

**Fachinformation**  
**(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ALUTARD SQ Bienengift Injektionssuspension (Anfangsbehandlung)  
(100 SQ-E/ml, 1.000 SQ-E/ml, 10.000 SQ-E/ml und 100.000 SQ-E/ml)

ALUTARD SQ Bienengift 100.000 SQ-E/ml Injektionssuspension (Fortsetzungsbehandlung)

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

ALUTARD SQ Bienengift enthält Allergene vom Honigbienengift (*Apis mellifera*) gebunden an wasserhaltiges Aluminiumhydroxid.

Die biologische Aktivität von ALUTARD SQ Bienengift korreliert mit der Konzentration des Allergens und wird in SQ-E/ml angegeben. Die Durchstechflaschen unterscheiden sich durch verschieden farbige Nummern der Durchstechflaschen.

Tabelle 1: Nummer der Durchstechflasche und Stärke

| Durchstechflasche<br>Nr.<br>(Farbcode) | Stärke (SQ-E/ml) | Aluminiumgehalt im Adjuvans (mg/ml) |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| 1 (grau)                               | 100              | 0,00113                             |
| 2 (grün)                               | 1.000            | 0,0113                              |
| 3 (orange)                             | 10.000           | 0,113                               |
| 4 (rot)                                | 100.000          | 1,13                                |

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**

Allergie-Immuntherapie für Patienten mit einer dokumentierten Anamnese von IgE-vermittelten generalisierten und/oder systemischen allergischen Reaktionen aufgrund einer Sensibilisierung auf Honigbienengift (*Apis mellifera*), die durch Prick-Test und/oder Intrakutantest und/oder spezifischen IgE-Test nachgewiesen ist.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit ALUTARD SQ Bienengift sollte nur unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung mit der spezifischen Immuntherapie hat, durchgeführt werden. Nach jeder Injektion muss der Patient für mindestens 30 Minuten überwacht werden.

#### *Dosierung*

Die Behandlung ist in zwei Phasen unterteilt: eine Anfangsbehandlung und eine Fortsetzungsbehandlung. 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 ALUTARD SQ Bienengift 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, 3 und 4 aufgeführt. Die Empfehlungen in den Tabellen sind als Richtlinie zu verstehen. Der Patient sollte darüber informiert werden, dass während der Anfangsbehandlung lokale und allgemeine Reaktionen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Die Wahl des Aufdosierungsschemas hängt von der Sensibilisierung des Patienten ab, da das Risiko, allergische Reaktionen zu entwickeln, durch eine langsame Dosissteigerung reduziert wird.

Tabelle 2: 7-wöchige Aufdosierung (Cluster), empfohlen in Fällen, in denen ein schnellerer Schutz erforderlich ist.

| Durchstech-<br>flasche Nr. | Stärke<br>SQ-E/ml | Woche<br>Nr. | Injektion<br>Nr. | Volumen<br>ml | Dosis<br>SQ-E |
|----------------------------|-------------------|--------------|------------------|---------------|---------------|
| 1                          | 100               | 1            | 1                | 0,1           | 10            |
| 2                          | 1.000             |              | 2                | 0,1           | 100           |
| 3                          | 10.000            |              | 3                | 0,1           | 1.000         |
|                            | 10.000            | 2            | 4                | 0,2           | 2.000         |
|                            | 10.000            |              | 5                | 0,2           | 2.000         |
|                            | 10.000            | 3            | 6                | 0,5           | 5.000         |
|                            | 10.000            |              | 7                | 0,5           | 5.000         |
| 4                          | 100.000           | 4            | 8                | 0,2           | 20.000        |
|                            | 100.000           | 5            | 9                | 0,4           | 40.000        |
|                            | 100.000           | 6            | 10               | 0,6           | 60.000        |
|                            | 100.000           | 7            | 11               | 1,0           | 100.000       |

Tabelle 3: 15-wöchige Aufdosierung (konventionell), die für die Mehrzahl der Patienten geeignet ist

| Durchstech-<br>flasche Nr. | Stärke<br>SQ-E/ml | Woche<br>Nr. | Injektion<br>Nr. | Volumen<br>ml | Dosis<br>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       |

Tabelle 4: 25-wöchige Aufdosierung (erweitert konventionell) empfohlen für hochsensibilisierte Patienten

| Durchstech-<br>flasche Nr. | Stärke<br>SQ-E/ml | Woche<br>Nr. | Injektion<br>Nr. | Volumen<br>ml | Dosis<br>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                | 0,1           | 1.000         |
|                            | 10.000            | 8            | 8                | 0,2           | 2.000         |
|                            | 10.000            | 9            | 9                | 0,3           | 3.000         |
|                            | 10.000            | 10           | 10               | 0,4           | 4 000         |
|                            | 10.000            | 11           | 11               | 0,5           | 5.000         |
|                            | 10.000            | 12           | 12               | 0,6           | 6.000         |
|                            | 10.000            | 13           | 13               | 0,7           | 7.000         |
|                            | 10.000            | 14           | 14               | 0,8           | 8.000         |
|                            | 10.000            | 15           | 15               | 0,9           | 9.000         |
| 4                          | 100.000           | 16           | 16               | 0,1           | 10.000        |
|                            | 100.000           | 17           | 17               | 0,2           | 20.000        |
|                            | 100.000           | 18           | 18               | 0,3           | 30.000        |
|                            | 100.000           | 19           | 19               | 0,4           | 40.000        |
|                            | 100.000           | 20           | 20               | 0,5           | 50.000        |
|                            | 100.000           | 21           | 21               | 0,6           | 60.000        |
|                            | 100.000           | 22           | 22               | 0,7           | 70.000        |
|                            | 100.000           | 23           | 23               | 0,8           | 80.000        |
|                            | 100.000           | 24           | 24               | 0,9           | 90.000        |
|                            | 100.000           | 25           | 25               | 1,0           | 100.000       |

### Fortsetzungsbehandlung

Wenn die Erhaltungsdosis erreicht ist, wird das Intervall zwischen den Injektionen schrittweise verlängert. Das Intervall wird von einer Woche auf 2, 4, 6 und auf 8 Wochen verlängert. Anschließend werden die Injektionen alle 6 bis 8 Wochen verabreicht. Die Fortsetzungsbehandlung wird 3-5 Jahre lang fortgeführt.

Reagiert der Patient während der Anfangsbehandlung mit schweren allergischen Reaktionen, kann die höchste empfohlene Dosis von 100.000 SQ-E möglicherweise nicht erreicht werden. Eine niedrigere Dosis sollte dann als die maximal tolerierte Dosis für den Patienten angesehen werden und die Erhaltungsdosis sein.

ALUTARD SQ Bienengift ist nicht durch andere Produkte zur Insektengift-Immuntherapie zu ersetzen. Falls aber auf dem Markt verfügbar, kann in der Anfangsbehandlung ALK wässrig SQ 801 Bienengift (ALK-Herstellung) verwendet werden, bevor für die Fortsetzungsbehandlung auf ALUTARD SQ Bienengift gewechselt wird.

### Zeitintervallüberschreitung zwischen zwei Injektionsterminen

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

Tabelle 5: Zeitintervallüberschreitung zwischen zwei Injektionsterminen während der Anfangsbehandlung

| Wochen zwischen den Injektionsterminen | Dosierung                                                       |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| bis zu 2 Wochen                        | Aufdosierung entsprechend der Tabelle 2, 3 oder 4 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, 3 oder 4 |

Tabelle 6: Zeitintervallüberschreitung zwischen zwei Injektionsterminen während 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, 3 oder 4 |

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, 3 oder 4 bis zur maximalen Erhaltungsdosis gesteigert.

### Gleichzeitige Behandlung mit mehr als einem Allergen

Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehr als einem Allergen sind die Injektionen an verschiedenen Stellen am Arm zu verabreichen. Um mögliche allergische Reaktionen durch das spezifische Allergen richtig beurteilen zu können, wird empfohlen, die Injektionen in einem Intervall von 30 Minuten zu verabreichen.

### Dosisreduktion bei allergischen Reaktionen

#### *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 7: Empfohlene Dosisreduktion bei lokalen Nebenwirkungen

| Maximaler Durchmesser der Schwellung |            | Empfohlene Dosisreduktion                                      |
|--------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------|
| Kinder                               | Erwachsene |                                                                |
| < 5 cm                               | < 8 cm     | Fortsetzen der Aufdosierung gemäß Schema (Tabelle 2, 3 oder 4) |
| 5-7 cm                               | 8-12 cm    | Wiederholung der zuletzt verabreichten Dosis                   |
| 7-12 cm                              | 12-20 cm   | Reduzierung auf die vorletzte Dosis                            |
| 12-17 cm                             | >20 cm     | Reduzierung auf die drittletzte Dosis                          |
| >17 cm                               | -          | Reduzierung auf die viertletzte Dosis                          |

#### *Dosisreduktion bei systemischen Reaktionen*

Wenn nach der Injektion eine schwerwiegende systemische 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, 3 oder 4 gesteigert, bis die maximal tolerierte Dosis oder 100.000 SQ-E erreicht ist.

#### *Ältere Menschen*

Bei älteren Menschen ist keine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern und Jugendlichen ist keine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich. Siehe Abschnitt 4.4.

#### *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.

ALUTARD SQ Bienengift wird subkutan verabreicht. Die Durchstechflaschen müssen vor Gebrauch 10 – 20-mal langsam auf den Kopf gedreht werden. Hinweise zur Handhabung von ALUTARD SQ Bienengift 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. Ein anaphylaktisches Notfallset muss verfügbar sein, wenn ALUTARD SQ Bienengift angewendet wird. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung.

#### Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Die Injektion sollte verschoben werden:

- Wenn der Patient Fieber oder andere klinische Anzeichen einer chronischen oder akuten Infektion hat.
- Wenn der Patient eine Verschlechterung einer atopischen Dermatitis hat.
- Wenn der Patient innerhalb der letzten 3-4 Tage vor der Injektion eine allergische Reaktion hatte.
- Wenn andere Impfungen erfolgten, muss mindestens eine Woche gewartet werden, bevor die Behandlung mit ALUTARD SQ Bienengift fortgesetzt werden kann. Andere Impfungen sollten frühestens eine Woche nach der Injektion von ALUTARD SQ Bienengift verabreicht werden.

Vor der Injektion:

- Das angegebene Allergen, die Konzentration, das Volumen und das letzte Injektionsdatum (Dosisintervall) müssen vor jeder Injektion zweifach überprüft werden.
- ALUTARD SQ Bienengift ist für die subkutane Injektion bestimmt. Eine intravenöse Verabreichung muss aufgrund des erhöhten Risikos von allergischen Reaktionen vermieden werden.
- Allergische Reaktionen (lokal, systemisch), die nach vorangegangenen Injektionen aufgetreten sind, sollten dokumentiert und die Dosis entsprechend überprüft werden.
- Eine Prämedikation mit H<sub>1</sub>-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 4.4).

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, systemisch) sollte dokumentiert werden, bevor der Patient die Einrichtung verlässt.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit aktiven oder schlecht kontrollierten systemischen Autoimmunerkrankungen und Immundefekterkrankungen.
- Patienten mit Erkrankungen oder Beschwerden, bei denen eine ausgelöste anaphylaktische Reaktion ein unannehmbares Risiko darstellt, wie z. B. eine schwere kardiovaskuläre Erkrankung.
- Asthmapatienten mit einem Risiko der Verschlechterung und/oder mit einer unzureichenden Kontrolle der Symptome definiert über das Vorhandensein von: Verlust der Symptomkontrolle innerhalb der letzten vier Wochen (z. B. Zunahme der Symptome tagsüber, nächtliches Erwachen, erhöhter Medikamentenbedarf, Einschränkungen der Aktivität).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Schwere systemische allergische Reaktionen

Aufgrund des Risikos schwerwiegender 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 (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

#### 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 ALUTARD SQ Bienengift die zugrundeliegende Erkrankung hinreichend behandelt werden. Bei der Behandlung mit ALUTARD SQ Bienengift sollte besondere Vorsicht geboten sein. Siehe Abschnitt 4.3. Die klinischen Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Herzerkrankungen mit ALUTARD SQ Bienengift 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. ALUTARD SQ Bienengift 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 neoplastischen Erkrankungen als prädisponierenden Faktor für schwere Nebenwirkungen während der Immuntherapie mit ALUTARD SQ Bienengift vor. Die AIT sollte nur eingeleitet werden, wenn die maligne Erkrankung stabil ist. Im Falle einer Verschlechterung sollte die Behandlung mit ALUTARD SQ Bienengift abgebrochen werden. ALUTARD SQ Bienengift sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden.

#### Mastozytose

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

Patienten mit Mastozytose sollten daher während der Behandlung mit ALUTARD SQ Bienengift sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit Mastozytose kann die Wirksamkeit der Behandlung im Vergleich zu anderen Insektengiftallergikern geringer sein.

#### Behandlung mit ACE-Hemmern

Patienten, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für schwerere anaphylaktische Reaktionen haben und sollten daher während der Anfangsbehandlung sorgfältig überwacht werden. Eine zeitlich begrenzte Unterbrechung der Behandlung mit ACE-Hemmern (auf Grundlage der Halbwertszeit des ACE-Hemmers) sollte sorgfältig unter Berücksichtigung des Nutzens der Immuntherapie für den einzelnen Patienten abgewogen werden. ACE-Hemmer können die Wirkung von ALUTARD SQ Bienengift vermindern.

#### Behandlung mit MAO-Hemmern, COMT-Inhibitoren oder Betablockern

Schwere systemische allergische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) und/oder COMT-Inhibitoren behandelt werden, verstärkt werden, was möglicherweise lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, reduziert sein. Zusätzlich kann die Wirkung von Adrenalin kardiovaskuläre Erkrankungen verschlechtern, 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 ALUTARD SQ Bienengift angemessen kontrolliert werden. Bei der Behandlung mit ALUTARD SQ Bienengift 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 ALUTARD SQ Bienengift sind begrenzt.

#### Andere Patientengruppen (einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)

ALUTARD SQ Bienengift 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 ALUTARD SQ Bienengift berücksichtigt werden.

#### Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung von Kindern unter 5 Jahren sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Für Kinder  $\geq 5$  Jahre gibt es wenige klinische Daten zur Wirksamkeit. Daten zur Sicherheit lassen jedoch kein höheres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen erkennen. Bei der Behandlung von Kindern  $\geq 5$  Jahre wird ebenfalls eine Nutzen-Risiko-Bewertung empfohlen.

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Allergie-Immuntherapien (AIT)

Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung mit anderen Allergie-Immuntherapien.

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.

Für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern, 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 ALUTARD SQ Bienengift während der Schwangerschaft. Während einer Schwangerschaft sollte eine Behandlung mit ALUTARD SQ Bienengift 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 ALUTARD SQ Bienengift die Fortsetzungsbehandlung weitergeführt werden.

##### *Stillzeit*

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von ALUTARD SQ Bienengift während der Stillzeit vor. Es sind keine Auswirkungen auf gestillte Säuglinge zu erwarten.

##### *Fertilität*

Es gibt für die Anwendung von ALUTARD SQ Bienengift keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität.

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

ALUTARD SQ Bienengift kann aufgrund von Schwindel als mögliche Nebenwirkung in manchen Fällen einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Reaktionen im Zusammenhang mit der Behandlung mit ALUTARD SQ Bienengift werden im Allgemeinen durch eine immunologische Reaktion (lokal und/oder systemisch) auf Honigbienengift 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 ALUTARD SQ Bienengift behandelt werden, sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei Patienten auftritt, die mit ALUTARD SQ Bienengift behandelt werden, ist der anaphylaktische Schock. Da es eine lebensbedrohliche Situation ist, erfordert er eine sofortige Behandlung.

##### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Es liegen nur wenige Daten aus klinischen Studien mit ALUTARD SQ Bienengift vor. Die folgende Tabelle basiert daher auf Nebenwirkungen des Arzneimittels, die spontan aus der Anwendung im Markt berichtet wurden. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 8

| <b>Systemorganklasse</b>                                     | <b>Nebenwirkung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Häufigkeit</b> |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems                                | Systemische allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nicht bekannt     |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Parästhesie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nicht bekannt     |
| Augenerkrankungen                                            | Augenlidödem, Konjunktivitis, Augenjucken                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nicht bekannt     |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                     | Vertigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nicht bekannt     |
| Herzerkrankungen                                             | Tachykardie, Palpitationen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nicht bekannt     |
| Gefäßerkrankungen                                            | Hypotonie, Blässe, Hitzegefühl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nicht bekannt     |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | Engegefühl im Rachen, Giemen, Husten, Dyspnoe, asthmatische Reaktionen, Rachenreizung, Nasenverstopfung                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nicht bekannt     |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Dysphagie, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nicht bekannt     |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes               | Urtikaria, Pruritus, Ausschlag, Erythem, Angioödem, Schwellung des Gesichts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nicht bekannt     |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | Arthralgie, Gelenkschwellung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nicht bekannt     |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schwellung an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Knötchen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Granulome an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Hypertrichose an der Injektionsstelle, Wärmegefühl, Fremdkörpergefühl, periphere Schwellung, Brustkorbbeschwerden, Müdigkeit, Unwohlsein | Nicht bekannt     |

### *Lokale Reaktionen*

In Literaturberichten schwanken die Angaben zu lokalen Reaktionen in Zusammenhang mit der Anwendung von ALUTARD SQ Bienengift und/oder ALUTARD SQ Wespengift zwischen 6% und 79% in der Anfangsbehandlung und zwischen 0% und 47% in der Fortsetzungsbehandlung.

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 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. Berichte in der Literatur über systemische Reaktionen, die mit der Anwendung von ALUTARD SQ Bienengift *Apis mellifera* und/oder ALUTARD SQ Wespengift *Vespula spp.* im Zusammenhang standen, lagen im Bereich von 0 % bis 25 % während der Anfangsbehandlung und von 0 % bis 16 % während der Fortsetzungsbehandlung.

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, Hitzegefühl, Ausschlag, Pruritus, Konjunktivitis 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 anderen anaphylaktischen Maßnahmen.

Bei großflächigen Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen muss eine Evaluation der Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

#### *Atopische Dermatitis*

Während der Behandlung kann sich eine atopische Dermatitis verschlimmern.

#### *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 ALUTARD SQ Bienengift bei Kindern und Jugendlichen erkennen.

#### *Andere besondere Patientengruppen*

Es liegen keine Daten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit anderen 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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Wenn eine höhere als die vorgesehene Dosis von ALUTARD SQ Bienengift injiziert wurde, steigt das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos, eine schwerwiegende allergische Reaktion zu entwickeln. 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, Insekten  
ATC-Code: V01AA07

#### *Pharmakodynamische Wirkungen und Wirkmechanismus*

ALUTARD SQ Bienengift ist eine allergenspezifische Hyposensibilisierungs-Immuntherapie. Das Immunsystem ist das Ziel für die pharmakodynamische Wirkung. Ziel ist es, die Reaktion auf das Allergen, mit dem der Patient behandelt wird, zu unterdrücken. Die AIT hat verschiedene Wirkungen auf das Immunsystem: Die Wanderung von T-Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten zum Zielorgan wird eingeschränkt, gefolgt von einer deutlichen Verschiebung des Verhältnisses zwischen TH2- und TH1-Zytokinen zugunsten der TH1-Zytokine. Des Weiteren steigt die Syntheserate von IL-10, das eine Anergie von T-Lymphozyten bewirken kann. Auf Grund der geringeren Anzahl rezirkulierender basophiler Granulozyten wird die Freisetzung von Histamin aus basophilen Granulozyten im peripheren Blut reduziert. Serologische Untersuchungen zu ALUTARD SQ Bienengift haben zu Behandlungsbeginn einen vorübergehenden Anstieg von IgE gezeigt, während es langfristig zu einem erheblichen Anstieg von IgG kommt.

