ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALK-depot SQ Gräser 100, 1.000, 10.000, 100.000 SQ-E/ml Injektionssuspension (Anfangsbehandlung)

ALK-depot SQ Gräser 10.000 SQ-E/ml Injektionssuspension

ALK-depot SQ Gräser 100.000 SQ-E/ml Injektionssuspension (Fortsetzungsbehandlung)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ALK-depot SQ Gräser ist ein Depotpräparat, das standardisierte Allergene vom Wiesenlieschgras *(Phleum pratense*), gebunden an Aluminiumhydroxid, enthält.

Die biologische Aktivität von ALK-depot SQ Gräser korreliert mit der Konzentration der Allergene und wird in SQ-E/ml angegeben. Zusätzlich wird der Gehalt des einzelnen Allergens Phl p 5 gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph. Eur.) bestimmt und beträgt durchschnittlich 7 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.

Die Durchstechflaschen können durch verschieden farbige Nummern leicht unterschieden werden.

Tabelle 1: Durchstechflasche und Stärke

Durchstechflasche Nr. (Farbcode)	Stärke (SQ-E/ml)	Adjuvans (Aluminiumhydroxid) (mg/ml)
1 (grau)	100	0,0033
2 (grün)	1.000	0,033
3 (orange)	10.000	0,33
4 (rot)	100.000	3,3

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Klare Flüssigkeit mit oder ohne Niederschlag. Der Niederschlag kann weiß bis schwach braun oder grün sein.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Die Allergie-Immuntherapie ist indiziert zur Behandlung klinisch relevanter Symptome einer IgE-vermittelten mittelschweren bis schweren allergischen Rhinokonjuntivitis, die durch Pollen von Gräsern der gemäßigten Klimazone (Pooideae-homologe Gruppe)[1] verursacht wird und mit einem positiven Prick-Test und/oder spezifischem IgE-Test auf Pollen von Gräsern der Pooideae-homologen Gruppe diagnostiziert wurde.

[1] Pollen von Gräsern der gemäßigten Klimazone (Pooideae-homologe Gruppe): *Phleum pratense* (Wiesenlieschgras), *Anthoxanthum odoratum* (Ruchgras (gewöhnliches)), *Avena sativa* (Hafer), *Dactylis glomerata* (Knäuelgras), *Festuca* spp. (Wiesenschwingel), *Holcus lanatus* (wolliges Honiggras), *Hordeum vulgare* (Gerste), *Lolium perenne* (Raygras), *Poa pratensis* (Wiesenrispengras), *Secale cereale* (Roggen), *Triticum aestivum* (Weizen).

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser muss unter gut kontrollierten Bedingungen mit sofortigem Zugang zu einem anaphylaktischen Notfallset und gut geschultem Personal durchgeführt werden. Nach jeder Injektion muss der Patient für mindestens 30 Minuten überwacht werden.

ALK-depot SQ Gräser ist für eine Langzeitbehandlung vorgesehen. Die Notwendigkeit einer Weiterführung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich überprüft werden. Grundlage ist die ärztliche Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung des Patienten sowie des Grades der Kontrolle der allergischen Symptome.

Dosierung

Die Behandlung ist in zwei Phasen unterteilt: eine Anfangsbehandlung und eine Fortsetzungs-behandlung. Ziel ist es, die Dosis schrittweise zu erhöhen, bis die höchste tolerierte Erhaltungsdosis erreicht ist. Die höchste empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 1 ml von 100.000 SQ-E/ml (Durchstechflasche 4). Die Dosierung von ALK-depot SQ Gräser muss immer entsprechend der Allergie-Anamnese und der Sensibilisierung des Patienten gegenüber dem spezifischen Allergen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anfangsbehandlung:
Die Empfehlungen für die Aufdosierung sind in Tabelle 2 und 3 aufgeführt. Die Empfehlungen für die Aufdosierung in den untenstehenden Tabellen (Tabelle 2 und 3) sind nur als Richtlinie zu verstehen. Während der Aufdosierungsphase wird wöchentlich eine Injektion verabreicht. Die Behandlung sollte rechtzeitig vor Beginn der Pollensaison eingeleitet werden.

