

1. Bezeichnung des Arzneimittels

AVANZ® Birke

AVANZ® Frühblühermischung

600 SQ+/ml und 30.000 SQ+/ml
Injektionssuspension

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

An Aluminiumhydroxid adsorbiertes standardisiertes Allergenpräparat aus Baumpollen mit 600 SQ+/ml oder 30.000 SQ+/ml (siehe Tabelle 1).

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionssuspension

Der Inhalt der Flaschen ist eine je nach Allergengehalt unterschiedlich getrübbte und weiß bis schwach braun oder grün gefärbte wässrige Suspension.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von allergischer Rhinokonjunktivitis bei Patienten mit einer Allergie gegen Baumpollen mit oder ohne begleitendem leichten bis mittelschweren Asthma.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit AVANZ sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Allergie-Immuntherapie hat, durchgeführt werden.

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

Die Allergie-Immuntherapie wird im Allgemeinen nicht für Kinder unter 5 Jahren empfohlen, da in dieser Altersgruppe Akzeptanz- und Kooperationsprobleme wahrscheinlicher sind als bei Erwachsenen.

Sicherheit und Wirksamkeit für Kinder über 5 Jahren wurden noch nicht in klinischen Studien untersucht. Klinische Daten der Allergie-Immuntherapie im Allgemeinen und eine Auswertung retrospektiver Daten nach Markteinführung mit AVANZ lassen jedoch kein größeres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen erkennen.

Die Dosis von AVANZ muss individuell angepasst werden. Die Anpassung erfolgt nach dem Allgemeinzustand des Patienten und seiner Empfindlichkeit auf das Allergen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn der Patient nach der Injektion eine allergische Reaktion hatte, muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt zur Dosisreduktion).

Die Behandlung mit AVANZ besteht aus einer Anfangs- und einer Fortsetzungsbehandlung.

Anfangsbehandlung

Ziel der Behandlung ist eine schrittweise Erhöhung der Allergenmenge von der vorgesehenen Anfangsdosis bis zu einer Erhaltungsdosis. Die maximale Erhaltungsdosis ist 15.000 SQ+/ml, das entspricht 0,5 ml der Flasche B. Das nachfolgende Dosierungsschema (siehe Tabelle 2) ist nur eine Empfehlung. Während der Aufdosierungsphase sollten zwischen den Injektionsterminen 7- (bis 14-)tägige Intervalle eingehalten werden.

Eine Aufdosierung während des Pollenfluges wird nicht empfohlen.

Fortsetzungsbehandlung

Um einen optimalen Effekt zu erzielen, sollte die Erhaltungsdosis die höchste tolerierte Dosis, höchstens aber 15.000 SQ+ sein, also die höchste Dosis, die ohne Nebenwirkungen vertragen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Die optimale Erhaltungsdosis kann individuell verschieden sein und hängt von der Empfindlichkeit des Patienten gegenüber dem Allergen ab.

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 15.000 SQ+ (entspricht 0,5 ml der Flasche B). Die Dosis, die vom Patienten ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen wird, kann aber geringer sein (individuelle Erhaltungsdosis).

In der Erhaltungsphase ist ein Injektionsintervall von 6 +/- 2 Wochen vorgesehen. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis empfiehlt es sich, das Injektionsintervall schrittweise jeweils um 2 Wochen zu verlängern und so auf ein Injektionsintervall zwischen 6 +/- 2 Wochen auszudehnen.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit AVANZ für mindestens 3 bis 5 Jahre durchzuführen.

Behandlung mit mehreren Allergenpräparaten

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

Intervallüberschreitung

Wenn das empfohlene Zeitintervall zwischen zwei Injektionsterminen überschritten wurde, sollte die Dosierung anhand der Empfehlungen in Tabelle 3 und 4 (siehe Seite 2) angepasst werden.

Nach einer Dosisreduktion sollte die Dosis gemäß den Empfehlungen für die Anfangsbehandlung, wie in Tabelle 2 angegeben, erhöht werden, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist. Wenn die berechnete Dosis für eine Dosisreduktion nicht in Tabelle 2 aufgeführt ist, sollte die danach verabreichte Dosis die nächsthöhere aus Tabelle 2 sein.

Dosisreduktion bei Nebenwirkungen

Dosierungsempfehlungen beim Auftreten von Lokalreaktionen

Wenn Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, sollte die Dosis abhängig von

Tabelle 1: Wirkstoffe

AVANZ	Enthält Allergene (ggf. in Mischungen zu gleichen Teilen) aus:
108 Birke	Birkenpollen (<i>Betula verrucosa</i>)
197 Frühblühermischung	Pollen von Erle (<i>Alnus glutinosa</i>), Birke (<i>Betula verrucosa</i>), Hasel (<i>Corylus avellana</i>)

Tabelle 2: Dosierungsschema

Injektionsnummer	Flasche	Injektionsvolumen	Verabreichte Dosis
1	A	0,5 ml	300 SQ+
2		1,0 ml	600 SQ+
3		0,1 ml	3.000 SQ+
4	B	0,2 ml	6.000 SQ+
5		0,5 ml	15.000 SQ+

der Größe der Reaktion anhand der Empfehlungen in Tabelle 5 angepasst werden.

