

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Depigoid *Alternaria alternata* 100 DPP/ml Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Depigmentierter, mit Glutaraldehyd polymerisierter Allergenextrakt aus *Alternaria alternata*.

1 ml Depigoid *Alternaria alternata* enthält 100 DPP* depigmentierten, mit Glutaraldehyd polymerisierten Allergenextrakt aus *Alternaria alternata*.

* DPP=biologische Einheit

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Aluminiumhydroxid (3 mg/ml), entspricht 0,52 mg Al³⁺ pro Dosis

Phenol (0,5 % in einer physiologischen Kochsalzlösung)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Sterile, opaleszierende Suspension, weißlich bis leicht gefärbt (gelb bis braun-gelb) mit einem Bodensatz, der durch Schütteln leicht aufzulösen ist. Allergenextrakte sind biologische Produkte, deren Farbgebung je nach Charge variieren kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Depigoid *Alternaria alternata* dient der Behandlung allergischer Erkrankungen vom Soforttyp (IgE-vermittelt), z. B. allergische Rhinitis und/oder allergische Konjunktivitis, mit oder ohne allergischem Asthma, die durch allergene Substanzen aus *Alternaria alternata* ausgelöst werden.

Die Diagnose einer allergischen Erkrankung erfordert eine sorgfältige allergologisch ausgerichtete Anamnese und geeignete Diagnostik wie Prick-Tests auf der Haut und in-vitro-Analysen zur spezifische IgE- Bestimmung.

Depigoid *Alternaria alternata* ist bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Depigoid *Alternaria alternata* darf ausschließlich subkutan angewendet werden.

Die biologische Wirksamkeit von Depigoid *Alternaria alternata* wird in DPP-Einheiten angegeben. Diese Einheiten sind nicht synonym mit den Einheiten, welche die Wirksamkeit anderer Immuntherapeutika beschreiben.

Die Behandlung mit Depigoid *Alternaria alternata* wird als ganzjährige Immuntherapie (perennial) durchgeführt.

Die Anwendung des Allergen-Extrakts darf nur unter Aufsicht eines entsprechend geschulten Arztes erfolgen, eine Notfall-Ausstattung zur Behandlung von Patienten mit einer systemischen Reaktion (z. B. anaphylaktischer Schock) muss zur Verfügung stehen. Der Patient muss nach jeder verabreichten Injektion 30 Minuten unter ärztlicher Aufsicht bleiben.

Dosierung

Die Behandlung besteht aus einer Anfangsbehandlung und einer Fortsetzungsbehandlung.

1. Anfangsbehandlung

Abhängig von der Länge der Anfangsbehandlung existieren zwei Dosierungs-Schemata.

a. Konventionelles Dosierungsschema (ab 5 Jahren)

Die Injektionen werden in wöchentlichen Intervallen wie folgt verabreicht: 0,1 ml, 0,3 ml und 0,5 ml.

Nach Verabreichung der ersten Maximaldosis von 0,5 ml ist die Anfangsbehandlung abgeschlossen (siehe Tabelle 1).

b. Quick-Aufdosierung (ab 12 Jahren)

Bei Anwendung dieses Schemas kann es häufiger zum Auftreten lokaler und systemischer Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). Dieses Aufdosierungsschema darf nur bei Patienten mit einem prädiktiven FEV₁- oder PEF-Wert von > 80 % vor der Injektion angewendet werden.

Die Behandlung wird mit einer Dosis von 0,2 ml eingeleitet (erste Injektion, z. B. linker Arm). Die zweite Injektion mit einer Dosis von 0,3 ml erfolgt 30 Minuten nach der ersten Injektion in den anderen Arm (z. B. rechter Arm), vorausgesetzt, die erste Dosis führte zu keinen systemischen Nebenwirkungen. Der Patient verbleibt für weitere 30 Minuten unter ärztlicher Aufsicht. Nach der Anwendung einer Gesamtdosis von 0,5 ml ist die empfohlene Maximaldosis erreicht und die Anfangsbehandlung innerhalb eines Tages abgeschlossen (siehe Tabelle 2).

2. Fortsetzungsbehandlung

Sobald die maximal empfohlene Dosis (0,5 ml) erreicht ist, unabhängig von der Art der Anfangsbehandlung, wird die erste Dosis der Fortsetzungsbehandlung 4 Wochen nach Ende der Anfangsbehandlung verabreicht. Die folgenden Dosen werden alle 4 Wochen verabreicht.