Wenn der Patient während der Aufdosierungsphase mit schweren allergischen Reaktionen reagiert, muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosisreduktion und Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: 15-stufige Aufdosierung (konventionell)

Durchstech-flasche Nr.	Stärke SQ-E/ml	Woche Nr.	Injektion Nr.	Volumen ml	Dosis SQ-E
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1.000	4	4	0,2	200
	1.000	5	5	0,4	400
	1.000	6	6	0,8	800

3	10.000	7	7	0,2	2.000
	10.000	8	8	0,4	4.000
	10.000	9	9	0,8	8.000
4	100.000	10	10	0,1	10.000
	100.000	11	11	0,2	20.000
	100.000	12	12	0,4	40.000
	100.000	13	13	0,6	60.000
	100.000	14	14	0,8	80.000
	100.000	15	15	1,0	100.000

Wenn der Patient für eine Allergie-Immuntherapie vorgesehen ist und einer der in Abschnitt 4.4 aufgeführten Risikofaktoren besteht, wird das konventionelle Aufdosierungsschema empfohlen.

Tabelle 3: 7-stufige Aufdosierung

Durchstech-flasche Nr.	Stärke SQ-E/ml	Woche Nr.	Injektion Nr.	Volumen ml	Dosis SQ-E
2	1.000	1	1	0,3	300
3	10.000	2	2	0,2	2.000
	10.000	3	3	0,5	5.000
4	100.000	4	4	0,1	10.000
	100.000	5	5	0,3	30.000
	100.000	6	6	0,6	60.000
	100.000	7	7	1,0	100.000

Das Aufdosierungsschema besteht aus 7 Injektionen mit steigenden Allergenmengen bis zu 1 ml der Flasche 4 gemäß Tabelle 3. Um dieselbe kumulative Dosis wie bei dem längeren Aufdosierungs-schema zu erreichen, muss vor der Pollensaison mindestens eine zusätzliche Erhaltungsdosis verabreicht werden. Die Injektionen sollten mit Injektionsintervallen von 7 ± 2 Tagen durchgeführt werden.

Fortsetzungsbehandlung

Die Erhaltungsdosis ist individuell und hängt von der Toleranz des Patienten gegenüber dem Allergen ab. Die empfohlene Erhaltungsdosis ist 100.000 SQ-E. Die Erhaltungsdosis 100.000 SQ-E entspricht 1 ml von Durchstechflasche 4.

Wenn die Erhaltungsdosis erreicht ist, wird das Intervall zwischen den Injektionen schrittweise verlängert. Das Intervall wird von einer Woche auf 2, 4 und 6 Wochen verlängert. Anschließend wird die Erhaltungsdosis alle 6 ± 2 Wochen verabreicht. Die Fortsetzungsbehandlung wird 3-5 Jahre lang fortgeführt.

Wenn der Patient während der Fortsetzungsbehandlung mit schweren allergischen Reaktionen reagiert, sollte eine Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosisreduktion und Abschnitt 4.4).

Umstände, unter denen die Dosis angepasst oder nicht verabreicht werden soll, siehe auch Abschnitt 4.4.

Ältere Menschen
Bei älteren Menschen ist keine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich. Bei der Anwendung von ALK-depot SQ Gräser bei älteren Patienten ≥ 65 Jahre sollte die erhöhte Prävalenz von Erkrankungen berücksichtigt werden, bei denen zusätzliche Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 4.4). Die klinische Erfahrung bei Patienten ≥ 65 Jahren ist begrenzt. Die 7-stufige Aufdosierung ist nicht bei älteren Menschen über 65 Jahren untersucht worden.

Kinder und Jugendliche
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 klinische Daten zur Wirksamkeit, die für einen Wirksamkeitsnachweis nicht ausreichen. Daten zur Sicherheit lassen jedoch kein größeres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen erkennen.

Bei Kindern und Jugendlichen ist keine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich. Siehe Abschnitt 4.4 und 4.8. Die 7-stufige Aufdosierung ist nicht bei Kindern unter 12 Jahren untersucht worden.