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen auf Bienenstiche und aus ethischen Gründen kommen alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien, die nicht unter Placebo-Kontrolle durchgeführt wurden. In den letzten 30 Jahren durchgeführte Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von ALUTARD SQ Bienengift mit einer Dauer von bis zu 5 Jahren haben eine hohe klinische Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil gezeigt.

Der Prozentsatz der Probanden ohne systemische Reaktion auf einen Stich (ob nach einem Stichprovokationstest in der Klinik oder nach Feldstichen) lag nach der Behandlung mit ALUTARD SQ Bienengift konstant über 80%. Entsprechende Änderungen von IgE und IgG4 konnten ebenfalls nachgewiesen werden.

Die Stichprovokationstests in der Klinik wurden 6 bis 12 Monate nach Beginn der Behandlung durchgeführt. Die Schutzquote, bezogen auf den Anteil der sensibilisierten Probanden, die einen erneuten Stich ohne systemische Reaktion vertragen haben, lag bei 25 von 30 Probanden, die ALUTARD SQ Bienengift erhalten hatten (Zahlen basieren auf einer Veröffentlichung einer klinischen Studie, Rueff et al, 2004).

Daten aus klinischen Studien sind begrenzt. Es sollten Richtlinien zur Allergie-Immuntherapie hinsichtlich des optimalen Behandlungsregimes und der Dauer der Therapie sowie der

Verwendung von Biomarkern zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Pädiatrische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Honigbienengift sind begrenzt. Klinische Daten zu Kindern unter 5 Jahren sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf die Wirksamkeit oder Sicherheit von ALUTARD SQ Bienengift ziehen zu können.

### **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**

Zusätzlich zu den Informationen, die schon in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten sind, sind keine weiteren relevanten präklinischen Sicherheitsdaten verfügbar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Natriumhydrogencarbonat  
Phenol  
Wasser für Injektionszwecke  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Bezüglich Adjuvans, siehe Abschnitt 2.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Die Haltbarkeit nach dem Öffnen der Durchstechflasche beträgt 6 Monate bei Verwendung für einen einzelnen Patienten und Lagerung im Kühlschrank (2 °C - 8 °C).

### **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

ALUTARD SQ Bienengift wird in Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit einem beschichteten Halobutyl Elastomer Stopfen und mit einer farbigen Flip-Off Aluminiumkappe verschlossen, geliefert. Die Durchstechflaschen unterscheiden sich durch verschieden farbige Nummern der Durchstechflaschen.

ALUTARD SQ Bienengift ist in zwei verschiedenen Packungen erhältlich, eine für die Anfangsbehandlung und eine für die Fortsetzungsbehandlung (100.000 SQ-E/ml).

Tabelle 9: Anfangsbehandlung, 4 x 5 ml

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

Tabelle 10: Fortsetzungsbehandlung, 5 ml

| Durchstechflasche Nr. | Stärke<br>(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 festgestellt werden. Dies ist normal für eine Suspension und kein Zeichen für eine Qualitätsminderung 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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

ALUTARD SQ Bienengift Injektionssuspension (Anfangsbehandlung)  
(100 SQ-E/ml, 1.000 SQ-E/ml, 10.000 SQ-E/ml und 100.000 SQ-E/ml)  
Z.Nr. 238174

ALUTARD SQ Bienengift 100.000 SQ-E/ml Injektionssuspension (Fortsetzungsbehandlung)  
Z.Nr. 238173

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.02.2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

01.2022

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.