Eine Dosisreduktion bei Übergang auf eine neue Flasche ist nicht erforderlich.

Tabelle 1: Konventionelles Dosierungsschema und Fortsetzungsbehandlung

Phase	Dosis (ml)	Intervall
Aufdosierung	0,1	7 Tage
	0,3	
	0,5	
Fortsetzungsbehandlung	0,5	4 Wochen
	0,5	
	0,5	

Tabelle 2: Quick-Aufdosierung und Fortsetzungsbehandlung

Phase	Dosis (ml)	Intervall
Quick-Aufdosierung	0,2*	30 Minuten
	0,3*	
Fortsetzungsbehandlung	0,5	4 Wochen
	0,5	
	0,5	
	0,5	

* Die beiden Initialdosen sollten unter ärztlicher Aufsicht im Abstand von 30 Minuten an unterschiedlichen Körperseiten (Arm) verabreicht werden

Diese Dosierungsschemata sind als Leitlinie für die Behandlung mit Depigoid *Alternaria alternata* anzusehen. Diese Empfehlungen stammen von Daten, die in klinischen Studien und der klinischen Praxis gesammelt wurden. Der behandelnde Arzt kann, abweichend davon, auch andere Dosierungen empfehlen.

Maßgebend ist immer das klinische Ansprechen des Patienten und die individuelle Verträglichkeit.

Dauer der Behandlung

Zum Erreichen eines vollständigen und langfristigen klinischen Nutzens wird empfohlen, die Immuntherapie 3 - 5 Jahre lang kontinuierlich durchzuführen.

Die Behandlung sollte, falls keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, nicht vorzeitig abgebrochen werden. Nebenwirkungen treten zwar häufig auf, jedoch können diese von leichter und vorübergehender Natur sein oder sind durch eine Dosisanpassung behandelbar (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Intervallüberschreitungen zwischen den einzelnen Injektionen gelten folgende Empfehlungen:

Anfangsbehandlung

Konventionelles Aufdosierungsschema:

Während der Anfangsbehandlung mit wöchentlichen Injektionsintervallen ist wie folgt zu verfahren:

- 3 Wochen seit der letzten Injektion: Dosis nicht steigern. Die Dosis der letzten Injektion ist zu wiederholen.
- 4 Wochen seit der letzten Injektion: Eine Stufe im Dosierschema zurückgehen
- 5 Wochen seit der letzten Injektion: Mit der Therapie von vorn beginnen.

Quick-Aufdosierung:

Nicht zutreffend, da die Quick-Aufdosierung innerhalb eines Tages abgeschlossen ist.

Fortsetzungsbehandlung

Während der Fortsetzungsbehandlung mit monatlichen Injektionsintervallen ist wie folgt zu verfahren:

- 7 Wochen seit der letzten Injektion: Eine Stufe im Dosierschema zurückgehen
- 8-9 Wochen seit der letzten Injektion: Mit der Therapie von vorn beginnen. Alternativ kann mit dem Quick-Aufdosierungsschema von vorne begonnen werden (erste Dosis 0,2 ml, nach 30 Minuten zweite Dosis 0,3 ml auf der anderen Körperseite; vorausgesetzt, die erste Dosis führte zu keinen systemischen Nebenwirkungen. Der Patient verbleibt für weitere 30 Minuten unter ärztlicher Aufsicht. Die Fortsetzungsbehandlung sollte dann mit Injektionen alle 4 Wochen fortgeführt werden.

Dosisanpassung bei gesteigerter Reaktion

In der Anfangsbehandlung

Konventionelles Aufdosierungsschema

- Leichte bis mittelschwere lokale Reaktion (Schwellung an der Injektionsstelle ≤ 10 cm Durchmesser): Keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung kann wie geplant fortgesetzt werden.
- Große lokale Reaktion (Schwellung an der Injektionsstelle > 10 cm Durchmesser): Eine Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich, außer der behandelnde Arzt hält eine Dosisreduzierung um 50 % für erforderlich. Wahlweise kann die Dosis geteilt und je eine Dosishälfte in jeden Arm injiziert werden.
- Leichte bis mittelschwere systemische Reaktion: Die zuletzt angewendete Dosis um 50 % reduzieren. Nach einer Woche mit der den Dosierungsempfehlungen entsprechenden Dosis in wöchentlichen Intervallen fortfahren bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis.