Überschreitung des Injektionsintervalls
Wenn das empfohlene Zeitintervall zwischen zwei Injektionsterminen überschritten wurde, wird die Dosis der nächsten Injektion gemäß der folgenden Empfehlung verabreicht:

Tabelle 4: Intervallüberschreitung zwischen zwei Injektionsterminen bei der Aufdosierung

Wochen zwischen den Injektionsterminen	Dosierung
bis zu 2 Wochen	Aufdosierung entsprechend der Tabelle 2 oder Tabelle 3 fortsetzen
2 - 3 Wochen	Wiederholung der letzten Dosis
3 - 4 Wochen	Reduktion auf 50 % der letzten Dosis
4 Wochen oder mehr	Neubeginn der Aufdosierung entsprechend der Tabelle 2 oder Tabelle 3

Tabelle 5: Intervallüberschreitung zwischen zwei Injektionsterminen in der Fortsetzungsbehandlung

Wochen zwischen den Injektionsterminen	Dosierung
bis zu 8 Wochen	Fortsetzen mit Erhaltungsdosis
8 - 10 Wochen	Reduktion auf 75 % der letzten Dosis
10 - 12 Wochen	Reduktion auf 50 % der letzten Dosis
12 - 14 Wochen	Reduktion auf 25 % der letzten Dosis
14 - 16 Wochen	Reduktion auf 10 % der letzten Dosis
16 Wochen oder mehr	Neubeginn der Aufdosierung entsprechend der Tabelle 2 oder Tabelle 3

Im Falle einer Dosisreduktion während der Fortsetzungsbehandlung muss der Patient nach der Injektion sorgfältig überwacht werden. Anschließend wird die Dosis entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 2 bis zur Erhaltungsdosis gesteigert.

Gleichzeitige Behandlung mit mehr als einem Allergen
Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehr als einem Allergen sollte in jeden Arm ein Allergen injiziert werden. Um mögliche allergische Reaktionen durch das spezifische Allergen richtig beurteilen zu können, wird empfohlen, die Injektionen in einem Intervall von 30 Minuten zu verabreichen. Das möglicherweise erhöhte Risiko allergischer Reaktionen bei gleichzeitiger Aufdosierung mit mehr als einem Allergen sollte individuell abgewogen werden.

Dosisreduktion

Dosisreduktion bei lokalen Reaktionen

Falls eine Reaktion an der Injektionsstelle länger als 6 Stunden nach der Injektion andauert, wird, in Abhängigkeit von der Größe der Schwellung, die folgende Dosisreduktion empfohlen:

Tabelle 6: Empfohlene Dosis bei Schwellung an der Injektionsstelle

Maximaler Durchmesser der Schwellung		Empfehlung
Kinder über 5 Jahre	Erwachsene	
< 5 cm	< 8 cm	Fortsetzen der Aufdosierung gemäß Tabelle 2 oder Tabelle 3
5-7 cm	8-12 cm	Wiederholung der zuletzt verabreichten Dosis
7-12 cm	12-20 cm	Reduzieren Sie die Dosis auf die eine Woche zuvor verabreichte Dosis
12-17 cm	>20 cm	Reduzieren Sie die Dosis auf die vor zwei Wochen verabreichte Dosis
>17 cm	-	Reduzieren Sie die Dosis auf die vor drei Wochen verabreichte Dosis

Dosisreduktion bei schweren systemischen allergischen Reaktionen

Wenn nach der Injektion eine schwere systemische allergische Reaktion (siehe Abschnitt 4.8) auftritt, sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Überprüfung weitergeführt werden. Falls die Behandlung fortgesetzt wird, sollte die nächste Dosis auf 10 % der reaktionsauslösenden Dosis reduziert werden.

Diese reduzierte Dosis kann in zwei Einzeldosen aufgeteilt werden, die in einem 30-Minuten-Intervall verabreicht werden. Der Patient muss nach den Injektionen überwacht werden. Anschließend wird die Dosis gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 oder 3 gesteigert, bis die maximal tolerierte Erhaltungsdosis erreicht ist.

Art der Anwendung

Nach jeder Injektion muss der Patient für mindestens 30 Minuten überwacht werden. Am Tag der Injektion muss der Patient körperliche Anstrengung, heiße Bäder und Alkohol meiden, da diese Begleitfaktoren eine anaphylaktische Reaktion möglicherweise verstärken können.

ALK-depot SQ Gräser wird subkutan verabreicht. Die Durchstechflaschen müssen vor Gebrauch 10 – 20-mal langsam auf den Kopf gedreht werden. Hinweise zur Handhabung von ALK-depot SQ Gräser vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die Injektion erfolgt entweder lateral im distalen Bereich des Oberarms oder dorsal im proximalen Bereich des Unterarms. Um eine intravasale Injektion zu vermeiden, ist vor der Injektion vorsichtig zu aspirieren. Während der Injektion muss das Aspirieren nach je 0,2 ml wiederholt werden, und die Injektion muss langsam verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Vor der Injektion:

- Das angegebene Allergen, die Konzentration, das Volumen und das letzte Injektionsdatum (Dosisintervall) müssen vor jeder Injektion zweifach überprüft werden.
- ALK-depot SQ Gräser ist für die subkutane Injektion bestimmt. Eine intravenöse Verabreichung muss aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen vermieden werden.

