuell anzupassen.
2. Notieren Sie das Injektionsdatum und die zu verabreichende Dosis in der Patienten-dokumentation (z.B. im Injektionsprotokoll der Packungsbeilage).
3. Entnehmen Sie die entsprechende Durchstechflasche. Überprüfen Sie Patientendaten, Allergenzusammensetzung, Konzentration und Verfalldatum der Flasche.
4. Drehen Sie die Flasche vor Gebrauch mehrmals langsam auf den Kopf, um den Inhalt gleichmäßig zu durchmischen. Vermeiden Sie dabei Schaumbildung und verwenden Sie das Präparat nicht, wenn es gefroren bzw. wieder aufgetaut ist (Eisbildung bzw. Auftreten irreversibler Ausfällungen). Für Hinweise zur Handhabung vor der Anwendung von ALK-depot SQ 108 Birke, siehe Abschnitt 6.6.

5. Desinfizieren Sie den Verschlussstopfen mit einem Alkohol-Tupfer und entnehmen Sie das entsprechende Volumen mit einer sterilen 1ml-Einmalspritze.
6. Heben Sie nach Reinigung und Desinfektion der Injektionsstelle eine Hautfalte eine Handbreit oberhalb des Ellenbogens ab, aspirieren Sie und injizieren dann langsam streng subkutan.
7. Überwachen Sie den Patienten nach der Injektion mindestens 30 Minuten! Sollten während dieser Zeit unerwünschte Reaktionen auftreten, muss die Beobachtung bis zur Normalisierung des Gesundheitszustandes ausgedehnt werden. Schwere und anhaltende Nebenwirkungen können einen Krankenhausaufenthalt erfordern.
8. Klären Sie den Patienten darüber auf, dass er sich während der Beobachtungszeit oder bei später auftretenden Anzeichen einer Nebenwirkung sofort mit dem behandelnden Arzt oder dessen Vertretung in Verbindung setzt. Geben Sie dem Patienten ggf. Medikamente zur Behandlung von Spätreaktionen mit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Wenn der Patient Fieber hat oder Anzeichen einer akuten oder chronischen Infektion zeigt.
- Patienten mit FEV_1 < 70% des Vorhersagewertes bei Erwachsenen (nach adäquater pharmakologischer Therapie) und FEV_1 <80 % des Vorhersagewertes bei Kindern und Jugendlichen (nach adäquater pharmakologischer Therapie).
- Patienten, die in den letzten 3 Monaten eine schwere Asthma-Exazerbation hatten.
- Irreversible Schädigung der Atemwege, z.B. Lungenblähung (Emphysem), Erweiterung der Bronchialäste (Bronchiektasen).
- Patienten mit aktiven systemischen Autoimmunerkrankungen (die nicht auf eine Behandlung ansprechen) und Patienten mit Immundefekten oder Immunschwächen (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere chronisch-entzündliche Erkrankungen.
- Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit ALK-depot SQ 108 Birke darf nur durch einen in der Allergie-Immuntherapie erfahrenen Arzt vorgenommen werden. Nach jeder Injektion muss der Patient für mindestens 30 Minuten ärztlich überwacht werden.

Aufgrund des Risikos schwerer anaphylaktischer Reaktionen muss eine umfassende apparative und medikamentöse Ausstattung zur Wiederbelebung sofort verfügbar sein. Dies schließt Adrenalin zur Injektion und entsprechend geschultes Personal ein. Treten Symptome einer systemischen allergischen Reaktion wie z. B. Urtikaria, Angioödem oder schweres Asthma auf, sollte die symptomatische Behandlung unverzüglich eingeleitet werden.

<u>Schwere systemische allergische Reaktionen</u>
Wie bei allen Allergenpräparaten können auch nach Anwendung von ALK-depot SQ 108 Birke anaphylaktische Reaktionen auftreten. Bei Patienten, bei welchen schwere systemische allergische Reaktionen während einer früheren Allergie-Immuntherapie aufgetreten sind, sollte ALK-depot SQ 108 Birke mit Vorsicht verschrieben werden.

Am Injektionstag muss der Patient körperliche Belastung, Saunabesuche und heißes Duschen sowie schwere Mahlzeiten und Alkohol vermeiden, da diese Begleitfaktoren das Risiko einer Anaphylaxie möglicherweise erhöhen können.

Schwere systemische allergische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva, Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmern) und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Inhibitoren) behandelt werden, verstärkt werden, was möglicherweise lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Wirkung

von Adrenalin kann bei Patienten, die mit Betablockern (auch Augentropfen) behandelt werden, reduziert sein.