- Schwere systemische Reaktion: Depigoid *Alternaria alternata* absetzen und Therapieindikation neu bewerten (siehe Abschnitt 4.8.).

Quick-Aufdosierungsschema:

Tritt eine systemische Reaktion innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Dosis von 0,2 ml auf, muss die Reaktion behandelt und es darf keine zweite Dosis angewendet werden. Nach mindestens einer Woche sowie vollständigem Abklingen der Nebenwirkung kann mit der Behandlung erneut begonnen werden. Nach einer schweren systemischen Reaktion muss mit dem konventionellen Aufdosierungsschema begonnen werden. Tritt eine große lokale Reaktion innerhalb von 30 Minuten nach Verabreichung der ersten 0,2 ml auf, allerdings ohne, dass es zu einer systemischen Reaktion kommt, können weitere 0,3 ml verabreicht werden, wobei der Patient danach mindestens 30 Minuten lang sorgfältig zu überwachen ist (siehe Abschnitt 4.8).

In der Fortsetzungsbehandlung:

- Leichte bis mittelschwere lokale Reaktion (≤ 10 cm Durchmesser): Keine Dosisanpassung erforderlich.
- Große lokale Reaktion (Schwellung an der Injektionsstelle > 10 cm Durchmesser): Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, außer der behandelnde Arzt hält eine Dosisreduzierung um 50 % für erforderlich. Wahlweise kann die Dosis geteilt und je eine Dosishälfte in jeden Arm injiziert werden.
- Leichte bis mittelschwere systemische Reaktion: Die zuletzt angewendete Dosis um 50 % reduzieren, d. h. 0,25 ml verabreichen und bei Ausbleiben systemischer Reaktionen nach 30 Minuten weitere 0,25 ml verabreichen. Mit der Erhaltungsdosis von 0,5 ml wie gewohnt in 4 Wochen-Intervallen fortfahren. Wahlweise 0,25 ml verabreichen und eine Woche später 0,5 ml. Mit der Erhaltungsdosis von 0,5 ml wie gewohnt in 4 Wochen-Intervallen fortfahren (siehe Abschnitt 4.8).
- Schwere systemische Reaktionen: Depigoid *Alternaria alternata*-Behandlung absetzen und Therapieindikation neu bewerten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Überschreitung der empfohlenen Zeitspanne zwischen den Behandlungen oder einer reaktionsbedingten Dosisanpassung sind die genannten Anpassungen als generelle Empfehlung zu betrachten. Der behandelnde Arzt kann, abweichend davon, auch andere Dosierungen wählen, maßgebend ist immer das klinische Ansprechen des Patienten und die individuelle Verträglichkeit.

Kinder und Jugendliche:

Dosierungsschema und Mengen des zu injizierenden Allergens Depigoid *Alternaria alternata* sind für Kinder und Jugendliche identisch mit denen für Erwachsene.

Kinder unter 5 Jahren werden normalerweise nicht als geeignete Patienten für eine Hyposensibilisierung angesehen, da in dieser Altersgruppe Akzeptanz- und Kooperationsprobleme wahrscheinlicher sind als bei Erwachsenen und Schwierigkeiten bei der Kommunikation und Identifizierung von systemischen Reaktionen möglich sind.

Für Kinder unter 5 Jahren stehen nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung. Eine Wirksamkeit kann nicht belegt werden, jedoch lassen Daten zur Sicherheit kein höheres Risiko als gegenüber Erwachsenen erkennen.

Ältere Patienten:

Eine subkutane Immuntherapie wird nur gelegentlich bei Patienten älter als 65 Jahren angewendet, außer bei einer Insektengift-Allergie.

Eine Immuntherapie kann allerdings bei der Behandlung von Patienten jeglichen Alters in Betracht gezogen werden und eine Risiko-Nutzen-Bewertung muss jeweils individuell durchgeführt werden. Die Risiko-Nutzen-Bewertung muss bei älteren Patientengruppen sorgfältig durchgeführt werden, da bei ihnen zusätzliche gesundheitliche Beschwerden wie Hypertonie, koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen und/oder Herzrhythmusstörungen vorliegen können, die das Risiko der Immuntherapie erhöhen können.

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

- Das Produkt (Allergen, Konzentration, Volumen und Verfallsdatum) vor jeder Injektion nochmals prüfen.
- Unmittelbar vor dem Aufziehen der Dosis in die Spritze die Durchstechflasche gründlich schütteln.
- Die Haut desinfizieren.
- Die Injektion muss langsam subkutan in die Streckseite (posterolateral) des mittleren Oberarms verabreicht werden, ungefähr 4 cm proximal des Olecranon bis zur Oberarmmitte (unterhalb des Deltamuskels).
- Mittels Aspiration eine intravasale Injektion ausschließen. Wenn Blut auftritt, die Nadel entfernen, die Spritze mitsamt der darin enthaltenen Dosis entsorgen und erneut beginnen, wobei an einer anderen Stelle injiziert werden muss.
- Bei jeder Anwendung den Arm wechseln.

4.3 Gegenanzeigen

Eine Immuntherapie mit Allergenen sollte in den folgenden Fällen nicht durchgeführt werden:

- Schweres, unkontrolliertes Asthma mit dauerhaft verringerten Lungenfunktionen (FEV_1) unter 70 % des Vorhersagewertes trotz optimaler pharmakologischer Behandlung und/oder steroidpflichtiges Asthma
- Aktive, systemische Autoimmunerkrankung
- Aktive, maligne Tumorerkrankung

- Bei bestehender Schwangerschaft darf nicht mit einer Immuntherapie begonnen werden. Im Falle einer Schwangerschaft während einer Immuntherapie muss der zuständige Arzt konsultiert werden, bevor die Behandlung fortgesetzt werden kann (siehe Abschnitt 4.6)
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine Immuntherapie mit Allergenen sollte in den folgenden Fällen mit Vorsicht und nur unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden:

- Akute oder chronische Infektionen oder schwerwiegende entzündliche Erkrankungen, z. B. aktive Tuberkulose
- Sekundärveränderungen am Reaktionsorgan (z. B. Emphysem, Bronchiektasien)
- Klinisch relevante Erkrankungen (z. B. des Herz-Kreislauf-Systems, der Niere, der Leber, der Schilddrüse, des Nervensystems, hämatologische oder rheumatische Erkrankungen)
- Systemische Autoimmunerkrankungen in Remission oder organspezifische Autoimmunerkrankungen, Patienten unter immunsuppressiver oder immunmodulierender Behandlung
- Behandlung mit Medikamenten, die das Ansprechen auf Adrenalin verringern können (z. B. ACE-Hemmer oder Beta-Blocker, auch bei topischer Anwendung wie Beta-Blocker enthaltende Augentropfen) oder Erkrankungen, bei denen die Anwendung von Adrenalin kontraindiziert ist (z. B. Hyperthyreose) oder Behandlung mit Medikamenten, die mit der Metabolisierung von Adrenalin interferieren (z. B. trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidase-Hemmer) (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwerwiegende emotionale oder psychiatrische Störungen, welche die Kommunikation mit dem Arzt und die Patienten-Compliance beeinträchtigen können
- In der Vergangenheit aufgetretene schwerwiegende systemische Reaktionen auf eine Immuntherapie mit Allergenen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Nur allergologisch geschulte und allergologisch erfahrene Ärzte sollten Injektionspräparate zur spezifischen Immuntherapie verschreiben. Die Anwendung von Injektionspräparaten zur spezifischen Immuntherapie darf nur unter Aufsicht eines entsprechend geschulten Arztes erfolgen, insbesondere dann, wenn das Quick-Aufdosierungsschema angewendet wird. Eine Notfall-Reanimationsausstattung muss zur Verfügung stehen. Injektionspräparate zur spezifischen Immuntherapie dürfen unter keinen Umständen außerhalb der Praxis verabreicht werden.
- Depigoid *Alternaria alternata* darf nicht angewendet werden, wenn der Patient an Fieber, einer akuten Infektion, schweren allergischen Symptomen (wie Rhinitis, keuchender Atmung, Atemnot) oder einem erhöhten Bedarf an Antiallergika (durch Allergenexposition innerhalb der vergangenen 3 Tage oder als späte Reaktion auf die vorangegangene Injektion) oder unkontrolliertem Asthma leidet. Kontrolle der Lungenfunktion bei Asthma-Patienten mittels Peak-Flow-Messung, Spirometrie etc. Die Verabreichung von Depigoid *Alternaria alternata* sollte so lange verschoben werden, bis der Patient symptomfrei ist oder diese nur vereinzelt auftreten und kontrolliert werden können.
- Jede Dosiserhöhung muss sich nach der Verträglichkeit des Patienten hinsichtlich der vorangegangenen Dosis richten.
- Patienten müssen nach der Injektion zwecks Beobachtung von Nebenwirkungen mindestens 30 Minuten unter medizinischer Aufsicht verbleiben. Siehe Abschnitt 4.8.
- Patienten sollten über Symptome einer möglichen Nebenwirkung informiert werden (insbesondere verzögert auftretende Nebenwirkungen) und wie sie darauf reagieren sollen. Bei Auftreten jeglicher, auch milder Symptome, die auf systemische Nebenwirkungen nach einer Injektion hindeuten, ist sofort notfallmedizinische Hilfe einzuholen für eine adäquate Behandlung: Adrenalin, Antihistaminika, Kortikosteroide, etc.
- An der Injektionsstelle weder kratzen noch diese massieren, da dies eine lokale Reaktion auslösen oder verschlimmern kann
- Den Patienten anweisen, mehrere Stunden vor und nach der Injektion keine anstrengenden körperlichen Tätigkeiten durchzuführen und Sonnenbäder, heiße Bäder und Saunagänge zu vermeiden.
- Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Nachverfolgbarkeit

Zur besseren Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel sollten Name und Chargen-Bezeichnung des verabreichten Produkts aufgezeichnet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine Immuntherapie sollte nicht gleichzeitig mit einer immunsuppressiven Behandlung durchgeführt werden, außer der zu erwartende klinische Nutzen übersteigt das individuelle Risiko des Patienten (siehe Abschnitt 4.3).

Zusätzliche Allergenexposition (exogen, iatrogen) könnte die Toleranzgrenze herabsetzen.

Bei einer begleitenden Therapie mit symptomatischen Antiallergika (z. B. Antihistaminika, Mastzelldegranulationshemmer, Kortikosteroide, Leukotrien-Antagonisten) und Bronchodilatoren können Empfindlichkeitsschwankungen gegenüber den bisher vertragenen Allergendosen auftreten. Unerwünschte Reaktionen können auftreten, wenn die Einnahme der begleitenden Therapie ausgesetzt oder vergessen wurde.

Eine Medikation mit Beta-Blockern (auch in lokaler Form, wie Ophthalmika) unter einer subkutanen Immuntherapie (SCIT) kann das Risiko von unerwünschten systemischen Reaktionen erhöhen und die Gefahr bergen, dass eine im Notfall erforderliche Adrenalintherapie weniger effektiv ist. Daher sollte im Einzelfall, wenn keine geeignete Therapiealternative besteht, gemeinsam mit dem verordnenden Arzt über die unter Umständen notwendige Fortführung der Therapie mit diesen Substanzen entschieden wer-

den, unter Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses (siehe Abschnitt 4.3).

Depigoid *Alternaria alternata* darf nicht mit anderen Allergen-Extrakten gemischt werden. Die Injektionen müssen separat erfolgen. Wenn zwei Depigoid-Präparate bei einem Patienten angewendet werden, wird empfohlen, zwischen den Injektionen ein Intervall von mindestens 48 Stunden einzuhalten. Werden im Einzelfall zwei Produkte am selben Tag injiziert, abhängig auch von den Produktcharakteristika (Zusammensetzung und/oder Konzentration), wird empfohlen, jedes Immuntherapeutikum in einen anderen Arm zu injizieren und ein Intervall von mindestens 30 Minuten zwischen den Injektionen einzuhalten. Der Patient muss nach der letzten Injektion mindestens 30 Minuten unter medizinischer Aufsicht verbleiben.

Eine prophylaktische Impfung sollte während der Fortsetzungsbehandlung der jeweiligen Immuntherapie durchgeführt werden. Eine prophylaktische Impfung sollte frühestens 1 Woche nach der letzten Injektion von Depigoid *Alternaria alternata* durchgeführt werden (außer in lebensbedrohlichen Situationen). Die nächste Depigoid *Alternaria alternata* -Injektion sollte erst dann verabreicht werden, wenn die Reaktionen auf die Immunisierung vollständig abgeklungen sind und frühestens 14 Tage nach der prophylaktischen Impfung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Depigoid *Alternaria alternata* bei Schwangeren vor.

Schwangerschaft ist eine Kontraindikation für die Initiierung einer Immuntherapie. Im Falle des Auftretens einer Schwangerschaft während einer Immuntherapie muss der zuständige Arzt konsultiert werden, bevor die Behandlung fortgesetzt werden kann.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Depigoid *Alternaria alternata* / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Depigoid *Alternaria alternata* verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Depigoid *Alternaria alternata* zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität:

Es liegen keine tierexperimentellen Daten zu Reproduktions- und Entwicklungstoxizität vor. Es liegen keine Daten hinsichtlich einer möglichen Auswirkung von Depigoid *Alternaria alternata* auf die Fertilität vor.

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

Depigoid *Alternaria alternata* hat keinen oder einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In seltenen Fällen kann es nach der Injektion zu einem leichten Müdigkeitsgefühl kommen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen aufgrund einer subkutanen Immuntherapie sind lokale Reaktionen an der Applikationsstelle. Lokale Reaktionen können in Form von Rötung, Schwellung, Juckreiz und Wärme an der Injektionsstelle auftreten und kommen häufig vor. Sie verschwinden von selbst. Wenn sie leicht bis mittelschwer sind und einen Durchmesser ≤ 10 cm aufweisen, ist keine Behandlung oder Dosisanpassung der Immuntherapie notwendig. Große lokale Reaktionen (Durchmesser > 10 cm) lassen nicht auf nachfolgende systemische Reaktionen schließen. Subkutane Knoten können als Reaktion auf das Aluminiumhydroxid auftreten. Sie sind für gewöhnlich von vorübergehender Natur, können aber Juckreiz verursachen und Wochen oder Monate andauern. In seltenen Fällen können sich Knoten zu einem Granulom entwickeln.

Systemische Reaktionen verursachen Symptome und Anzeichen in einem oder mehreren anatomischen Systemen, die weitab der Injektionsstelle liegen. Systemische Reaktionen können von leichtem Niesen bis hin zu plötzlich auftretendem anaphylaktischem Schock reichen, lebensbedrohlich sein und sogar zum Tode führen.

Tabelle 3 fasst die Häufigkeiten der Nebenwirkungen aus veröffentlichten klinischen Studien und wissenschaftlicher Literatur zusammen. Diese Nebenwirkungen sind geordnet nach betroffenem Organsystemen (Systemorganklassen) und ihrer Häufigkeit (systemische Reaktion pro Injektion) aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei subkutaner Immuntherapie

Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Systemische allergische Reaktionen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	Urtikaria (lokal oder generalisiert), generalisierter Pruritus, Hautröte oder Hitze-/Wärmegefühl; Angio-ödem (nicht Larynx, Zunge oder Uvula)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Allergisches Asthma: Husten Giemen, Dyspnoe und/oder Bronchospasmus (Abfall von FEV ₁ oder Peak Flow auf < 40 %, der auf inhalierten Bronchodilatator anspricht) Rhinitis (z. B. Niesen, Rhinorrhoe, juckende und/oder verstopfte Nase) Räuspern („Kratzen im Hals“); Husten, mit Ursprung in den oberen Atemwegen, nicht Lunge, Larynx oder Trachea
Selten	Asthma (Abfall von FEV ₁ oder Peak Flow ≥ 40 %, der NICHT auf inhalierten Bronchodilatator anspricht), Ödem von Larynx, Zunge oder Uvula mit/ohne Stridor
Sehr selten	Ateminsuffizienz mit oder ohne Bewusstseinsverlust
Nicht bekannt	Stridor
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Konjunktivitis (Augenjucken, Rötung, juckende oder tränende Augen)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Reaktionen am Applikationsort
Gelegentlich	Übelkeit, metallischer Geschmack oder Kopfschmerzen
Nicht bekannt	Fatigue, Schwindel, Anfälle, Bewusstseinsverlust, starkes Beklemmungsgefühl, Unwohlsein, Schwitzen, Benommenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Abdominalkrämpfe, Erbrechen oder Diarrhö
Nicht bekannt	Aufgetriebenes oder schmerzhaftes Abdomen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Verlust der Sphinkterkontrolle (Inkontinenz)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Uteruskrämpfe
Nicht bekannt	Metorrhagie
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Hypotonie mit oder ohne Bewusstseinsverlust
Nicht bekannt	Kreislaufversagen, Synkope oder unregelmäßiger Herzschlag

- Todesfälle wurden mit einer Häufigkeit von 1 pro 2-2,5 Millionen Injektionen gemeldet
- Unkontrolliertes Asthma (FEV₁ < 70 %) war in der Mehrzahl der Fälle ein Risikofaktor.
- Patienten können ein starkes Beklemmungsgefühl haben (Kinder mit einer anaphylaktischen Reaktion teilen selten ein Beklemmungsgefühl mit, ihr Verhalten (z. B. ganz ruhig werden, Reizbarkeit, Nervosität) kann ein Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion sein.

Systemische Reaktionen können als leicht, mittelschwer und schwerwiegend eingestuft werden.

Leichte systemische Reaktionen umfassen unter anderem Müdigkeit, lokalisierte Urtikaria, Rhinitis oder leichtes Asthma. Mittelschwere systemische Reaktionen sind unter anderem generalisierte Urtikaria, Angioödem und/oder mittelschweres Asthma.

Schwere systemische Reaktionen fallen unter den Begriff „Anaphylaxie“ und können zum anaphylaktischen Schock führen. Anaphylaktische Reaktionen bestehen aus der gleichzeitigen Erkrankung mehrerer räumlich getrennter Organe, wobei mehrere Symptome gleichzeitig auftreten, wie etwa: Generalisiertes Jucken, Wärmegefühl, Urtikaria, Angioödem, Rhinitis, Konjunktivitis, metallischer Geschmack, starkes Beklemmungsgefühl, Unwohlsein, Schwindel, Schwitzen, Husten, Kopfschmerz, Dyspnoe, Keuchen, Bronchospasmus, Stridor, gastrointestinale Erkrankung mit Blähungen, Erbrechen, Abdominalkrämpfe oder Diarrhoe, Uteruskrämpfe, Metorrhagie, Benommenheit, Hypotonie, unregelmäßiger Herzschlag, Synkope, Verlust der Sphinkterkontrolle (Inkontinenz), Kreislaufkollaps, Krampfanfälle und/oder Bewusstlosigkeit.

Der Schweregrad einer systemischen Reaktion hängt auch davon ab, wie schnell sich die Symptome nach der Injektion entwickeln. Juckende Handflächen, Fußsohlen und Kopfhaut sind Warnsignale. Symptome, die innerhalb weniger Minuten nach der Injektion auftreten, können ein Anzeichen einer schweren Anaphylaxie sein: Treten innerhalb von Minuten nach der Injektion Erytheme und Urtikaria, Rhinitis oder Asthma auf, können sich diese oftmals zu einer Anaphylaxie weiterentwickeln und müssen umgehend behandelt werden. Leichte Symptome können schnell zu einer schweren Anaphylaxie fortschreiten. Geeignete Notfalleinrichtungen zur Behandlung eines anaphylaktischen Schocks müssen während und nach der Behandlung unmittelbar zur Verfügung stehen.

Die Gesamtrate systemischer Reaktionen liegt im Bereich von 5-3,7 % der Patienten, dies entspricht 0,2 % (Spannweite 0,026-0,37 %) der Injektionen. Aus den bisher veröffentlichten Studien ergibt sich eine hohe Variabilität der Häufigkeit SCIT-induzierter systemischer Reaktionen je nach dem verwendeten Allergen und Injektionsschema sowie der Schwere und Art der Erkrankung vor der Behandlung.

Im Falle schwerer systemischer Reaktionen sollte die Immuntherapie ausgesetzt werden, bis der behandelnde Arzt der Auffassung ist, dass die Therapie fortgesetzt werden kann. Zur Dosisanpassung im Falle einer Nebenwirkung, siehe Abschnitt 4.2.

Therapie der Nebenwirkungen entsprechend den Leitlinien

Hinweise hierzu können der aktuell gültigen Leitlinie zur „Akuttherapie und Management der Anaphylaxie“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und weiterer Organisationen entnommen werden.

Hinweis: Zur Dosisanpassung bei gesteigerter Reaktion siehe Abschnitt 4.2.

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 Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Versehentliche Überdosierungen (z. B. irrtümliche i.m. oder i.v. Applikation) oder verschiedene Dosisstufen können unerwünschte Reaktionen zur Folge haben. Für eine Beschreibung der Symptome, Anzeichen und Behandlung siehe Abschnitt 4.8. Für eine Beschreibung der Dosisanpassung siehe Abschnitt 4.2.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergen-Extrakte Schimmel- und Hefepilze

ATC-Code: V01AA04 Schimmel- und Hefepilze

Wirkmechanismus

Da immunologische Parameter, die mit der klinischen Wirksamkeit einer Immuntherapie mit Allergenen korrelieren, fehlen, muss die klinische Wirksamkeit der Therapie anhand der Verringerung der Allergiesymptome und der Anwendung von Antiallergika beurteilt werden.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Depigoid wurde in mehreren randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Allergenen wie Hausstaubmilben, Birke/Bäume-Mix, Gräser, Kräuter und Olivenpollen nachgewiesen.

Depigoid führt zu einer Immunantwort mit einer verringerten Produktion spezifischer IgE-Antikörper und einer vermehrten Produktion spezifischer IgG4-Antikörper gegen alle individuellen Allergene und deren Isoformen sowie zu einem verringerten Verhältnis von sIgE zu sIgG4.

Die Fähigkeit von IgG-Antikörpern, die Erkennung individueller Allergene durch IgE zu blockieren, konnte in früheren Studien gezeigt werden. Andere Ergebnisse klinischer Studien zeigten eine erhöhte Produktion von IL 10 und eine Verringerung von IL 4 und IL 5.

Daten belegen die Hypothese, dass depigmentierte, polymerisierte Extrakte die Expansion regulatorischer T-Zellen begünstigen und somit die Toleranz und die klinische Wirksamkeit einer Immuntherapie fördern.

Kinder und Jugendliche

Siehe Absatz 4.2 hinsichtlich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine Studien zu Pharmakokinetik und Metabolisierung von Depigoid *Alternaria alternata* durchgeführt.

Die Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie wird durch immunologische Mechanismen vermittelt und es stehen nur begrenzt Informationen zu pharmakokinetischen Eigenschaften zur Verfügung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus der konventionellen toxikologischen Prüfung von Injektionspräparaten zur spezifischen Immuntherapie, einschließlich Studien zur Einmal- und Mehrfachgabe, zur Genotoxizität sowie zur lokalen Verträglichkeit, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Phenol

Aluminiumhydroxid, hydratisiert

Wasser für Injektionszwecke

Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)

Salzsäure (zur pH Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die Haltbarkeit nach erstem Öffnen beträgt 4 Monate bei 2 °C – 8 °C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Suspensionen, die einmal eingefroren waren, dürfen nicht mehr angewandt werden.

Für Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Injektionssuspension in Durchstechflaschen (Typ I-Glas, Ph.Eur.) mit latexfreiem Brombutyl-Stopfen und Aluminiumkappe.

Ein Depigoid Alternaria alternata Behandlungssatz besteht aus:

Einer oder zwei Durchstechflaschen (2,5 ml). Die Packung enthält 10 sterile Spritzen und Kanülen.

oder

Einer oder zwei Durchstechflaschen (2,5 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Das Arzneimittel ist gemäß §21 Abs.2 Nr. 1g Arzneimittelgesetz ohne Zulassung im Handel

Pharmazeutischer Unternehmer

Leti Pharma GmbH

Gutenbergstr. 10

85737 Ismaning

Tel.: (089) 121 400-0

Fax: (089) 121 400-299

Hersteller und Mitvertreiber

LETI Pharma, S.L.U.

Calle del Sol, 5

28760 Tres Cantos – Madrid, Spanien

Tel.: + 34 91 771 17 90

Fax: + 34 91 804 09 19

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Nicht zutreffend

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Nicht zutreffend

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. WEITERE ANGABEN

Verkaufsabgrenzung:

Verschreibungspflichtig

ALE0956