ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALK-lyophilisiert SQ® 801 Bienengift
ALK-lyophilisiert SQ® 802 Wespengift

Allergengehalt: 100.000 SQ-Einheiten/ml (100 Mikrogramm/ml)

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- und Hauttestlösung

Im Folgenden werden ALK-lyophilisiert SQ 801 Bienengift und ALK-lyophilisiert SQ 802 Wespengift als ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate zusammengefasst.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate enthalten gereinigte Allergene in natürlicher Form aus Bienengift (von *Apis mellifera*) oder aus Wespengift (von *Vespula spp*.). 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

	SQ-E/Flasche	auflösen mit	Konzentration SQ-Einheiten/ml	entspricht der Allergenmenge von
Flasche 4 (rot)	450.000 SQ-E pro Flasche	4,5 ml ALK-diluent	100.000 SQ-E/ml	100 Mikrogramm/ml Insektengift

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung (nach Rekonstitution mit ALK-diluent):
Natriumchlorid (5,0 mg/ml)
Natriumhydrogencarbonat (2,5 mg/ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- und Hauttestlösung, weiße bis bräunliche Substanz vor der Rekonstitution.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hauttestung und kausale Behandlung allergisch bedingter Reaktionen vom Soforttyp (Typ I-Allergien) verursacht durch Stiche von Bienen oder Wespen, insbesondere zur stationären Schnellhyposensibilisierung bei Patienten mit einer Bienen- oder Wespenstichanaphylaxie vom Schweregrad ≥ II sowie bei Patienten mit Stichreaktionen vom Schweregrad I mit Risikofaktoren in der Anamnese oder Einschränkung der Lebensqualität durch die Insektengiftallergie und Nachweis einer Sensibilisierung (Hauttest, spezifisches Serum-IgE) auf das reaktionsauslösende Gift.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung
ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate werden sowohl zur Allergie-Immuntherapie als auch zur Hauttestung eingesetzt.

Allergie-Immuntherapie

Die Allergie-Immuntherapie einer Insektengiftallergie besteht aus einer Anfangsbehandlung, in der die Dosis gesteigert wird, und einer anschließenden Fortsetzungsbehandlung.

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 100 Mikrogramm Insektengift).

Für die Dosissteigerung stehen vier verschiedene Schemata zur Verfügung: Schema I: Ultra-Rush-Anfangsbehandlung, Schema II: Schnellhyposensibilisierung, Schema III: modifizierte Schnellhyposensibilisierung (Cluster-Aufdosierung) und Schema IV: konventionelle Anfangsbehandlung.

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.

Schema I, Ultra-Rush-Anfangsbehandlung
Der Patient wird stationär aufgenommen und erhält insgesamt 9 Injektionen. Die Injektionen 1 - 7 erfolgen an Tag 1 im Abstand von 30 Minuten, die Injektionen 8 und 9 an Tag 2 im Abstand von 2 Stunden. ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate werden üblicherweise in die Streckseite des Oberarms injiziert. Einige Injektionen, z.B. Nr. 6 und 7, (jedoch nicht Nr. 8 und 9) können auch am Bein verabreicht werden. Die Injektionsorte sollten nach der Injektion gekühlt werden. Nach der letzten Injektion sollte der Patient noch 24 Stunden zur Sicherstellung der Ruhe und zur Nachbeobachtung in der Klinik verbleiben.

Für die Ultra-Rush-Anfangsbehandlung wird ein Aufdosierungsset 1 benötigt, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 2: Schema I, Ultra-Rush-Anfangsbehandlung

Tag	**Injektions-Nr.**	**Konzentration**	**Injektions-volumen**	**SQ-E/ Injektion**	**Insektengiftmenge in Mikrogramm**
1	1	100 SQ-E/ml	0,1 ml	10	0,01
1	2	1.000 SQ-E/ml	0,1 ml	100	0,1
1	3	10.000 SQ-E/ml	0,1 ml	1.000	1
1	4	100.000 SQ-E/ml	0,1 ml	10.000	10
1	5		0,2 ml	20.000	20
1	6		0,4 ml	40.000	40
1	7		0,8 ml	80.000	80
2	8		1,0 ml	100.000	100
2	9		1,0 ml	100.000	100

Schema II, Schnellhyposensibilisierung
Der Patient wird stationär aufgenommen und erhält in Abständen von 2 Stunden bis zu maximal 4 Injektionen pro Tag.

Für die Schnellhyposensibilisierung werden ein Aufdosierungsset 1 und eine Fortsetzung 1 benötigt, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 3: Schema II, Schnellhyposensibilisierung

	Injektions–Nr.	**Konzen-tration**	**Injektions-volumen**	**SQ-E/ Injektion**	**Insektengiftmenge in Mikrogramm**
max. 4 Injektionen am Tag	1	100 SQ-E/ml	0,1 ml	10	0,01
	2		0,2 ml	20	0,02
	3		0,4 ml	40	0,04
	4		0,5 ml	50	0,05
	5	1.000 SQ-E/ml	0,1 ml	100	0,1
	6		0,2 ml	200	0,2
	7		0,4 ml	400	0,4
	8		0,5 ml	500	0,5
	9	10.000 SQ-E/ml	0,1 ml	1.000	1
	10		0,2 ml	2.000	2
	11		0,4 ml	4.000	4
	12		0,5 ml	5.000	5
	13	100.000 SQ-E/ml	0,1 ml	10.000	10
	14		0,2 ml	20.000	20
	15		0,3 ml	30.000	30
	16		0,4 ml	40.000	40
	17		0,5 ml	50.000	50
	18		0,6 ml	60.000	60
	19		0,8 ml	80.000	80
	20		0,9 ml	90.000	90
	21		1,0 ml	100.000	100

Schema III, Modifizierte Schnellhyposensibilisierung (Cluster-Aufdosierung), Schema III
Bei der Cluster-Aufdosierung werden 2 - 4 Einzelinjektionen an einem Tag verabreicht. Die Cluster sollten in wöchentlichem Abstand injiziert werden. Zwischen den Injektionen eines Clusters sollte eine Wartezeit von 30 Minuten eingehalten werden.