Patienten mit Herzerkrankungen können im Falle von schweren systemischen allergischen Reaktionen ein erhöhtes Risiko haben. Klinische Erfahrungen mit ALK-depot SQ 108 Birke bei Patienten mit Herzerkrankungen sind begrenzt. Dies sollte vor Beginn einer Allergie-Immuntherapie berücksichtigt werden.

Asthma
Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen.

Klinische Erfahrungen mit ALK-depot SQ 108 Birke bei Patienten mit Asthma sind begrenzt.

Bei Patienten mit Asthma in der Anamnese sollten die Asthmasymptome innerhalb der letzten 3 Monate vor Beginn der Behandlung mit ALK-depot SQ 108 Birke adäquat kontrolliert gewesen sein.

Asthma-Patienten sollten gemäß Stufenschema der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma behandelt und regelmäßig vom Hausarzt oder Pneumologen überwacht werden. Vor jeder Injektion muss der Asthmastatus des Patienten beurteilt werden. Die Injektion mit ALK-depot SQ 108 Birke sollte verschoben werden, wenn der Asthmastatus des Patienten in der letzten Woche vor der geplanten Injektion nicht vollständig kontrolliert war. Zusätzlich sollte vor und 30 Minuten nach der Injektion eine orientierende Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden (z.B. Peak flow-Messung). Ist die Lungenfunktion bereits vor der Injektion deutlich erniedrigt, sollte der Injektionstermin verschoben werden. Ist die Lungenfunktion nach der Injektion erniedrigt, muss der Patient länger überwacht und ggf. medikamentös versorgt werden.

Patienten mit Asthma in der Anamnese müssen über die Notwendigkeit informiert werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert.

Bei Patienten mit Asthma in der Anamnese und akuter Atemwegsinfektion sollte die Einleitung der Therapie mit ALK-depot SQ 108 Birke bis zum Abklingen der Infektion verschoben werden.

Autoimmunerkrankungen in Remission und Patienten in systemischer immunsuppressiver Therapie
Es gibt nur begrenzt Daten zur Allergie-Immuntherapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Remission oder bei Patienten mit systemischer immunsuppressiver Therapie. ALK-depot SQ 108 Birke sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden.

Andere Patientengruppen
ALK-depot SQ 108 Birke enthält Aluminium. Daher besteht eine theoretische Gefahr der Aluminium-Anreicherung bei Patienten mit einem hohen Risiko (z.B. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und Patienten, die gleichzeitig mit aluminiumhaltigen Medikamenten behandelt werden (z.B. Antazida)). Dies sollte vor Beginn der Behandlung mit ALK-depot SQ 108 Birke berücksichtigt werden.

Ältere Menschen
Bei älteren Patienten sollte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Begleiterkrankung (z.B. Herz-Kreislauf- oder Atemwegserkrankungen) beachtet werden. Siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Dosisanpassungen in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Allergie-Immuntherapien
Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung mit anderen Allergie-Immuntherapien vor.

ALK-depot SQ 108 Birke enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d.h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer gleichzeitig durchgeführten Allergie-Immuntherapie mit anderen Allergenen kann die Verträglichkeit der Therapie mit ALK-depot SQ 108 Birke beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Vor und nach einer Schutzimpfung sollte - so weit möglich - der Abstand zur ALK-depot SQ-Injektion mindestens eine Woche betragen, je nach Reaktion auch länger. Bei Überschreitung des Injektionsintervalls ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt und es wurden keine möglichen Arzneimittelinteraktionen aus weiteren Quellen identifiziert. Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatisch wirksamen Antiallergika, Kortikosteroiden oder Mastzellstabilisatoren kann die Toleranzgrenze des Patienten gegenüber der Allergie-Immuntherapie erhöhen. Dies sollte beim Absetzen solcher Medikamente beachtet werden.

Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung von systemischen Immunsuppressiva, MAO-Hemmern, COMT-Inhibitoren, Betablockern und Antazida siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten über die klinischen Erfahrungen bei der Anwendung von ALK-depot SQ 108 Birke bei schwangeren Frauen vor. Während der Schwangerschaft sollte eine Behandlung mit ALK-depot SQ 108 Birke nicht eingeleitet werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, kann die Behandlung nach Beurteilung des Allgemeinzustandes (einschließlich der Lungenfunktion) der Patientin und der Reaktionen auf frühere Injektionen von ALK-depot SQ 108 Birke fortgesetzt werden, sofern die Erhaltungsdosis bereits erreicht wurde. Bei Patientinnen mit bereits vorhandenem Asthma wird eine engmaschige Überwachung während der Schwangerschaft empfohlen.