Dosisreduktion beim Auftreten von systemischen Reaktionen

Nach Auftreten einer schweren systemischen Reaktion sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Überprüfung der Eignung des Patienten fortgesetzt werden. Für alle systemischen Reaktionen sollten Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Die reduzierte Dosis kann aufgeteilt in zwei Injektionen im Abstand von 30 Minuten gegeben werden oder nach aktuellen medizinischen Richtlinien. Der Patient muss nach der Injektion überwacht und die Dosis entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 2 bis zum Erreichen der maximal verträglichen Erhaltungsdosis wieder gesteigert werden.

Anwendung

AVANZ wird streng subkutan injiziert. Die Injektionsstelle liegt eine Handbreite über dem Ellenbogen auf der dorsalen Seite des Oberarms. Vor Gebrauch muss das Fläschchen mit der Suspension 10 bis 20 mal geschwenkt werden.

Eine intravasale Injektion muss vermieden werden. Dies wird durch sorgfältige Aspiration vor der Injektion der Suspension

erreicht. Die Aspiration sollte während der Injektion alle 0,2 ml wiederholt und die Injektion sollte langsam verabreicht werden.

Eine entsprechend ausgerüstete Schockapotheke muss für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion griffbereit sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

AVANZ ist kontraindiziert

- bei Patienten mit immunpathologischen Erkrankungen wie Immunkomplex- und Immunschwächeerkrankungen und Autoimmunerkrankungen.
- bei Patienten mit Krankheiten oder Zuständen, die die Behandlung einer möglichen anaphylaktischen Reaktion verhindern können, z.B. chronische Herz- und Lungenerkrankungen, schwere arterielle Hypertonie und die Behandlung mit Betablockern.
- bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen.
- bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
- bei Patienten mit unkontrolliertem oder schwerem Asthma bronchiale (bei Erwachsenen: FEV1 unter 70% des Vorhersagewertes nach adäquater pharmakologischer Therapie, bei Kindern: FEV1 unter 80% des Vorhersagewertes nach adäquater pharmakologischer Therapie).

makologischer Therapie, bei Kindern: FEV1 unter 80% des Vorhersagewertes nach adäquater pharmakologischer Therapie).

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit AVANZ sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Allergie-Immuntherapie hat, durchgeführt werden.

Es können potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen auftreten. Deshalb sollte AVANZ nur dort angewendet werden, wo die erforderliche Ausstattung für eine Notfallbehandlung, einschließlich Adrenalin zur Injektion, zur sofortigen Anwendung durch geschultes Personal vorhanden ist.

Wenn Symptome einer systemischen Sofortreaktion wie Urtikaria, Angio-ödem oder schweres Asthma bronchiale beobachtet werden, muss eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Behandlung

- Die Patienten sollten angewiesen werden, körperliche Anstrengung, heiße Bäder, schwere Mahlzeiten und Alkohol am Tag der Injektion zu vermeiden.
- Allergische Reaktionen nach der vorhergehenden Injektion mit AVANZ sollten dokumentiert und die Dosierung angepasst werden.
- Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit symptomatisch wirksamen Antiallergika kann die Toleranzgrenze des Patienten gegenüber AVANZ beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Vor jeder Injektion muss das Allergen, die Stärke der Flasche, das Volumen und das Datum der vorherigen Injektion (Dosierungsintervall) überprüft werden.
- Vor jeder Injektion müssen die Flaschen auf Ausfällungen oder Anzeichen von Verunreinigungen überprüft werden. Dies gilt insbesondere für Flaschen, die bereits geöffnet wurden.
- AVANZ ist für die subkutane Injektion bestimmt. Eine intravasale Gabe ist wegen einer erhöhten Gefahr von allergischen Reaktionen zu vermeiden.
- Nach jeder Injektion muss der Patient für mindestens 30 Minuten oder gemäß aktuellen medizinischen Leitlinien überwacht werden. Wenn Symptome

Tabelle 3: Intervallüberschreitung während der Aufdosierung

Wochen zwischen den Injektionen	Dosierung
Mehr als 2 bis zu 4 Wochen	Wiederholung der letzten Dosis
4 Wochen und mehr	Neubeginn der Behandlung mit Flasche A