Für die modifizierte Schnellhyposensibilisierung (Cluster-Aufdosierung) wird ein Aufdosierungsset 1 benötigt, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 4: Schema III, Modifizierte Schnellhyposensibilisierung (Cluster-Aufdosierung)

Tag	**Injektions-termin**	**Konzentration**	**Injektions-volumen**	**SQ-E/ Injektion**	**Insektengiftmenge in Mikrogramm**
1	1	100 SQ-E/ml	0,1 ml	10	0,01
		1.000 SQ-E/ml	0,1 ml	100	0,1
		10.000 SQ-E/ml	0,1 ml	1.000	1
			0,3 ml	3.000	3
8	2		0,25 ml	2.500	2,5
			0,25 ml	2.500	2,5
15	3		0,5 ml	5.000	5
			0,5 ml	5.000	5
22	4	100.000 SQ-E/ml	0,1 ml	10.000	10
			0,1 ml	10.000	10
29	5		0,2 ml	20.000	20
			0,2 ml	20.000	20
36	6		0,3 ml	30.000	30
			0,3 ml	30.000	30
43	7		0,5 ml	50.000	50
			0,5 ml	50.000	50

Schema IV, Konventionelle Anfangsbehandlung
Bei der konventionellen Anfangsbehandlung erhält der Patient die Injektionen in einem Intervall von (3 bis) 7 Tagen.

Für die konventionelle Anfangsbehandlung werden ein Aufdosierungsset 1 und eine Fortsetzung 1 benötigt, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 5: Schema IV, Konventionelle Anfangsbehandlung

Injektions-intervall	Injektions-Nr.	Konzentration	Injektions-volumen	SQ-E/ Injektion	Insektengiftmenge in Mikrogramm
(3 bis) 7 Tage	1	100 SQ-E/ml	0,1 ml	10	0,01
	2	1.000 SQ-E/ml	0,1 ml	100	0,1
	3	10.000 SQ-E/ml	0,1 ml	1.000	1
	4		0,5 ml	5.000	5
	5	100.000 SQ-E/ml	0,1 ml	10.000	10
	6		0,2 ml	20.000	20
	7		0,3 ml	30.000	30
	8		0,4 ml	40.000	40
	9		0,5 ml	50.000	50
	10		0,6 ml	60.000	60
	11		0,8 ml	80.000	80
	12		1,0 ml	100.000	100

Schema V, Steigerung von 100.000 SQ-E auf 200.000 SQ-E
Bei Patienten, die nach Erreichen der Erhaltungsdosis von 100.000 SQ-E (entspricht 100 Mikrogramm Insektengift) auf einen Insektenstich allergisch reagieren, kann nach Ermessen des behandelnden Arztes die Erhaltungsdosis auf bis zu 200.000 SQ-E (entspricht 200 Mikrogramm Insektengift) erhöht werden. Darüber hinaus kann bei Patienten mit hohem Risiko für eine schwere anaphylaktische Reaktion (schwere Reaktion auf einen Insektenstich in der Anamnese, Mastozytose, erhöhte basale Serumtryptasekonzentration u.a.) eine Aufdosierung auf 200.000 SQ-E schon zu Beginn der Therapie in Betracht gezogen werden.

Dafür wird der Patient stationär aufgenommen. Die Dosis wird innerhalb von drei Tagen auf 200.000 SQ-E erhöht. Dabei werden an den ersten zwei Tagen je drei Injektionen und am dritten Tag eine Injektion verabreicht. Zwischen den einzelnen Injektionen sollte eine Wartezeit von 30 Minuten eingehalten werden.

Eine Dosis von mehr als 100.000 SQ-E muss auf zwei Injektionen aufgeteilt werden, da die Injektionsmenge von 1 ml (entsprechend 100.000 SQ-E) nicht überschritten werden darf. Diese

Injektionen sollten jeweils eine in den linken und eine in den rechten Arm subkutan verabreicht werden.

Befindet sich der Patient in der Erhaltungstherapie mit dem entsprechenden ALK-depot SQ Insektengiftpräparat, so kann diese Erhaltungsdosis (max. 100.000 SQ-E entsprechend 100 Mikrogramm Insektengift) beibehalten und die Dosissteigerung mit dem ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparat durchgeführt werden (siehe Schema V). Soll die Therapie von einem ALK-depot SQ Insektengiftpräparat vollständig auf das ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparat umgestellt werden, so muss eine Neuaufdosierung mit dem ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparat gemäß einem Schema für die Anfangsbehandlung erfolgen.

Tabelle 6: Schema V*, Steigerung von 100.000 SQ-E auf 200.000 SQ-E

Tag	**Injektions-Nr.**	**Konzentration**	**Injektions-volumen****	**SQ-E/ Injektion**	**Insektengiftmenge in Mikrogramm**
1	1	100.000 SQ-E/ml	1,0 ml***	100.000	100
1	2		0,2 ml	20.000	20
1	3		0,3 ml	30.000	30
2	4		1,0 ml *** + 0,5 ml	150.000	150
2	5		0,2 ml	20.000	20
2	6		0,3 ml	30.000	30
3	7		1,0 ml *** + 1,0 ml	200.000	200

* Schema nach Przybilla et al.; Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie, Allergo J 2011; 20: 318 - 339

** Injektionsvolumina von mehr als 1,0 ml müssen auf zwei Injektionen aufgeteilt werden. Diese sollten jeweils eine in den linken und eine in den rechten Arm subkutan verabreicht werden.

*** Wurde der Patient bisher mit einem ALK-depot SQ Insektengiftpräparat behandelt, erfolgt die erste Injektion des Tages mit 100.000 SQ-E (entspricht 100 Mikrogramm Insektengift) des ALK-depot SQ Insektengiftpräparates und die weiteren Injektionen mit dem ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparat. Wurde der Patient bisher mit einem ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparat behandelt, können alle Injektionen weiter mit diesem Präparat erfolgen. Soll die Therapie von einem ALK-depot SQ Insektengiftpräparat vollständig auf das ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparat umgestellt werden, so muss eine Neuaufdosierung mit dem ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparat gemäß einem Schema für die Anfangsbehandlung erfolgen.

Fortsetzungsbehandlung

Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis ist 100.000 SQ-E entsprechend 100 Mikrogramm Insektengift (1 ml der Stammlösung). Die Dosis, die vom Patienten ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen wird, kann aber geringer sein (individuelle Erhaltungsdosis). Bei Insektengiftpräparaten ist ein ausreichender therapeutischer Effekt fraglich, wenn die individuelle Erhaltungsdosis deutlich unter der empfohlenen Erhaltungsdosis liegt.

Werden bei einem Patienten nach Erreichen der empfohlenen Erhaltungsdosis allergische Reaktionen auf einen Insektenstich beobachtet, kann die Erhaltungsdosis nach Ermessen des Arztes bis auf 200.000 SQ-E gesteigert werden. Auch bei Patienten mit Risikofaktoren für schwere anaphylaktische Reaktionen, z.B. Patienten mit Mastozytose, kann eine Erhaltungsdosis von 200.000 SQ-E in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit Mastozytose kann die Wirksamkeit reduziert sein verglichen mit anderen Patienten, die unter einer Insektengiftallergie leiden.

Bei Therapieumstellung von ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten auf das entsprechende ALK-depot SQ Insektengiftpräparat:
Nach Abschluss einer Anfangsbehandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten, aber auch zu jedem anderen Zeitpunkt ist ein Übergang auf die entsprechende Flasche des ALK-depot SQ Präparates ohne Dosisreduktion möglich. Das vorgesehene Injektionsintervall der ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate darf dabei nicht überschritten werden. Weitere Informationen siehe Gebrauchs- bzw. Fachinformation der ALK-depot SQ Insektengiftpräparate.

Injektionsintervall
Nach Erreichen der Erhaltungsdosis kann das Injektionsintervall schrittweise jeweils um 1 Woche verlängert und so auf ein Intervall zwischen 3 und 5 Wochen ausgedehnt werden.

Dauer der Anwendung
Die Behandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten sollte ganzjährig über mindestens 3, besser 5 Jahre erfolgen, bei Vorliegen besonderer Risikofaktoren auch länger. In einzelnen Fällen (z.B. bei Mastozytose-Patienten oder Patienten mit einem erhöhten basalen Serumtryptasespiegel) kann auch eine lebenslange Therapie erforderlich sein.

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.

Intervallüberschreitung
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 dem Schema IV (Tabelle 5) für die konventionelle Anfangsbehandlung, bis die Erhaltungsdosis erreicht wird. Sollte die errechnete reduzierte Dosis nicht in Tabelle 5 enthalten sein, dann wird die nächsthöhere Dosis ausgewählt, die im Schema für die konventionelle Anfangsbehandlung enthalten ist (Tabelle 5).

Tabelle 7: Intervallüberschreitung in der konventionellen Anfangsbehandlung

Wochen zwischen den Injektionen	**Dosierung**
mehr als 1 bis zu 2 Wochen	Wiederholung der letzten Dosis
mehr als 2 bis zu 3 Wochen	Reduktion auf 1/2 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 3 bis zu 4 Wochen	Reduktion auf 1/10 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 4 Wochen	Neubeginn der Therapie

Tabelle 8: Intervallüberschreitung in der Fortsetzungsbehandlung

Wochen zwischen den Injektionen	**Dosierung**
mehr als 5 bis zu 6 Wochen	Reduktion auf 3/4 der zuletzt verabreichten Dosis

mehr als 6 bis zu 8 Wochen	Reduktion auf 1/2 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 8 bis zu 10 Wochen	Reduktion auf 1/4 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 10 Wochen	Neubeginn der Therapie

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 Injektionsstelle (Durchmesser)	Kinder < 5 cm Erwachsene < 8 cm	Dosis kann gesteigert werden
	Kinder 5 - 7 cm Erwachsene 8 - 12 cm	Wiederholung der letzten Dosis
	Kinder 7 - 12 cm Erwachsene 12 – 20 cm	Dosisreduktion um 1 Schritt im Dosierungsschema
	Kinder 12 - 17 cm Erwachsene > 20 cm	Dosisreduktion um 2 Schritte im Dosierungsschema
	Kinder > 17 cm	Dosisreduktion um 3 Schritte im Dosierungsschema

Wenn systemische Reaktionen auftreten, sollte die Dosis wie folgt angepasst werden:

Leichte bis mäßige systemische Reaktion (z.B. Juckreiz, Rötung oder Urtikaria): Je nach Ausprägung der Reaktion Dosisreduktion um 1-5 Schritte im Dosierungsschema und langsamere Dosissteigerung durch Einlegen von Zwischenschritten.

Schwere oder schwerwiegende systemische Reaktionen (z.B. Hypotonie, Verlust des Bewusstseins, schwere Dyspnoe, Anaphylaxie): Die Behandlung sollte nur nach gründlicher Untersuchung der Eignung des Patienten für eine Allergie-Immuntherapie fortgeführt werden. Im Falle einer Weiterbehandlung als Vorsichtsmaßnahme wieder mit Flasche 1 beginnen.

Kinder und Jugendliche
Für Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche wird dieselbe Dosierung wie für Erwachsene empfohlen. Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern unter 5 Jahren vor. Für Kinder unter 5 Jahren, siehe Abschnitt 4.4.

Hauttestung
Der Intrakutantest wird üblicherweise mit Konzentrationen von 1 - 1.000 SQ-E/ml (0,001 Mikrogramm/ml – 1 Mikrogramm/ml) Insektengift durchgeführt, bei Verdacht auf einen sehr hohen Sensibilisierungsgrad auch mit niedrigeren Konzentrationen. Hierfür wird ein Aufdosierungsset 1 benötigt, siehe Abschnitt 6.6.

Zur Testung werden 0,02 - 0,05 ml der Lösung streng intrakutan injiziert.

Dauer der Anwendung
Ein Intrakutantest wird üblicherweise einmal pro Patient durchgeführt. Bei Bedarf kann der Test wiederholt werden.

Kinder und Jugendliche
Für Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche wird dieselbe Dosierung wie für Erwachsene empfohlen.
Bei Kindern im Vorschulalter wird eine zusätzliche Intrakutantestung nach einem negativen Pricktest nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Zur Rekonstitution von ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten und Verdünnung der Stammlösung siehe Abschnitt 6.6. Nach Rekonstitution liegen ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate als klare Lösung vor.

Allergie-Immuntherapie
Die Behandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Allergie-Immuntherapie hat, durchgeführt werden.

Bei Patienten, die auf Bienen- und Wespengift allergisch sind, sollte die Therapie zunächst nur mit einem der Allergene begonnen werden. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis kann dann die Anfangsbehandlung mit dem zweiten Allergen erfolgen. In der Erhaltungstherapie sollte ein Abstand von mindestens 30 Minuten zwischen den verschiedenen Insektengift-Injektionen liegen (siehe Abschnitt 4.5).

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 sorgfältig vermieden werden. Aspirieren!

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, zwischenzeitlichen Feldstichen 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 Patientendokumentation.
3. Entnehmen Sie die entsprechende Durchstechflasche. Überprüfen Sie Patientendaten, Allergen, Stärke und Verfalldatum der Flasche.
4. Schwenken Sie die Flasche, um den Inhalt gleichmäßig zu durchmischen. Vermeiden Sie dabei Schaumbildung und verwenden Sie das Präparat nicht, wenn es gefroren bzw. wieder aufgetaut ist.
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, bzw. eine Hautfalte mittig ventral am Oberschenkel, 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.

Hauttestung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels:

- Achtung: Bis zu zwei Wochen nach einem Stichereignis kann ein Hauttest falsch-negativ ausfallen!
- Bei extrem sensibilisierten Patienten und/oder unbekanntem Pricktest-Ergebnis sollte die Testreihe mit geringeren Konzentrationen als üblicherweise begonnen werden (siehe Dosierung Hauttestung).
- In der ersten Woche und ein zweites Mal etwa vier bis sechs Wochen nach dem Stich vorgenommene Hauttests erfassen eine Sensibilisierung zuverlässiger als eine einmalige Untersuchung.
- Beim Intrakutantest muss für jedes einzelne Allergen eine neue Spritze und eine neue Kanüle verwendet werden.

Durchführung des Intrakutantests
Es wird empfohlen, vor einer Intrakutantestung mit Insektengiftpräparaten einen Pricktest (ALK-prick SQ Insektengifte 1 - 100 Mikrogramm/ml, 300 Mikrogramm/ml) durchzuführen. Bei unklarem oder negativem Pricktest-Ergebnis und dennoch hinweisender Anamnese erfolgt die Intrakutantestung in aufsteigender Dosierung in 15- bis 20-minütigen Abständen bis zum Erreichen einer Histamin-äquivalenten Quaddel.

Die Haut muss sauber und trocken sein und sollte mit Alkohol desinfiziert werden. Injektionsort ist das obere Korium (Lederhaut). Der Test wird im Allgemeinen an der Beugeseite der Unterarme durchgeführt. Dabei ist von Handgelenken oder Ellenbeugen ein Mindestabstand von 3 cm einzuhalten. Ersatzweise kann an der Haut des oberen Rückens getestet werden. Die Teststellen sollten mehr als 6 cm voneinander entfernt sein, um eine Überlappung von Erythemen zu vermeiden. Zur Testung werden 0,02 - 0,05 ml der Lösung streng intrakutan injiziert. Als Negativ-Kontrolle wird Albuminlösung und als Positiv-Kontrolle 0,1 mg/ml Histamindihydrochloridlösung verwendet.

Auswertung der Hauttestung
Das Ergebnis wird nach 15 Minuten abgelesen. Eine positive Reaktion zeigt sich als helle Quaddel (Ödem) mit einem geröteten Hof (Erythem). Als positiv (+) gilt eine Testreaktion ab einem Quaddeldurchmesser ≥ 5 mm. Zusätzlich kann das Ausmaß der Quaddelreaktion klinisch semiquantitativ beurteilt und dokumentiert werden. Dabei wird die Größe der Quaddel, die die Allergentestlösung hervorgerufen hat, im Vergleich zur mittleren Quaddelgröße beurteilt.

Tabelle 10: Semiquantitative Beurteilung der Hauttestung

Beurteilung	**Mittlere Quaddelgröße (mm Ø)**

Ø	0
(+)	< 5
+	≥ 5 - < 8
++	≥ 8 - < 11
+++	≥ 11 - < 15
++++	≥ 15

Ø, negativ; (+), fraglich positiv; +, einfach positiv; ++, zweifach positiv; +++ dreifach positiv; ++++ vierfach positiv

Sollte die Negativ-Kontrolle eine Reaktion zeigen, kann der Hauttest aufgrund erhöhter Hautreagibilität nicht abschließend bewertet werden. Dieses muss bei der Auswertung der Hautreaktion berücksichtigt werden, zum Teil ist eine Auswertung aufgrund der unspezifischen Reaktion nicht möglich. Idealerweise sollte der Test zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden.

Ein positiver Intrakutantest ist nicht mit einer Allergie gleichzusetzen, da auch subklinische Sensibilisierungen ohne klinische Symptome häufig auftreten. Das Testergebnis ist nur im Zusammenhang mit der allergologischen Anamnese und den klinischen Beschwerden des Patienten zu beurteilen.

4.3 Gegenanzeigen

Allergie-Immuntherapie

- Patienten mit aktiven oder schlecht kontrollierten Autoimmunerkrankungen oder Immuninsuffizienz.
- Patienten mit Fieber oder Anzeichen akuter oder chronischer Infekte.
- Patienten, die unter Asthma leiden mit einem Risiko zur Exazerbation und/oder mit unzureichender Symptomkontrolle, definiert durch das Vorliegen von
  - Verlust der Symptomkontrolle innerhalb der letzten 4 Wochen (z.B. Anstieg der Symptome tagsüber, nächtliches Erwachen, gesteigerter Verbrauch von Arzneimitteln, Einschränkungen der Aktivität).
- Irreversible Schädigung der Atemwege, z.B. Lungenblähung (Emphysem) oder Erweiterung der Bronchialäste (Bronchiektasen).
- Schwere chronisch-entzündliche Erkrankungen.
- Patienten in einer immunsuppressiven Behandlung (siehe Abschnitt 4.5).
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hauttestung

- Krankheiten, die eine Hauttestung ausschließen, wie: Patienten mit Fieber oder Anzeichen für akute oder chronische Infekte.
- Infektionen der Haut (Keimverschleppung!).
- Diffuse dermatologische Erkrankungen (Urtikaria, atopische Dermatitis, Ekzeme) – der Test muss auf normaler gesunder Haut durchgeführt werden.
- Generalisierte Urtikaria oder Dermographismus (verminderte Aussagekraft des Hauttests).
- Läsionen in den Regionen, in denen die Testung durchgeführt werden soll.
- Patienten, die Antihistaminika und/oder andere Arzneimittel, die mit dem Test wechselwirken, nicht absetzen können.
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ALK-diluent enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Allergie-Immuntherapie
Die Behandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten darf nur durch einen Arzt mit Erfahrung in der Allergie-Immuntherapie erfolgen. Nach jeder Injektion muss der Patient für mindestens 30 Minuten überwacht werden.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Anaphylaxie (beispielsweise Imker oder Patienten mit schwerer Stichreaktion in der Anamnese, erhöhter basaler Serumtryptasekonzentration, Mastozytose u.a.) sollten die Hauttestung und die Anfangsbehandlung der Allergie-Immuntherapie (durch stationäre Schnellhyposensibilisierung als Methode der ersten Wahl) unter besonderen Sicherheitsvorkehrungen mit verlängerter Nachbeobachtung durchgeführt werden.

Schwere systemische allergische Reaktionen
Aufgrund des Risikos schwerer allergischer Reaktionen muss eine umfassende apparative und medikamentöse Ausstattung für eine Notfallbehandlung sofort verfügbar sein, einschließlich Adrenalin zur Injektion und Personal, das in dessen Anwendung geschult ist. Wenn Symptome einer systemischen Reaktion auftreten, wie z.B. Urtikaria, Angioödem oder schweres Asthma, sollte sofort eine symptomatische Behandlung begonnen werden.

Asthma
Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen. Bei Patienten mit Asthma sollten die Symptome der Erkrankung vor Beginn der Behandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten angemessen kontrolliert werden. Der Asthma-Status des Patienten muss vor jeder Injektion bewertet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben sollen, wenn sich das Asthma plötzlich verschlechtert.

Bisher liegen wenige Erfahrungen für Patienten mit Asthma vor, daher sollten ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate mit Vorsicht angewendet werden.

Asthma-Patienten sollten gemäß Stufenschema der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma behandelt und regelmäßig vom Hausarzt oder Pneumologen überwacht werden. 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.

Herz-Kreislauf- und/oder entzündliche Erkrankungen der Atemwege
Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder entzündlichen Erkrankungen der Atemwege könnte das Risiko im Fall systemischer allergischer Reaktionen erhöht sein. Die Grunderkrankung dieser Patienten muss ausreichend behandelt werden, bevor die Behandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten begonnen wird.

Bisher liegen wenige Erfahrungen für Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und entzündlichen Erkrankungen der Atemwege vor, daher sollten ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate mit Vorsicht angewendet werden.

Autoimmunerkrankungen

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zum Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf die Wirksamkeit der Allergie-Immuntherapie vor. Bei Entwicklung einer Autoimmunerkrankung sollte die Behandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten abgebrochen werden.

Maligne neoplastische Erkrankungen
Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zum Einfluss von malignen neoplastischen Erkrankungen auf die Wirksamkeit der Allergie-Immuntherapie vor, oder von malignen neoplastischen Erkrankungen als prädisponierendem Faktor für schwere Nebenwirkungen während einer Immuntherapie mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten. Bei betroffenen Patienten sollten ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate mit Vorsicht verordnet werden.

Erkrankungen des Immunsystems und Infektionen
Zum Einfluss von chronischen Infektionen, Immunmangelzuständen und Erkrankungen, die eine immunsuppressive Therapie erfordern, auf ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate sind nur in begrenztem Umfang Daten verfügbar. Bei betroffenen Patienten sollten ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate mit Vorsicht verordnet werden.

Mastozytose und erhöhte basale Serumtryptasekonzentration
Bei Patienten mit einer erhöhten basalen Serumtryptasekonzentration und/oder Mastozytose können das Risiko systemischer allergischer Reaktionen und deren Schweregrad erhöht sein.

Behandlung mit ACE-Hemmern
Bei Patienten, die zeitgleich mit ACE-Hemmern behandelt werden, besteht ein höheres Risiko für die Entwicklung einer schweren Anaphylaxie. Vorrübergehende Unterbrechungen der Therapie mit ACE-Hemmern (basierend auf der Halbwertszeit der ACE-Hemmer-Therapie) sollten sorgfältig mit den Vorteilen der Immuntherapie für den einzelnen Patienten abgewogen werden. ACE-Hemmer können die Wirksamkeit von ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten herabsetzen.

Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmern, COMT-Inhibitoren oder Beta-Blockern
Eine Option zur Behandlung von schweren systemischen allergischen Reaktionen ist Adrenalin. Die Wirksamkeit von Adrenalin kann in Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva, Mono-aminooxidase- (MAO) und/oder COMT-Inhibitoren behandelt werden, verstärkt werden mit möglicherweise fatalen Auswirkungen. Die Wirkung von Adrenalin kann in Patienten, die mit Beta-Blockern (einschließlich Augentropfen) behandelt werden, herabgesetzt sein. Zusätzlich kann die Wirkung von Adrenalin Herz-Kreislauf-Erkrankungen verschlechtern, z.B. Herzrhythmusstörungen verursachen.

Co-Faktoren
Am Injektionstag soll der Patient besondere körperliche Anstrengungen, Saunabesuche und heißes Duschen sowie schwere Mahlzeiten und Alkohol vermeiden, da diese Co-Faktoren das Risiko einer Anaphylaxie möglicherweise verstärken können.

Kinder und Jugendliche
Die Behandlung von Kindern mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Bei der Behandlung von Kindern unter 5 Jahren sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Für Kinder ab 5 Jahren gibt es wenige Daten zur klinischen Wirksamkeit. Daten zur Sicherheit lassen jedoch kein größeres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen erkennen.

Ältere Menschen
Bei älteren Patienten sollte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Begleiterkrankung (z.B. Herz-Kreislauf- oder Atemwegserkrankungen) oder von Risikofaktoren für schwere anaphylaktische Reaktionen (erhöhte Serumtryptase) beachtet werden. Dies kann zu

Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3) und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5) führen und/oder Dosisanpassungen (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen.

Gleichzeitige Gabe von anderen Allergie-Immuntherapiepräparaten
Es liegen wenige Daten zur gleichzeitigen Gabe von anderen Allergie-Immuntherapiepräparaten vor. Siehe Abschnitt 4.2.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Die Injektion sollte verschoben werden, wenn:

- der Patient Fieber hat oder Anzeichen eines akuten oder chronischen Infektes zeigt.
- der Patient eine Verschlechterung seiner atopischen Dermatitis beobachtet hat.
- der Patient an den Tagen vor der Injektion allergische Symptome gezeigt hat.
- in der Woche vor der Injektion von ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten geimpft wurde oder in der Woche nach der Injektion geimpft werden soll.

Vor der Injektion:

- Das angegebene Allergen, die Konzentration, das Volumen und das letzte Injektionsdatum (Dosierungsintervall) müssen vor jeder Injektion zweifach überprüft werden.
- Eine intravasale Injektion ist zu vermeiden.
- Allergische Reaktionen (lokal und systemisch), die während vorangegangener Injektionen auftraten, sollen dokumentiert werden und die Dosis sollte auf Basis dieser Informationen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Der Gesundheits- und Allergiestatus des Patienten muss ebenso beurteilt werden wie auch jede Änderung in der Anwendung anderer Arzneimittel seit der letzten Injektion.
- Bei Patienten mit Asthma in der Anamnese muss der Asthmastatus vor jeder Injektion überprüft werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nach der Injektion:

- Der Patient ist anzuweisen, im Fall einer schweren systemischen Spätreaktion sofort einen Arzt oder eine Notaufnahme aufzusuchen.
- Der Patient muss angewiesen werden, jegliche lokale oder systemische Reaktion, die in der Folge auftreten kann, zu beobachten und den behandelnden Arzt beim nächsten Besuch darüber zu informieren.
- Jede allergische Reaktion (lokal und systemisch) sollte dokumentiert werden, bevor der Patient die Einrichtung verlässt.

Hauttestung
Ohne Anamnese einer systemischen Soforttypreaktion sollten allergologische Tests nicht vorgenommen werden. Denn positive Testbefunde sind aufgrund der hohen Sensibilisierungsrate in der Bevölkerung häufig und können zu erheblicher Verunsicherung führen, wenn die Indikation zur Allergie-Immuntherapie nicht besteht (siehe Abschnitt 4.2 Auswertung der Hauttestung).

Das Risiko schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei einer Hauttestung ist sehr gering. Dennoch sollte eine Hauttestung nur dort durchgeführt werden, wo die Voraussetzungen für eine Notfallbehandlung gegeben sind. Hierzu zählen ausreichende ärztliche Erfahrung, geschultes Assistenzpersonal sowie die notwendige apparative und medikamentöse Ausstattung (z.B. Adrenalin, Betasympathomimetika, Kortikosteroide, Antihistaminika, Volumenersatz, Sauerstoff).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Asthma, schweren systemischen allergischen Reaktionen in der Anamnese, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, unter Behandlung mit ACE-Hemmern oder bei denen die Therapie eines möglicherweise auftretenden anaphylaktischen Schocks mit Adrenalin durch ihre Beschwerden oder Erkrankungen verhindert wird.

Asthma-Patienten sollten gemäß Stufenschema der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma behandelt und regelmäßig vom Hausarzt oder Pneumologen überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Behandlung einer Bienen- und Wespengiftallergie: ALK-lyophilisiert SQ 801 Bienengift und ALK-lyophilisiert SQ 802 Wespengift dürfen keinesfalls miteinander gemischt werden!

Allergie-Immuntherapie
Bei einer gleichzeitig durchgeführten Allergie-Immuntherapie mit anderen Allergenen kann die Verträglichkeit der Therapie mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten beeinflusst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen von ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten beim Menschen durchgeführt und es wurden keine möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aus weiteren Quellen identifiziert.

Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatisch wirksamen Antiallergika, Kortikosteroiden oder Mastzellstabilisatoren kann die Toleranzgrenze des Patienten für die Immuntherapie erhöhen. Dies sollte beim Absetzen dieser Medikamente beachtet werden.

Eine Allergie-Immuntherapie sollte nicht gleichzeitig mit einer Behandlung mit systemisch wirkenden Immunsuppressiva durchgeführt werden.

Für Informationen über gleichzeitige Schutzimpfungen oder Begleitmedikation mit ACE-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, MAOI, COMT und Betablockern siehe Abschnitt 4.4.

Hauttestung
Symptomatische Antihistaminika oder Medikamente mit begleitender Antihistaminwirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva) können die Sofortreaktion unterdrücken und zu einem falsch-negativen Testergebnis führen.

Es gelten die folgenden Empfehlungen:

- Die Behandlung mit relativ kurz wirksamen Antihistaminika sollte mindestens 3 Tage, die Behandlung mit länger wirksamen Antihistaminika etwa 1 Woche vor der Testung abgesetzt werden.
- Durch die lokale Anwendung hochwirksamer Glukokortikoide im Testareal wird die Reaktion im Hauttest abhängig von der Wirkstärke des Präparates bis zu 3 Wochen unterdrückt.
- Systemisch angewandte Glukokortikoide in niedriger Dosierung (<10 mg Prednisolon-Äquivalente pro Tag) müssen vor der Hauttestung nicht abgesetzt werden. Die Langzeitanwendung höherer Dosen kann die Hauttestreaktion bis zu 3 Wochen nach Absetzen beeinflussen. Bei Kurzzeitanwendung mit Dosen von bis zu 50 mg Prednisolon-Äquivalenten pro Tag sollte die Hauttestung frühestens 3 Tage nach Absetzen erfolgen, bei höheren Dosen frühestens 1 Woche nach Absetzen.

Bitte erfragen Sie genauere Angaben beim jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Allergie-Immuntherapie:
Es liegen wenige klinische Erfahrungen zur Anwendung von ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten bei schwangeren Frauen vor. Während der Schwangerschaft sollte eine Behandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten nicht begonnen werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, kann die Behandlung fortgesetzt werden unter Berücksichtigung von Reaktionen auf vorangegangene Injektionen, Stichen in der Anamnese und wenn die Erhaltungsdosis bereits erreicht wurde.

Hauttestung:
Hauttestungen sollten an schwangeren Patientinnen nur durchgeführt werden, wenn vom Testresultat eine wichtige therapeutische Entscheidung abhängt und eine systemische anaphylaktische Reaktion aufgrund der Gesamtumstände mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu erwarten ist.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate in die Muttermilch übergehen.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten in Bezug auf die Fertilität vor.

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

Die Therapie und Hauttestung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten haben keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In seltenen Fällen kann nach einer ALK-lyophilisiert SQ Insektengift-Injektion Vertigo oder leichte Müdigkeit auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Allergie-Immuntherapie

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Im Allgemeinen sind Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten auftreten, immunologische Reaktionen (lokale und/oder systemische) auf das Allergen. Symptome einer frühen Reaktion treten innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Injektion auf. Verzögerte allergische Reaktionen können Stunden nach der Injektion auftreten.

Systemische allergische Reaktionen sind jegliche Symptome an Organen abseits der Injektionsstelle. Systemische allergische Reaktionen können von Urtikaria bis zum anaphylaktischen Schock reichen, wobei der anaphylaktische Schock die schwerwiegendste Nebenwirkung ist, die bei Patienten, die mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten behandelt werden, auftreten kann. Das Risiko eines anaphylaktischen Schocks ist gering. Da es ein lebensbedrohlicher Zustand ist, erfordert er sofortige Behandlung.

Eine lokale Reaktion ist eine Reaktion im Bereich der Injektionsstelle. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen während der Behandlung mit ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, Pruritus).

Es liegen für ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate nur wenige Daten aus klinischen Studien vor. Daher basiert die untenstehende Tabelle auf Nebenwirkungen, die spontan aus dem Markt zu subkutanen ALK Insektengiftpräpaten (Bienen- und Wespengift) gemeldet wurden. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist unbekannt.

Tabelle 11: Nebenwirkungen, die zu allen subkutanen ALK Insektengiftpräparaten (Bienen- und Wespengift) seit Beginn der Vermarktung gemeldet wurden

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktion einschließlich anaphylaktischer Schock
Augenerkrankungen	Allergische Konjunktivitis, Augenlidödem, Augenjucken
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo
Herzerkrankungen	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Blässe, Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma, Engegefühl des Halses, Bronchospasmus, Giemen, Husten, Dyspnoe, Rachenreizung, allergische Rhinitis, Niesen, Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria, Pruritus, Ausschlag, Erythem, Angioödem, Gesichtsschwellung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Gelenkschwellung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Urtikaria, Schmerzen, Erythem, Pruritus, Verfärbung), Wärmegefühl, Fremdkörpergefühl, periphere Schwellung, Brustkorbbeschwerden, Ermüdung, Unwohlsein

Das Risiko für systemische Reaktionen ist während der Anfangsbehandlung höher als in der Erhaltungstherapie. Das Risiko ist außerdem erhöht bei Patienten mit Mastozytose oder erhöhter basaler Serumtryptasekonzentration sowie bei der Behandlung mit Bienengift im Vergleich zu Wespengift.

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

Im Fall von übersteigerten Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen muss die Therapie neu überdacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eine bestehende atopische Dermatitis kann sich während der Behandlung verschlechtern.

Hauttestung

Unerwünschte Effekte, die mit der Hauttestung einhergehen, können einer immunologischen Antwort (lokal und/oder systemisch) zugeschrieben werden, die durch das Allergen hervorgerufen

wird. Eine Lokalreaktion (an der Applikationsstelle) wie z.B. Quaddel, Erythem oder Jucken sollte als positive Reaktion auf den Hauttest aufgefasst werden. Der Durchmesser der Quaddel vergrößert sich kontinuierlich und Veränderungen der Zellform (Pseudopodien) können sich nach dem Test zeigen. In einigen Fällen tritt eine verzögerte Reaktion in Form einer diffusen Schwellung Stunden nach der Anwendung des Hauttests auf. In diesen Fällen ist eine lokale oder systemische Behandlung mit Antihistaminika angezeigt.

Schwere systemische allergische Reaktionen einschließlich eines anaphylaktischen Schocks sind möglich, aber selten und entwickeln sich innerhalb von Minuten nach dem Hauttest. Diese erfordern eine sofortige Behandlung mit Adrenalin und andere intensivmedizinische Behandlung gegen Anaphylaxie.

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

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

Falls eine größere Dosis als geplant injiziert wurde, erhöht sich das Risiko für Nebenwirkungen einschließlich des Risikos, eine schwerwiegende allergische Reaktion zu entwickeln. Der Patient muss überwacht und eine symptomatische Behandlung, falls erforderlich, eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergene
ATC-Code: V01AA07

ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate sind selektiv gereinigte, qualitativ und quantitativ definierte Allergenpräparate zur subkutanen Injektion und zur Hauttestung mittels Intrakutantest.

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

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 zugunsten der TH1-Zytokine verschoben. Des Weiteren steigt die Syntheserate von IL-10, das unter anderem eine Anergie von T-Lymphozyten bewirkt. Aufgrund der geringeren Anzahl rezirkulierender basophiler Granulozyten im peripheren Blut wird außerdem die Freisetzung von Histamin reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Allergenen in Dosierungen deutlich über der maximalen Humandosis haben außer allergenen Effekten keine weiteren Effekte gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albuminlösung vom Menschen
Mannitol

ALK-diluent enthält
Albuminlösung vom Menschen
Natriumchlorid
Natriumhydrogencarbonat
Phenol
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 von ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparaten beträgt 36 Monate.
Die Haltbarkeit von ALK-diluent beträgt 30 Monate.

Die Haltbarkeit der Stammlösung (100.000 SQ-E/ml = 100 Mikrogramm/ml, Fl. 4) beträgt 3 Monate nach Auflösung, höchstens jedoch entsprechend der Haltbarkeit des Lyophilisates bzw. des Diluents. Bitte die unterschiedlichen Verfalldaten beachten!

Das Datum der Auflösung des Lyophilisats und das sich daraus ableitende Verfalldatum sollten sofort auf dem Flaschenetikett vermerkt werden.

Alle Verdünnungen sind 24 Stunden ab Herstellung haltbar.

ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate 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-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate sind in verschiedenen Packungsgrößen erhältlich. Die Flasche 4 enthält nach Auflösung 4,5 ml Injektionslösung zur subkutanen Injektion.

Tabelle 12: Packungsgrößen

Aufdosierungsset 1 AF 1	1 x Flasche Nr. 4 9 Flaschen ALK-diluent zu 5 ml
Fortsetzung 1 F 1	1 x Flasche Nr. 4 1 Flasche ALK-diluent zu 5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Rekonstitution liegen ALK-lyophilisiert SQ Insektengiftpräparate als klare Lösung vor.

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

Auflösung des Lyophilisats (Herstellung der Stammlösung)
Vor Gebrauch muss das Lyophilisat mit 4,5 ml der 5 ml enthaltenden Flasche ALK-diluent versetzt und anschließend vorsichtig gemischt werden, bis es sich vollständig gelöst hat. Es sollte immer nur das Lyophilisat in der direkt benötigten Flasche aufgelöst werden!

Das Datum der Auflösung und das sich daraus ableitende Verfalldatum sollte sofort auf dem Flaschenetikett vermerkt werden (siehe Abschnitt 6.3).

Verdünnung der Stammlösung für die Anfangsbehandlung
Zum Gebrauch wird die aus dem Lyophilisat hergestellte Stammlösung (100.000 SQ-E/ml = 100 Mikrogramm/ml, Fl. 4) **verdünnt**. Die Verdünnungen müssen steril erfolgen. Desinfizieren Sie dafür die Verschlussstopfen der Stammlösung und der Verdünnungslösung. Entnehmen Sie das benötigte Volumen aus der Stammlösung mit einer sterilen 1ml-Einmalspritze, überführen es in die Verdünnungslösung und mischen Sie vorsichtig. Die weiteren Verdünnungen werden entsprechend hergestellt. Es empfiehlt sich die Verwendung albuminhaltiger Verdünnungslösung (ALK-diluent).

Zur Kennzeichnung der Verdünnungen wird die Verwendung geeigneter Etiketten empfohlen, die z.B. beim pharmazeutischen Unternehmer bezogen werden können.

Für die Anfangsbehandlung werden folgende Verdünnungen benötigt:

Tabelle 13: Verdünnungen für die Anfangsbehandlung

	Konzentration	Entspricht der Allergenmenge
Stammlösung	100.000 SQ-E/ml	100 Mikrogramm/ml Insektengift
Verdünnungen	10.000 SQ-E/ml	10 Mikrogramm/ml

		Insektengift
	1.000 SQ-E/ml	1 Mikrogramm/ml Insektengift
	100 SQ-E/ml	0,1 Mikrogramm/ml Insektengift

Verdünnungsreihe

1. 0,55 ml der Konzentration 100.000 SQ-E/ml (100 Mikrogramm/ml) in 5 ml Verdünnungslösung ergeben 5,55 ml der Konzentration **10.000 SQ-E/ml** (10 Mikrogramm/ml).
2. 0,55 ml der Konzentration 10.000 SQ-E/ml (10 Mikrogramm/ml) in 5 ml Verdünnungslösung ergeben 5,55 ml der Konzentration **1.000 SQ-E/ml** (1 Mikrogramm/ml).
3. 0,55 ml der Konzentration 1.000 SQ-E (1 Mikrogramm/ml) in 5 ml Verdünnungslösung ergeben 5,55 ml der Konzentration **100 SQ-E/ml** (0,1 Mikrogramm/ml).

Weitere Verdünnungen sind entsprechend herzustellen.

Verdünnung der Stammlösung für den Intrakutantest
Für den Intrakutantest werden folgende Verdünnungen benötigt:

Tabelle 14: Verdünnungen für die Intrakutantestung

	Konzentration	Entspricht der Allergenmenge
Verdünnungen	1.000 SQ-E/ml*	1 Mikrogramm/ml Insektengift
	100 SQ-E/ml	0,1 Mikrogramm/ml Insektengift
	10 SQ-E/ml	0,01 Mikrogramm/ml Insektengift
	1 SQ-E/ml	0,001 Mikrogramm/ml Insektengift

*Herstellung: siehe Verdünnung für die Anfangsbehandlung

Verdünnungsreihe

1. 0,55 ml der Konzentration 1.000 SQ-E/ml (1 Mikrogramm/ml) in 5 ml Verdünnungslösung ergeben 5,55 ml der Konzentration **100 SQ-E/ml** (0,1 Mikrogramm/ml).
2. 0,55 ml der Konzentration 100 SQ-E/ml (0,1 Mikrogramm/ml) in 5 ml Verdünnungslösung ergeben 5,55 ml der Konzentration **10 SQ-E/ml** (0,01 Mikrogramm/ml).
3. 0,55 ml der Konzentration 10 SQ-E/ml (0,01 Mikrogramm/ml) in 5 ml Verdünnungslösung ergeben 5,55 ml der Konzentration **1 SQ-E/ml** (0,001 Mikrogramm/ml).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ALK-lyophilisiert SQ 801 Bienengift: 62a/82 e
ALK-lyophilisiert SQ 802 Wespengift: 63a/82 e

9. DATUM VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14. Oktober 2002

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

Verschreibungspflichtig