Stillzeit
Über die Anwendung von ALK-depot SQ 108 Birke während der Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor. Es sind keine Wirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten.

Fertilität
Es gibt für die Anwendung von ALK-depot SQ 108 Birke keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität.

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

Die Therapie mit ALK-depot SQ 108 Birke hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Leichte Müdigkeit tritt nach einer Injektion häufig auf.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Reaktionen im Zusammenhang mit der Behandlung mit ALK-depot SQ 108 Birke werden im Allgemeinen durch eine immunologische Reaktion (lokal und/oder systemisch) auf das jeweilige Allergen verursacht. Symptome einer frühen Reaktion treten innerhalb der ersten 30 Minuten nach

der Injektion auf. Symptome einer Spätreaktion treten normalerweise innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion auf.

Sehr häufig berichtete unerwünschte Wirkungen bei Patienten, die mit ALK-depot SQ 108 Birke behandelt werden, sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Mögliche Symptome allergischer Reaktionen
Typische Lokalreaktionen an der Injektionsstelle sind Rötung, Juckreiz und Schwellung.

Systemische allergische Reaktionen können in verschiedenen Schweregraden auftreten, siehe Tabelle 10. Die Symptome können Schweregrad-übergreifend einzeln oder in Kombination, gleichzeitig oder nacheinander auftreten. Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen, keines der Symptome ist obligat.

Tabelle 10: Mögliche Symptome systemischer allergischer Reaktionen*

Grad 1 **Leichte systemische Reaktionen** • Juckreiz, insbesondere an Handtellern und Fußsohlen • Hautrötung (Flush) • Hautausschlag, z.B. Urtikaria • Schwellungen tieferer Gewebe der Haut und/oder der Schleimhäute (Angioödem) • Leichte Schleimhautreaktionen an Nase oder Augen, z. B. Niesen, Augenjucken • Subjektive Symptome, z. B. Unwohlsein, Kopfschmerz, Unruhe, Angstgefühl, Schwindel, Parästhesie
Grad 2 **Mittelgradige systemische Reaktionen** Zusätzlich zu Symptomen aus Grad 1: • Mittelgradige Schleimhautreaktionen, z. B. Rhinitis, Konjunktivitis, Husten, Heiserkeit, Engegefühl im Hals • Asthmatische Reaktionen, z. B. Atemnot, Giemen • Herz-Kreislauf-Reaktionen, z. B. Blutdruckabfall, Blässe, Pulsveränderung, Herzrhythmusstörungen • Übelkeit, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Stuhl- bzw. Harndrang • Gebärmutterkrämpfe • Beschwerden im Brustraum, Schüttelfrost, Fremdkörpergefühl im Hals
Grad 3 **Schwere systemische Reaktionen** Zusätzlich zu Symptomen aus Grad 1 oder 2: • Schwere asthmatische Reaktionen, z. B. schwere Atemnot, Bronchospasmus, bläuliche Verfärbung der Haut oder Schleimhäute (Zyanose) • Kehlkopfschwellung • Starker Blutdruckabfall (Schock) • Bewusstseinstrübung oder -verlust • Erbrechen, Durchfall, Stuhl- bzw. Harnabgang
Grad 4 **Vitales Organversagen** Zusätzlich zu Symptomen aus Grad 1, 2 oder 3: • Atemstillstand, Kreislaufstillstand

* Stadieneinteilung nach Ring *et al*: Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie, Allergo J Int 2021; 30: 1–25

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen werden in Gruppen nach der MedDRA-Konvention in Häufigkeiten unterteilt: Sehr häufig (≥1 /10), häufig (≥1 /100, <1/10), gelegentlich (≥1 /1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1 /1.000), sehr selten (<1 /10.000). Die Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten in der untenstehenden Tabelle basieren auf einer klinischen Studie mit ALK-depot SQ 108 Birke. Die klinische Studie umfasste 87 Patienten in dem Behandlungsarm mit ALK-depot SQ 108 Birke.

Tabelle 11: Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten, die in einer Studie zur 7-stufigen Aufdosierung beobachtet wurden

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Rhinitis
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis, Augenlidödem, Augenjucken, Schwellung des Auges, Augenreizung, erhöhter Tränenfluss, okuläre Hyperämie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ohrenjucken, Vertigo
Gefäßerkrankungen	Häufig	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten, Dyspnoe, Nasenverstopfung, allergische Rhinitis, Niesen, Rachenreizung, Rhinorrhoe, nasaler Pruritus, Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominalschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Dyspepsie, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Pruritus, Ekzem, Urtikaria, Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle*
	Häufig	Unwohlsein, Ermüdung, Fremdkörpergefühl

* Reaktionen an der Injektionsstelle stellen Ereignisse dar wie Pruritus/ Schwellung/ Urtikaria/ Erythem/ Knötchen/ Schmerzen/ Blaue Flecken/ Hämatom/ Induration/ Entzündung/ Ödem/ Ausschlag/ Wärme/ Verfärbung/ Papel an der Injektionsstelle, lokalisiertes Ödem, Schmerzen an der Verabreichungsstelle, Schmerzen in einer Extremität.