Tabelle 4: Intervallüberschreitung in der Erhaltungstherapie

Wochen zwischen den Injektionen	Dosierung
8 bis 10 Wochen	Reduktion auf 2/5 der zuletzt verabreichten Dosis
10 bis 12 Wochen	Reduktion auf 1/5 der zuletzt verabreichten Dosis
12 Wochen und mehr	Neubeginn der Behandlung mit Flasche A

Tabelle 5: Dosierungsempfehlungen beim Auftreten von Lokalreaktionen

Lokalreaktionen	Weiteres Vorgehen	
• Juckreiz	Dosis kann gesteigert werden	
• Rötung	Dosis kann gesteigert werden	
• Schwellung an der Injektionsstelle (Durchmesser)	Kinder < 5 cm Erwachsene < 8 cm	Dosis kann gesteigert werden
	Kinder 5 – 7 cm Erwachsene 8 – 12 cm	Wiederholung der letzten Dosis
	Kinder > 7 cm Erwachsene > 12 cm	Je nach Ausprägung der Reaktion Dosisreduktion um 1–3 Schritte im Dosierungsschema

einer systemischen Sofortreaktion wie Urtikaria, Angioödem oder schweres Asthma bronchiale innerhalb dieser Zeit auftreten, sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Gründe für eine Verschiebung der Injektion

- Wenn der Patient Fieber hat oder andere Zeichen einer akuten oder chronischen Infektion zeigt.
- Wenn der Patient starke allergische Symptome innerhalb der letzten 3–4 Tage vor der Injektion hatte.
- Wenn der Patient eine deutlich reduzierte Lungenfunktion hat (Peak Flow oder FEV1 $\leq 70\%$ des zu erwarteten Wertes).
- Wenn sich eine atopische Dermatitis verschlechtert hat.
- Vor und nach einer Schutzimpfung sollte – soweit möglich – der Abstand zur AVANZ-Injektion mindestens eine Woche betragen, je nach Reaktion auch länger.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit symptomatischen Antiallergika, z. B. Antihistaminika, Kortikosteroiden und Mastzellstabilisatoren kann die Toleranz des Patienten gegenüber der Allergen-Injektion erhöhen.

Bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva und/oder Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) behandelt werden, kann die Wirkung von Adrenalin, das im Falle eines anaphylaktischen Schocks eingesetzt wird, verstärkt werden, was möglicherweise lebensbedrohliche Folgen haben kann. Dies sollte vor Beginn der Allergie-Immuntherapie berücksichtigt werden.

AVANZ enthält Aluminium, daher sollte eine gleichzeitige, tägliche Behandlung mit anderen aluminiumhaltigen Arzneimitteln vermieden werden.

In sehr seltenen Fällen wurden bei einer Allergie-Immuntherapie mit Bienen- oder Wespengift bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen berichtet. Eine vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Behandlung (abhängig von der Halbwertszeit des jeweiligen ACE-Hemmers) würde das potenzielle Risiko vermeiden. Allerdings sollte das Risiko einer Unterbrechung der

Behandlung mit ACE-Hemmern sorgfältig gegenüber dem Nutzen der Allergie-Immuntherapie bei Patienten mit Pollen-induzierter Rhinitis und Konjunktivitis abgewogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt für die Anwendung von AVANZ keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität.

Schwangerschaft

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von AVANZ während der Schwangerschaft. Während einer Schwangerschaft sollte eine Behandlung mit AVANZ weder begonnen noch fortgesetzt werden.

Stillzeit

Über die Anwendung von AVANZ während der Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor.

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

AVANZ hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Im Allgemeinen treten Reaktionen im Zusammenhang mit einer AVANZ-Behandlung aufgrund einer immunologischen Reaktion (lokal oder systemisch) auf das jeweilige Allergen auf. Allergische Sofortreaktionen treten in der Regel innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Injektion auf. Allergische Reaktionen vom verzögerten Typ können noch bis zu 24 Stunden nach der Injektion auftreten.

Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA-Konvention nach ihren Häufigkeiten in Gruppen aufgeteilt:

- sehr häufig (> 1 von 10 behandelten Patienten)

Tabelle 6: Nebenwirkungen nach MedDRA Häufigkeiten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion
	Selten	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Schwindel, Missempfindungen
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis
	Nicht bekannt	Lidschwellung
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Nicht bekannt	Drehschwindel
Herzkrankungen	Nicht bekannt	Herzklopfen, Tachykardie, Zyanose
Gefäßerkrankungen	Häufig	Flush
	Nicht bekannt	Hypotension, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	pfeifendes Atemgeräusch, Husten, Dyspnoe
	Nicht bekannt	asthmatische Reaktionen, Nasenverstopfung, allergische Rhinitis, Niesen, Bronchospasmus, Halsreizung, Engegefühl im Hals
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Magenbeschwerden
	Nicht bekannt	Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Urtikaria, Pruritus, Ausschlag
	Nicht bekannt	Angioödem, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen
	Nicht bekannt	Gelenkschwellung, Gelenkschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schwellung der Injektionsstelle
	Häufig	Juckreiz oder Urtikaria an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Müdigkeit
	Nicht bekannt	Rötung, Schmerzen, Verfärbungen oder Knötchen an der Injektionsstelle, Pruritus, Beschwerden im Brustraum, Schüttelfrost, Fremdkörpergefühl

- häufig (> 1 von 100, < 1 von 10 Patienten)
- gelegentlich (> 1 von 1.000, < 1 von 100 Patienten)
- selten (> 1 von 10.000, < 1 von 1.000 Patienten)
- sehr selten (< 1 von 10.000 Patienten)

Die Häufigkeiten basieren auf einer klinischen Studie mit AVANZ Gräser sowie klinischen Studien zur Allergie-Immuntherapie im Allgemeinen. „Nicht bekannt“ bedeutet, dass die Häufigkeit nicht aus den vorhandenen Daten berechnet werden kann. Die Angaben basieren auf Erfahrungen in der Anwendung (siehe Tabelle 6).

Am Injektionsort können Lokalreaktionen wie Schwellungen an der Injektionsstelle, Rötung, Schmerzen, Juckreiz, Verfärbungen, Knötchen und Hämatome auftreten. Das Aluminiumhydroxid kann zum Auftreten von Lokalreaktionen beitragen, unter anderem können positive Reaktionen auf Aluminium im Epikutantest auftreten.

Systemische Reaktionen sind alle Symptome, die an von der Injektionsstelle entfernten Organen auftreten. Systemische Reaktionen können von allergischer Rhinitis bis zum anaphylaktischen Schock reichen. Die Behandlung einer schweren systemischen Reaktion muss sofort eingeleitet werden.

Beim Auftreten von Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen sollte die Dosis je nach Ausprägung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Paul-Ehrlich-Institut anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Falls eine höhere Dosis als beabsichtigt injiziert wird, steigt das Risiko für systemische Reaktionen. Der Patient sollte sorgfältig beobachtet und jede Reaktion symptomatisch behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergene

ATC-Code: V 01 AA 05

AVANZ-Präparate sind immunologisch verstärkte Allergenpräparate für die subkutane Immuntherapie. Die Optimierung des Allergen-Adjuvans-Verhältnisses erlaubt die Anwendung einer geringeren Allergenmenge (verringerte Allergenität) bei gleichbleibender Immunogenität der Präparate.

AVANZ-Präparate werden zur Behandlung von Patienten mit IgE-vermittelter Allergie angewendet. Der pharmakodynamische Effekt zielt auf das Immunsystem. Das Ziel der Behandlung ist, eine Immunantwort gegen das Allergen, mit dem der Patient behandelt wird, zu induzieren. Der genaue Mechanismus der klinischen Wirksamkeit der Allergie-Immuntherapie ist bisher noch nicht vollständig bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Adsorption der Allergene an Aluminiumhydroxid bewirkt eine verzögerte Resorption der Allergene. Nach subkutaner Injektion werden die Allergene langsam freigesetzt, wodurch die Allergenität reduziert und die Stimulation des Immunsystems verlängert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Es sind keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt worden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aluminiumhydroxid
Natriumchlorid
Natriumhydrogencarbonat
Phenol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Haltbarkeit

AVANZ ist nach erster Öffnung 32 Wochen haltbar, nicht jedoch über das Verfalldatum hinaus.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

AVANZ wird in durchsichtigen farblosen Glasfläschchen (Typ-1-Glas, Ph. Eur.) abgegeben, die mit einem Chlorobutylstopfen und einer farbcodierten Aluminiumbördelkappe verschlossen sind.

AVANZ ist erhältlich in Packungsgrößen für die Anfangsbehandlung und für die Fortsetzungsbehandlung.

Die Packung für die Anfangsbehandlung enthält 2 Fläschchen: Flasche A (600 SQ+/ml, graue Bördelkappe) und Flasche B (30.000 SQ+/ml, blaue Bördelkappe). Beide enthalten 2,5 ml.

Die Packungen für die Fortsetzungsbehandlung enthalten 1 oder 2 Flaschen B mit 2,5 ml der Konzentration 30.000 SQ+/ml (blaue Bördelkappe).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes oder restliches Material sollte den nationalen Bestimmungen gemäß entsorgt werden.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Hersteller

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

Vertrieb in Deutschland

ALK-Abelló Arzneimittel GmbH
Griegstraße 75 (Haus 25)
D-22763 Hamburg

8. Stand der Information

Juni 2014