- Allergische Reaktionen (lokal und systemisch), die nach vorangegangenen Injektionen aufgetreten sind, sollten dokumentiert und die Dosis entsprechend überprüft werden.
- Eine Prämedikation mit H_1-Antihistaminika sollte während der Anfangsbehandlung bei Patienten mit großflächigen Lokalreaktionen oder systemischen allergischen Reaktionen in Betracht gezogen werden.
- Der Gesundheitszustand und der Allergiestatus des Patienten müssen ebenso beurteilt werden wie jede Änderung in der Anwendung anderer Arzneimittel seit der letzten Injektion (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Bei Patienten mit Asthma in der Anamnese muss vor der Injektion der Asthmastatus überprüft werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Nach der Injektion:
- Der Patient ist darüber zu informieren, dass er im Falle einer schweren systemischen Spätreaktion sofort einen Arzt oder eine Notaufnahme aufsuchen muss.
- Der Patient ist darüber zu informieren, dass er jede verzögert auftretende lokale oder systemische Reaktion beobachten und dem behandelnden Arzt beim nächsten Termin mitteilen muss.
- Jede allergische Reaktion (lokal und systemisch) sollte dokumentiert werden, bevor der Patient die Einrichtung verlässt.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Asthmapatienten mit einer unzureichenden Symptomkontrolle definiert als: Verlust der Symptomkontrolle innerhalb der letzten vier Wochen (z. B. Zunahme der Symptome tagsüber, nächtliches Erwachen, erhöhter Medikamentenbedarf, Einschränkungen der Aktivität).
- Asthmapatienten mit einem Risiko einer Asthma-Exazerbation, einschließlich des Nachweises einer eingeschränkten Lungenfunktion, definiert als: FEV1 < 70% des Vorhersagewertes bei Erwachsenen (nach adäquater pharmakologischer Therapie) und FEV1 < 80% des Vorhersagewertes bei Kindern und Jugendlichen (nach adäquater pharmakologischer Therapie).
- Patienten mit aktiven oder schlecht kontrollierten systemischen Autoimmunerkrankungen und Immundefektkrankheiten.
- aktive maligne Neoplasie (siehe auch Abschnitt 4.4).
- schwere chronische Niereninsuffizienz.
- Patienten mit Erkrankungen oder Beschwerden, bei denen eine ausgelöste anaphylaktische Reaktion ein unannehmbares Risiko darstellt, wie z. B. eine schwere kardiovaskuläre Erkrankung.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Die Injektion ist zu verschieben:
- Wenn der Patient Fieber oder andere klinische Anzeichen einer chronischen oder akuten Infektion hat.
- Wenn der Patient eine Verschlechterung einer atopischen Dermatitis hat.

Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmern oder COMT-Inhibitoren
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.

Immunogene Impfung gegen Infektionserreger
Um eine Beeinflussung der Immunantwort zu vermeiden, sollte zwischen der Impfung mit ALK-depot SQ Gräser und einer immunogenen Impfung gegen Infektionserreger mindestens eine Woche liegen (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Erkrankungen
Patienten mit Herzerkrankungen können im Falle von systemischen allergischen Reaktionen möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen muss vor Beginn der Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser die zugrundeliegende Erkrankung hinreichend behandelt werden. Bei der Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser sollte besondere Vorsicht geboten sein. Siehe Abschnitt 4.3. Die klinischen Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Herzerkrankungen mit ALK-depot SQ Gräser sind begrenzt.

Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, reduziert sein. Zusätzlich kann die Wirkung von Adrenalin kardiovaskuläre Erkrankungen verschlimmern, z. B. Herzrhythmusstörungen verursachen. Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, sollten während der Anfangsbehandlung sorgfältig überwacht werden.