Daten aus der Studie zur 7-stufigen Aufdosierung zeigten bei schneller Aufdosierung (7 Schritte gegenüber 11 Schritten) ein leicht erhöhtes Risiko für Augensymptome wie Schwellung des Auges und Augenjucken, für Hautreaktionen wie Erythem, Ausschlag und Urtikaria sowie für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wie Niesen, Rachenreizung und nasaler Pruritus.

Weitere Nebenwirkungen aus der Erfahrung nach der Markteinführung, die nicht in der oben stehenden Tabelle zur Studie zur 7-stufigen Aufdosierung aufgelistet sind, sind in der folgenden Tabelle mit der Häufigkeit „Unbekannt“ (kann nicht aus den verfügbaren Daten abgeschätzt werden) aufgeführt.

Tabelle 12: Weitere Nebenwirkungen aus nach Markteinführung gewonnenen Daten

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
	Unbekannt	Anaphylaktische Reaktion

Erkrankungen des Immunsystems	Unbekannt	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Unbekannt	Schwindelgefühl, Parästhesie
Herzerkrankungen	Unbekannt	Palpitationen, Tachykardie, Zyanose
Gefäßerkrankungen	Unbekannt	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Unbekannt	Bronchospasmus, Engegefühl im Rachen, Giemen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Unbekannt	Angioödem, Schwellung des Gesichtes, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Unbekannt	Gelenkschwellung, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unbekannt	Brustkorbbeschwerden, Hypertrichose an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Wärmegefühl

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Lokale Reaktionen sind Reaktionen, die an der Injektionsstelle auftreten und Schwellungen, Rötungen, Schmerzen, Juckreiz, Verfärbungen und Hämatome beinhalten. Bedingt durch Aluminiumhydroxid können an den Injektionsstellen Knötchen im Unterhautgewebe (Granulome) entstehen, die auch länger anhalten können. Der Aluminiumgehalt kann zum Auftreten lokaler Nebenwirkungen beitragen, einschließlich eines positiven Epikutantests auf Aluminium.
Systemische Reaktionen sind alle Symptome von Organsystemen, die vom Ort der Injektion entfernt sind. Systemische allergische Reaktionen können von allergischer Rhinitis bis hin zu einem anaphylaktischen Schock reichen (siehe Tabelle 10). Die Behandlung einer schweren systemischen allergischen Reaktion muss sofort eingeleitet werden.

Bei großen lokalen Reaktionen und systemischen allergischen Reaktionen muss eine Bewertung der Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine atopische Dermatitis kann unter der Behandlung verstärkt werden.

Bei systemischen allergischen Reaktionen sowie hier nicht aufgeführten Nebenwirkungen soll der Patient umgehend seinen Arzt oder dessen Vertretung benachrichtigen.

Kinder und Jugendliche
Für Kinder ab 5 Jahren gibt es wenige klinischen Daten zur Wirksamkeit. Daten zur Sicherheit deuten jedoch nicht auf ein größeres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen hin. Kinder unter 5 Jahren gelten in der Regel nicht als geeignete Kandidaten für eine Allergie-Immuntherapie. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Behandlung von Kindern unter 5 Jahren gewidmet werden.

Andere besondere Patientengruppen
Es sind keine Daten aus klinischen Studien zu Nebenwirkungen in anderen Patientengruppen verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für lmpfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-lnstitut, Paul-Ehrlich-Straße 51 -59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wird eine höhere als die vorgesehene Dosis injiziert, erhöht sich das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos einer systemischen allergischen Reaktion oder schwerer lokaler allergischer Reaktionen. Der Patient muss überwacht und diese Reaktionen sollten mit entsprechenden symptomatischen Medikamenten behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergene
ATC-Code: V01AA05

ALK-depot SQ 108 Birke ist ein selektiv gereinigtes, qualitativ und quantitativ definiertes Allergenpräparat zur subkutanen Injektion. Die Adsorption an Aluminiumhydroxid bewirkt eine verzögerte Resorption der Allergene (Depot-Effekt).

Die Allergie-Immuntherapie wirkt über die Verabreichung steigender Mengen der Allergie-auslösenden Stoffe (Allergene) mit dem Ziel, die Immunreaktion zu normalisieren.