Asthma
Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen.
Bei Patienten mit Asthma sollten die Asthmasymptome vor Beginn der Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser angemessen kontrolliert sein. Bei der Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser sollte besondere Vorsicht geboten sein. Vor jeder Injektion muss der Asthmastatus des Patienten überprüft werden (siehe Abschnitt 4.3).
Patienten müssen über die Notwendigkeit informiert werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert. Die klinischen Erfahrungen in der Behandlung von Asthmapatienten mit ALK-depot SQ Gräser sind begrenzt.

Autoimmunerkrankungen
Es liegen keine kontrollierten Studien zum Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf die Wirksamkeit der Allergie-Immuntherapie (AIT) oder zu Autoimmunerkrankungen als prädisponierenden Faktor für schwere Nebenwirkungen während der AIT vor. Die AIT sollte nur bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Remission oder einer gut eingestellten Therapie eingeleitet werden. ALK-depot SQ Gräser sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden.

Maligne neoplastische Erkrankungen
Es liegen keine kontrollierten Studien zum Einfluss von malignen neoplastischen Erkrankungen auf die Wirksamkeit der AIT oder zu malignen neoplastische Erkrankungen als prädisponierenden Faktor für schwere Nebenwirkungen während der Immuntherapie mit ALK-depot SQ Gräser vor. Die AIT sollte nur eingeleitet werden, wenn die maligne Erkrankung stabil ist. Im Falle einer Verschlechterung sollte die Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser abgebrochen werden. ALK-depot SQ Gräser sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden.

Andere Patientengruppen (einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
ALK-depot SQ Gräser enthält Aluminium. Daher besteht eine theoretische Gefahr der Aluminium-Anreicherung bei Patienten mit einem hohen Risiko (z. B. bei Patienten mit eingeschränkter

Nierenfunktion und bei Patienten, die gleichzeitig mit aluminiumhaltigen Arzneimitteln (z. B. Antacida) behandelt werden). Dies sollte vor Beginn der Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser berücksichtigt werden.

Der Einfluss einer systemischen Behandlung mit Immunsuppressiva bei gleichzeitiger Anwendung einer AIT ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva sollte daher von Fall zu Fall abgewogen werden.

Ältere Menschen
Die verfügbaren Daten aus klinischen Studien sind begrenzt. Besondere Aufmerksamkeit sollte daher der Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Behandlung von älteren Menschen gewidmet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
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 ≥ 5 Jahre gibt es wenige klinische Daten zur Wirksamkeit. Daten zur Sicherheit lassen jedoch kein höheres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen erkennen.
Die 7-stufige Aufdosierung ist nicht bei Kindern unter 12 Jahren untersucht worden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt, und es wurden keine möglichen Arzneimittelinteraktionen aus weiteren Quellen identifiziert. Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatisch wirkenden Antiallergika, z.B. Antihistaminika, Kortikosteroiden und Mastzellstabilisatoren, kann die Toleranzgrenze des Patienten gegenüber der Allergen-Injektion erhöhen. Dies sollte beim Absetzen solcher Arzneimittel beachtet werden.

Verschieben Sie die Injektion, wenn eine immunogene Impfung gegen Infektionserreger (z. B. Tetanusimpfung) erfolgt ist, und warten Sie mindestens eine Woche, bevor Sie die Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser fortsetzen. Eine immunogene Impfung gegen Infektionserreger sollte nicht früher als eine Woche nach einer ALK-depot SQ Gräser Injektion verabreicht werden.

Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmern, COMT-Inhibitoren, Betablockern und Antacida, siehe Abschnitt 4.4.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von ALK-depot SQ Gräser während der Schwangerschaft. Während einer Schwangerschaft sollte eine Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser nicht begonnen werden. Tritt eine Schwangerschaft während der Fortsetzungsbehandlung ein, kann nach einer sorgfältigen Beurteilung des Allgemeinzustands der Patientin und der bisher aufgetretenen Reaktionen auf frühere Injektionen mit ALK-depot SQ Gräser die Fortsetzungsbehandlung weitergeführt werden.

Stillzeit
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von ALK-depot SQ Gräser während der Stillzeit vor. Es sind keine Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten.

Fertilität

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

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

ALK-depot SQ Gräser hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Reaktionen im Zusammenhang mit der Behandlung mit ALK-depot SQ Gräser werden im Allgemeinen durch eine immunologische Reaktion (lokal und/oder systemisch) auf das jeweilige Allergen verursacht. Symptome einer Sofortreaktion treten innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Injektion auf. Symptome einer Spätreaktion treten normalerweise innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion auf.
Häufig berichtete unerwünschte Wirkungen bei Patienten, die mit ALK-depot SQ Gräser behandelt werden, sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.
Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei Patienten auftritt, die mit ALK-depot SQ Gräser behandelt werden, ist der anaphylaktische Schock. Dieser ist eine lebensbedrohliche Situation, die eine sofortige Behandlung erfordert.

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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten in der untenstehenden Tabelle basieren auf einer klinischen Studie mit ALK-depot SQ 200 Gräsermischung und Roggen.
Zusätzliche Nebenwirkungen von ALK-depot SQ Gräserpollenpräparaten, die spontan aus der Anwendung im Markt berichtet wurden, sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktische Reaktion
	Gelegentlich	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Schwindelgefühl, Paraesthesie
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis, Augenjucken, Schwellung des Auges
	Gelegentlich	Augenlidödem
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
	Gelegentlich	Ohrenjucken
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie, Zyanose
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypotonie, Blässe, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des	Häufig	Husten, Dyspnoe, Nasenverstopfung, allergische Rhinitis, Niesen, Rachenreizung, Rhinorrhoe, nasaler Pruritus

Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Bronchospasmus, Engegefühl des Halses, Giemen, Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
	Gelegentlich	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Urtikaria, Pruritus, Ausschlag, Erythem
	Gelegentlich	Schwellung des Gesichts, Ekzem
	Nicht bekannt	Angiooedem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Gelenkschwellung, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle*
	Häufig	Ermüdung, Schüttelfrost, Wärmegefühl, Unwohlsein
	Nicht bekannt	Brustkorbbeschwerden, Hypertrichose an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl

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

Daten aus einer Studie zur 7-stufigen Aufdosierung zeigten ein leicht erhöhtes Risiko für Augensymptome wie Schwellung des Auges und Augenjucken sowie für Hautreaktionen wie Erythem, Ausschlag und Urtikaria bei schneller Aufdosierung (7 Wochen gegenüber 11 Wochen).

Lokale Reaktionen
Lokale Reaktionen können mit symptomatisch wirkenden Arzneimitteln wie z. B. Antihistaminika behandelt werden.

- Reaktionen an der Injektionsstelle können eines oder mehrere der folgenden Symptome sein: diffuse Schwellung, Rötung, Schmerzen, Juckreiz, Verfärbung, Hämatom und Urtikaria an der Injektionsstelle. Diese Symptome treten am häufigsten innerhalb von 30 Minuten auf und können länger als 6 Stunden andauern. Es kann auch ein generalisierter Pruritus auftreten.
- Subkutane Knötchen an der Injektionsstelle wurden nach wiederholten Injektionen beobachtet.

Der Aluminiumgehalt kann zum Auftreten lokaler Reaktionen beitragen, einschließlich positiver Reaktionen auf Aluminium im Epikutantest.

Systemische allergische Reaktionen
Es können leichte bis mäßig starke systemische allergische Reaktionen auftreten, die effektiv mit symptomatisch wirkenden Arzneimitteln wie z. B. Antihistaminika behandelt werden können.

Symptome, die mit einer systemischen allergischen Reaktion einhergehen, können sein (sind aber nicht auf diese begrenzt): Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus, Rhinitis, Giemen, Engegefühl in der Brust, Asthma, Tachykardie und Hypotonie. Weitere Symptome einer systemischen allergischen Reaktion können Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerz, Abdominalschmerz, Erbrechen, Diarrhö, Flush, Ausschlag, Pruritus oder Niesen sein.

Eine schwere systemische allergische Reaktion ist eine potentiell lebensbedrohliche Reaktion, die meist innerhalb weniger Minuten auftritt, nachdem der Patient dem Allergen ausgesetzt war. Eine

schwere systemische allergische Reaktion erfordert eine sofortige Behandlung z. B. mit Adrenalin und/oder anderer anaphylaktischer Behandlung.

Bei großen lokalen Reaktionen und systemischen Reaktionen muss eine Bewertung der Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Eine atopische Dermatitis kann unter der Behandlung verstärkt werden.

Kinder und Jugendliche
Es liegen wenig Daten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Kindern vor.
Die verfügbaren Daten zur Sicherheit lassen jedoch kein zusätzliches Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von ALK-depot SQ Gräser bei Kindern und Jugendlichen erkennen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Andere besondere Patientengruppen
Es liegen keine Daten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit besonderen Patientengruppen 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 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

Wenn eine höhere als die vorgesehene Dosis von ALK-depot SQ Gräser injiziert wurde, steigt das Risiko für systemische Reaktionen. Der Patient muss überwacht werden, und jede Reaktion muss mit geeigneten symptomatisch wirkenden Arzneimitteln behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergen-Extrakte
ATC-Code: V01AA02

ALK-depot SQ Gräser wird zur Behandlung von Patienten mit spezifischen IgE-vermittelten Allergien eingesetzt. Zielorgan für die pharmakologische Wirkung ist das Immunsystem. Ziel ist es, die Reaktion auf das Allergen, mit dem der Patient behandelt wird, zu unterdrücken. ALK-depot SQ Gräser hat verschiedene Wirkungen. Die Rekrutierung von T-Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten zum Zielorgan wird gehemmt, gefolgt von einer deutlichen Verschiebung des Verhältnisses zwischen TH2- und TH1-Zytokinen zugunsten der TH1-Zytokine. Des Weiteren steigt die Syntheserate von IL-10, was eine Anergie von T-Lymphozyten bewirken kann. Aufgrund der geringeren Anzahl rezirkulierender basophiler Granulozyten im peripheren Blut wird außerdem die Freisetzung von Histamin reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
ALK-depot SQ Gräser wurde in mehreren klinischen Studien untersucht und ist in allgemeiner

medizinischer Anwendung, da es seit mehreren Jahrzehnten bei Erwachsenen und Kindern über 5 Jahren eingesetzt wird. Nachfolgend werden die wichtigsten Studien beschrieben.

Klinische Wirksamkeit
Erwachsene
In Studie UK22, einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie, wurden 410 Patienten (18-60 Jahre) mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis ein Jahr lang mit ALK-depot SQ Gräser (100.000 SQ-E) behandelt. Bei den Probanden, die mit 100.000 SQ-E behandelt wurden, waren während der gesamten Pollensaison der mittlere Symptom- und Medikamentenscore um 28 % (absolute Behandlungsdifferenz: 1,26) bzw. 32 % (1,36) niedriger als in der Placebogruppe, und während der Hauptpollensaison waren der mittlere Symptom- und Medikamentenscore um 32 % (2,09) bzw. 41 % (2,51) niedriger als in der Placebogruppe.

Kinder und Jugendliche
Zur Wirksamkeit bei Kindern ab 5 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.4).

Klinische Sicherheit
Erwachsene
In Studie UK22, einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie, wurde die Sicherheit von ALK-depot SQ Gräser an 410 Probanden mit mittelschwerer/schwerer saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis untersucht. 181 (44 %) Probanden berichteten lokale Nebenwirkungen und 252 (61,5 %) Probanden systemische Reaktionen. Die berichteten lokalen Nebenwirkungen und systemischen Reaktionen waren im Allgemeinen leicht und traten verzögert auf. Bei den mit 100.000 SQ-E behandelten Probanden waren sie stärker ausgeprägt. Es wurden keine lebensbedrohlichen Reaktionen berichtet.

Die Sicherheit von ALK-depot SQ Gräser wurde in Studie UK23A, einer offenen Studie untersucht, in der 338 Probanden (13-61 Jahre, 4% der Probanden waren < 18 Jahre) mit allergischer Rhinokonjunktivitis 3 Jahre lang behandelt wurden. Die Studie zeigte, dass ALK-depot SQ Gräser ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist. 128 der 338 Probanden, die an der Studie teilnahmen, beendeten die Studie. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren vorwiegend leichte oder mittelschwere lokale und systemische Reaktionen. Lokale Reaktionen wurden während der Anfangsbehandlung bei 24 % der Erwachsenen und während der Fortsetzungsbehandlung bei 10 % gemeldet. Systemische Reaktionen wurden bei 44 % der Probanden während der Anfangsbehandlung und bei 14 % während der Fortsetzungsbehandlung gemeldet. Frühe nicht lebensbedrohliche schwere systemische Reaktionen wurden bei 4 % der Erwachsenen berichtet. Frühe lebensbedrohliche systemische Reaktionen wurden bei < 1 % der Erwachsenen berichtet.

Kinder und Jugendliche
Parallel zur Studie UK23A (siehe oben) und mit ähnlichem Studiendesign wurde in UK23P die Sicherheit von ALK-depot SQ Gräser bei 81 Kindern (5-16 Jahre) mit allergischer Rhinokonjunktivitis untersucht, die 3 Jahre lang behandelt wurden und ein akzeptables Sicherheitsprofil aufwiesen. Von den 81 Kindern, die an der Studie teilnahmen, beendeten 47 Probanden die Studie. Wie in der Studie UK23A waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignissen in Studie UK23P überwiegend leichte oder mittelschwere lokale und systemische Reaktionen. Lokale Reaktionen wurden bei 75 % der Kinder während der Anfangsbehandlung und bei 52 % während der Fortsetzungsbehandlung berichtet. Systemische Reaktionen in Studie UK23P wurden bei 72 % der Kinder in der Anfangsbehandlung und bei 35 % in der Fortsetzungsbehandlung berichtet. Frühe, nicht lebensbedrohliche schwere systemische Reaktionen wurden bei 1 % der pädiatrischen Patientengruppe gemeldet. Bei den Kindern wurden keine frühen lebensbedrohlichen systemischen Reaktionen berichtet.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Adsorption des Allergens an Aluminiumhydroxid bewirkt eine langsame Freisetzung von der Injektionsstelle. Bei subkutaner Injektion wird das Allergen langsam freigesetzt, was die Allergenität reduziert und eine verlängerte Stimulation des Immunsystems zur Folge haben kann.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Sicherheitspharmakologie wurden nicht durchgeführt. Studien zur allgemeinen Toxizität und Genotoxizität ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Aluminiumhydroxid
Natriumchlorid
Natriumhydrogencarbonat
Phenol
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-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

Haltbarkeit von ALK-depot SQ Gräser: 3 Jahre

Die Haltbarkeit nach dem Öffnen der Durchstechflasche beträgt 6 Monate bei Verwendung für einen einzelnen Patienten.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

ALK-depot SQ Gräser wird in Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) geliefert, die mit einem Halobutyl-Gummistopfen und mit einer farbigen Flip-Off Aluminiumkappe verschlossen sind. Die Durchstechflaschen können durch verschieden farbige Nummern leicht unterschieden werden.

ALK-depot SQ Gräser ist in verschiedenen Packungsgrößen erhältlich, eine für die Anfangsbehandlung (4 x 5 ml), eine einzelne Flasche 3 (1 x 5 ml; 10.000 SQ-E/ml) und zwei für die Fortsetzungsbehandlung (1 x 5 ml; 100.000 SQ-E/ml und 2 x 5 ml; 100.000 SQ-E/ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tabelle 7: Anfangsbehandlung, 4 x 5 ml

Durchstechflasche Nr.	Stärke (SQ-E/ml)	Farbcode
1	100	Grau
2	1.000	Grün
3	10.000	Orange
4	100.000	Rot

Tabelle 8: Flasche 3 einzeln, 1 x 5 ml

Durchstechflasche Nr.	Stärke (SQ-E/ml)	Farbcode
3	10.000	Orange

Tabelle 9: Fortsetzungsbehandlung, 1 x 5 ml und 2 x 5 ml

Durchstechflasche Nr.	Stärke (SQ-E/ml)	Farbcode
4	100.000	Rot

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

Während der Lagerung kann ein Niederschlag und eine klare Flüssigkeit erkennbar sein. Dies ist völlig normal für eine Suspension und kein Zeichen für eine Schädigung des Produktes. Der Niederschlag kann weiß bis schwach braun oder grün sein.

Die Durchstechflaschen müssen vor Gebrauch 10 – 20-mal 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 sichtbare Partikel vorhanden sind.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6 - 8
2970 Hørsholm
Dänemark

Vertrieb in Deutschland durch:

ALK-Abelló Arzneimittel GmbH
Friesenweg 38
22763 Hamburg

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ALK-depot SQ Gräser 100, 1.000, 10.000, 100.000 SQ-E/ml Injektionssuspension (Anfangsbehandlung)
Zul.-Nr.: PEI.H.12122.03.1

ALK-depot SQ Gräser 10.000 SQ-E/ml Injektionssuspension
Zul.-Nr.: PEI.H.12122.01.1

ALK-depot SQ Gräser 100.000 SQ-E/ml Injektionssuspension (Fortsetzungsbehandlung)
Zul.-Nr.: PEI.H.12122.02.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.01.2023

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.