Bei allergischer Rhinokonjunktivitis kann die subkutane spezifische Immuntherapie mit ALK-depot SQ 108 Birke das Risiko für die Entwicklung von Asthmasymptomen und bronchialer Hyperreagibilität vermindern (Evidenzgrad A1b) (Preventive Allergy Treatment Studie (PAT) Möller 2002). Sie soll daher frühzeitig im allergischen Erkrankungsprozess eingesetzt werden, um das spontane Fortschreiten des allergischen Entzündungs- und Erkrankungsprozesses zu beeinflussen [ARIA Guideline 2001]. Eine 10 Jahres-Langzeitstudie belegt, dass die subkutane spezifische Immuntherapie mit ALK-depot SQ 108 Birke bei Patienten mit allergischer Rhinitis dem gefürchteten Etagenwechsel zum allergischen Asthma wirksam vorbeugt. Darüber hinaus zeigen klinische Studien den Langzeiteffekt von ALK-depot SQ 108 Birke für 6 Jahre nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie und weisen eine lang andauernde klinische Remission und eine langfristige Beeinflussung der immunologischen Reaktionslage nach. In einer Studie zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit eines 7-stufigen Aufdosierungsschemas bei Jugendlichen und Erwachsenen (12-65 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Rhinokonjunktivitis wurde gezeigt, dass ein 7-stufiges Aufdosierungsschema für Gräser, Birke und Hausstaubmilben ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist.

Folgende immunologische Veränderungen durch die Therapie mit ALK-Präparaten wurden nachgewiesen: Durch eine Änderung des Zytokinprofils wird die Wanderung von T-Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten zu den Zielorganen eingeschränkt. Das Verhältnis zwischen TH2- und TH1-Zytokinen wird zu Gunsten der TH1-Zytokine verschoben. Des Weiteren steigt die Syntheserate von IL-10, was unter anderem eine Anergie von T-Lymphozyten bewirkt. Auf Grund der geringeren Anzahl rezirkulierender basophiler Granulozyten im peripheren Blut wird außerdem die Freisetzung von Histamin reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Allergene in ALK-depot SQ 108 Birke bestehen hauptsächlich aus Polypeptiden und Proteinen. Es wird davon ausgegangen, dass die Allergene aus ALK-depot SQ 108 Birke nicht in nennenswerten Mengen in das Gefäßsystem aufgenommen werden. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien an allergisch sensibilisierten Tieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aluminiumhydroxid
Natriumchlorid
Natriumhydrogencarbonat
Phenol
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
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

Die Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

ALK-depot SQ 108 Birke ist nach erster Öffnung 6 Monate haltbar, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus.

ALK-depot SQ 108 Birke nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwenden! Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank bei +2°C bis +8°C aufbewahren.
Nicht einfrieren!
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchstechflaschen bestehen aus Typ I-Glas und sind mit einem latexfreien Kunststoffstopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen.

ALK-depot SQ 108 Birke ist erhältlich in Packungsgrößen für die Anfangs- und Fortsetzungsbehandlung.

Tabelle 13: Packungsgrößen

Anfangsbehandlung	AF	Flaschen Nr. 1, 2, 3, 4	Schema I, 16-stufige Aufdosierung; Schema IV, Cluster-Aufdosierung.

Anfangsbehandlung Plus	AF Plus	Flaschen Nr. 1, 2, 3, 4, 4	Schema I, 16-stufige Aufdosierung; Schema IV, Cluster-Aufdosierung.
Anfangsbehandlung kompakt	AF kompakt	Flaschen Nr. 2, 3, 4, 4	Schema II, 11-stufige Aufdosierung; Schema III, 7-stufige Aufdosierung
Fortsetzungsbehandlung 1	F 1	1 x Flasche Nr. 4	
Fortsetzungsbehandlung 2	F 2	2 x Flasche Nr. 4	

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Während der Lagerung können ein Niederschlag und eine klare Flüssigkeit erkennbar sein. Dies ist kein Zeichen für eine Schädigung. Der Niederschlag kann weiß bis schwach braun oder grün sein. Die Durchstechflasche muss vor Gebrauch mehrmals langsam auf den Kopf gedreht werden, um eine homogene Suspension zu erhalten.

Überprüfen Sie die Suspension vor der Anwendung visuell auf Partikel. Verwerfen Sie das Produkt, wenn Partikel vorhanden sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber und Vertrieb in Deutschland
ALK-Abelló Arzneimittel GmbH
Friesenweg 38
22763 Hamburg

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

ALK-depot SQ 108 Birke 140a/90 -c

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig