

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Venomil® Biene  
Einleitungsbehandlung: 550 µg, Fortsetzungsbehandlung: 120 µg;  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Wirkstoff: Bienengift

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Venomil® Biene enthält reines, standardisiertes Bienengift (*Apis mellifera*).

Venomil® Biene besteht aus zwei Packungsgrößen:

Einleitungstherapie:  
Durchstechflasche mit 550 µg Bienengift

Erhaltungstherapie:  
Durchstechflaschen mit je 120 µg Bienengift

Nach Auflösung: 100 µg/ml

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Ziff. 6.1.

## 3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Ein weißes Pulver und eine klare Lösung.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Venomil® Biene ist angezeigt zur kausalen Behandlung der Patienten mit einer IgE-vermittelten Allergie gegen Bienengift und zur Einschätzung des Sensibilisierungsgrads mittels Hauttestung.

Zur Sicherung der Diagnose der IgE-vermittelten allergischen Erkrankung sind neben der Hauttestung eine gezielte allergologische Anamnese sowie evtl. weitere diagnostische Maßnahmen (Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper) erforderlich.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Hauttestung

Nach einem Bienenstich ist die Empfindlichkeit des Patienten häufig für eine gewisse Zeit herabgesetzt. Eine Testung sollte daher nie unmittelbar nach einem Stich, sondern erst zwei bis vier Wochen später erfolgen.

Zur Hauttestung können zwei verschiedene Methoden angewendet werden, Prick- und Intrakutantestung.

Bei beiden Methoden sollte Folgendes beachtet werden:

- Für jeden Patienten sind neue sterile Lanzetten bzw. Spritzen und Kanülen zu verwenden.
- Es ist immer eine Negativkontrolle mit dem Humanserumalbumin (HSA) Lösungsmittel durchzuführen.
- Eine Positivkontrolle mit Histamin-Kontrolllösung (1 % G/V bzw. 0,01 % G/V) sollte ebenfalls stets vorgenommen werden, um die Reagibilität des Patienten zu erfassen (Einnahme von Antihistaminika o. ä.).
- Das Ergebnis wird nach 10 bis 20 Minuten abgelesen.

Es ist immer zuerst eine Pricktestung durchzuführen, um Anhaltspunkte (neben der Anamnese) für den Sensibilisierungsgrad des Patienten zu bekommen. In der Regel wird mit der Konzentration 1 µg Bienengift/ml getestet.

#### Negative Pricktest-Reaktion

Eine Intrakutantestung sollte durchgeführt werden, beginnend mit der Konzentration 0,001 µg Bienengift/ml. Erscheint bis einschließlich der Konzentration 1 µg Bienengift/ml keine Quaddel mit Erythem, ist das Ergebnis negativ zu werten. Quaddeln und Erytheme, die bei höheren Konzentrationen als 1 µg Bienengift/ml erscheinen, gelten nicht mehr als positive Reaktionen im Sinne einer klinischen Sensibilisierung des Patienten.

#### Starke oder deutlich positive Pricktest-Reaktion

Die Pricktestung wird mit absteigenden Konzentrationen weitergetestet bis zu einer Konzentration, die gerade noch eine Quaddel/Erythem (ca. 5–10 mm Durchmesser) hervorruft (Endpunktitration)

#### oder

es wird eine Intrakutantestung durchgeführt, wobei mit der Konzentration 0,0001 µg Bienengift/ml oder geringer (je nach Ergebnis des Pricktests) begonnen wird. Ist das Ergebnis mit dieser Konzentration negativ, wird mit aufsteigenden Konzentrationen weitergetestet bis zu der Konzentration, bei der eine deutliche Quaddel mit Erythem auftritt. **Anwendung:** 0,02–0,05 ml Bienengiftlösung (Spritze mit Feingraduierung) werden langsam in die obere Hautschicht am Unterarm des Patienten injiziert.

### Hyposensibilisierung

#### Kinder:

Die subkutane Hyposensibilisierung wird bei Kindern unter 5 Jahren im Allgemeinen nicht empfohlen. Da Bienengiftallergien aber lebensgefährlich sein können, sollten Nutzen und Risiko sorgfältig abgewogen werden. Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit an Kindern unter 5 Jahren vor.

#### Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten sollte bei der Verschreibung und Anwendung von Venomil® Biene auf die erhöhte Prävalenz von Kontraindikationen wie Emphysem, Bronchiektasen etc. oder Erkrankungen wie Herz-/Kreislaufinsuffizienz geachtet werden.

#### Für alle Patienten gilt:

Die gegebenen Dosierungshinweise sind als Empfehlungen, nicht als generelle Richtlinien anzusehen.

Die Einleitungstherapie kann stationär erfolgen mit mehrmaligen Injektionen täglich als Ultraschall-Hyposensibilisierung (Dauer 3 Tage) oder Rush-Hyposensibilisierung (Dauer 5 Tage)

#### oder

ambulant mit einer Injektion wöchentlich in der üblichen Form einer Hyposensibilisierung (konventionelle Hyposensibilisierung)

bis zum Erreichen der Enddosis (Erhaltungsdosis) von 1 ml der Konzentration 100 µg Bienengift/ml. Die für alle Hypo-

sensibilisierungen gültige Regel, die Dosierung für jeden Patienten individuell abzustimmen, gilt für die Therapie mit reinem Bienengift in besonderem Maße.

Für hochsensibilisierte Patienten wird daher das vorgeschlagene Dosierungsschema modifiziert, indem kleinere Anfangsdosen, geringere Anfangskonzentrationen und/oder kleinere Steigerungsraten gewählt werden.

Bei einigen hochsensibilisierten Patienten kann die Toleranzschwelle bei einer geringeren Dosis als 1 ml der Konzentration 100 µg Bienengift/ml erreicht sein (z. B. bei 0,6 ml oder 0,8 ml). Diese Dosis ist dann als Enddosis zu betrachten, mit der die Dauerbehandlung fortgesetzt wird.

Die Enddosis von 1 ml der Konzentration 100 µg Bienengift/ml sollte aber angestrebt und möglichst erreicht werden – auch bei hochsensibilisierten Patienten und Kindern.

Die Höchstdosis von 100 µg Bienengift sollte nicht überschritten werden. In Einzelfällen (z. B. bei Mastozytose-Patienten) kann eine höhere Dosierung indiziert sein.

### Behandlungsdauer

Über die optimale Dauer einer Immuntherapie bei Bienengiftallergien liegen noch keine gesicherten Angaben vor. Eine Behandlung sollte jedoch mindestens drei Jahre lang ohne Unterbrechung fortgesetzt werden. Besonders bei Patienten, bei denen nach einem Bienenstich lebensgefährliche systemische Reaktionen aufgetreten sind, bei erhöhter Serumtryptasekonzentration, Mastozytose oder bei besonderer Insektenexposition ist ggf. eine lebenslange Hyposensibilisierung zu erwägen.

### Besondere Maßnahmen vor der Injektion:

#### Krankengeschichte (Anamnese)

Der aktuelle, allergische Zustand des Patienten ist sorgfältig in einer Zwischenanamnese zu überprüfen. Besondere Aufmerksamkeit verdienen die Punkte:

- abgelaufene/aktuelle fiebrige oder entzündliche Zustände
- interkurrente/aktuelle Infektionen
- Verträglichkeit der letzten Injektion
- Änderungen in der Einnahme oder Anwendung von anderen Medikamenten (z. B. Symptomatika)
- Kontrolle der Lungenfunktion bei Astmatikern, z. B. durch Peak-Flow-Messung
- zwischenzeitliche Feldstiche.

### Art der Anwendung

#### Vorbereitung der Injektion:

1. Es sollte kontrolliert werden, ob die richtige Durchstechflasche (Dosis) gewählt wurde.
2. Desinfektion der Durchstechflasche.
3. Hinreichend kalibrierte Spritzen sollten verwendet werden (Insulin-Spritzen).
4. Ängstliche oder an Kreislaufschwäche leidende (vegetativ labile) Patienten sollten sich zur Injektion hinlegen.

#### Verabreichung der Injektion:

Notfallapotheke, insbesondere Adrenalin, bereithalten.

Die Injektion ist **stark subkutan** zu verabreichen. Injektionsorte sind abwechselnd die Oberarmstreckseiten im Bereich des

mittleren Drittels. Eine wiederholte Injektion an derselben Injektionsstelle sollte vermieden werden. Durch **Aspiration** ist sicherzustellen, dass kein Blutgefäß verletzt wurde.

**Intramuskuläre und intravasale Injektion ist unbedingt zu vermeiden! Langsam und nicht unter Druck injizieren. Kein Reiben der Injektionsstelle.**

#### Besondere Maßnahmen nach der Injektion:

Nach der Injektion soll der Patient mindestens **30 Minuten unter ärztlicher Aufsicht** bleiben. Sollten während dieser Zeit unerwünschte Reaktionen auftreten, muss die Beobachtung bis zur Normalisierung des Gesundheitszustandes ausgedehnt werden. Schwere und anhaltende Nebenwirkungen können einen Krankenhausaufenthalt erfordern.

Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass er sich während der Beobachtungszeit oder bei später auftretenden Anzeichen einer Nebenwirkung sofort mit dem behandelnden Arzt oder dessen Vertretung in Verbindung setzt.

### 1. Ultrarush-Hyposensibilisierung (3 Tage)

Die Ultrarush-Hyposensibilisierung sollte stets in der Klinik durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass bei überschießenden Reaktionen wirksam interveniert werden kann.

Die **Einleitungstherapie** erfolgt in schnell ansteigender Dosierung bis zum Erreichen der individuellen Höchstdosis.

Man beginnt mit der Dosis von 0,2 ml der Konzentration 0,1 µg Bienengift/ml.

Am 1. Tag erhält der Patient 9 Injektionen halbstündlich in steigenden Dosen und steigenden Konzentrationen. Am 2. und 3. Tag werden noch 4 bzw. 2 Injektionen im stündlichen Abstand verabreicht; dann ist die Enddosis von 1,0 ml der Konzentration 100 µg Bienengift/ml erreicht.

Siehe Tabelle 1

### 2. Rush-Hyposensibilisierung (5 Tage)

Die Rush-Hyposensibilisierung sollte stets in der Klinik durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass bei überschießenden Reaktionen wirksam interveniert werden kann.

Die **Einleitungstherapie** erfolgt in schnell ansteigender Dosierung bis zum Erreichen der individuellen Höchstdosis.

Man beginnt mit der Dosis von 0,2 ml der Konzentration 0,1 µg Bienengift/ml.

Vom 1. bis zum 3. Tag erhält der Patient täglich – jeweils im Abstand von einer Stunde – vier Injektionen in steigenden Dosen und steigenden Konzentrationen. Am 4. und 5. Tag werden noch 3 bzw. 2 Injektionen im Abstand von 1 Stunde verabreicht; dann ist die Enddosis von 1,0 ml der Konzentration 100 µg Bienengift/ml erreicht.

Siehe Tabelle 2

Tabelle 1: **Ultrarush-Hyposensibilisierung (3 Tage):**

Tag	Konzentration (µg/ml)	Injektionsvolumen (ml)	Insektengift (µg)	Injektionsintervall
1	0,1	0,2	0,02	
		0,4	0,04	30 Minuten
		0,8	0,08	30 Minuten
	1	0,2	0,2	30 Minuten
		0,4	0,4	30 Minuten
		0,8	0,8	30 Minuten
	10	0,2	2	30 Minuten
		0,4	4	30 Minuten
		0,8	8	30 Minuten
2	10	0,8	8	
	100	0,2	20	60 Minuten
		0,4	40	60 Minuten
		0,8	80	60 Minuten
3	100	0,8	80	
		1,0	100	60 Minuten

Tabelle 2: **Rush-Hyposensibilisierung (5 Tage):**

Tag	Konzentration (µg/ml)	Injektionsvolumen (ml)	Insektengift (µg)	Injektionsintervall
1	0,1	0,2	0,02	
		0,4	0,04	60 Minuten
		0,8	0,08	60 Minuten
	1	0,2	0,2	60 Minuten
2	1	0,4	0,4	
		0,8	0,8	60 Minuten
	10	0,2	2	60 Minuten
		0,4	4	60 Minuten
3	10	0,8	8	
		1,0	10	60 Minuten
	100	0,2	20	60 Minuten
		0,4	40	60 Minuten
4	100	0,4	40	
		0,6	60	60 Minuten
		0,8	80	60 Minuten
5	100	0,8	80	
		1,0	100	60 Minuten

### 3. Konventionelle Hyposensibilisierung

#### Einleitungstherapie

Ist eine stationäre Behandlung nicht möglich oder nicht erwünscht, wird die Hyposensibilisierung in der üblichen Weise mit je einer Injektion wöchentlich in langsam steigenden Dosen (Volumina) und Konzentrationen vorgenommen.

Die Höhe der Anfangskonzentration muss immer dem Sensibilisierungsgrad des Patienten angepasst sein; sie ist also abhängig von der Anamnese und dem Testergebnis.

Man beginnt beispielsweise mit der Dosis von 0,2 ml der Konzentration 0,1 µg Bienengift/ml. Dann geht man zur Konzentration 1 µg Bienengift/ml über und gibt vier Injektionen in steigenden Dosen von 0,05 ml – 0,1 ml – 0,2 ml – 0,4 ml (entsprechend 0,02 µg – 0,05 µg – 0,1 µg – 0,2 µg – 0,4 µg) einmal pro Woche.

Anschließend wechselt man zur Konzentration 10 µg Bienengift/ml und verfährt in gleicher Weise.

Ist die Konzentration 100 µg Bienengift/ml erreicht, wird die Dosis, wieder beginnend mit 0,05 ml, bis zur Erhaltungsdosis von 1,0 ml gesteigert.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 3

### 4. Erhaltungstherapie

Fortsetzung der Behandlung mit 100 µg Insektengift:
1. Injektionsintervall: 1 Woche
2. Injektionsintervall: 2 Wochen
3. Injektionsintervall: 3 Wochen
4. Injektionsintervall: 4 Wochen
Im 4 Wochen-Intervall wird die Therapie bis zum Abschluss durchgeführt.

Tabelle 3: Konventionelle Hyposensibilisierung:

Woche	Konzentration (µg/ml)	Injektionsvolumen (ml)	Insektengift (µg)
1	0,1	0,2	0,02
2	1	0,05	0,05
3		0,1	0,1
4		0,2	0,2
5		0,4	0,4
6	10	0,05	0,5
7		0,1	1
8		0,2	2
9		0,4	4
10	100	0,05	5
11		0,1	10
12		0,2	20
13		0,4	40
14		0,6	60
15		0,8	80
16		1,0	100

**Hinweis:** Falls nach einer Injektion eine **systemische Reaktion** auftritt, sollte die Behandlung erst nach dem Abklingen der Symptome fortgesetzt werden. Die folgende Dosis sollte um 1–2 Schritte im Dosierschema reduziert werden.

Bei ausgeprägten Lokalreaktionen (Schwellung > 10–15 cm Durchmesser) empfiehlt sich keine Steigerung sondern Wiederholung der letzten Dosis.

#### Auflösung

Zur Auflösung des gefriergetrockneten Insektengiftes siehe Ziff. 6.6.

Ein Behandlungssatz sollte immer nur individuell für einen Patienten verwendet werden.

#### Intervallüberschreitung

Wenn die angegebenen Injektionsintervalle im Ausnahmefall nicht eingehalten werden können, wird folgendes Vorgehen empfohlen:

**Grundbehandlung** bis zum Erreichen der Höchstdosis (konventionelle Therapie)

Intervall (seit der letzten Injektion)	Modifizierung
normal: 1 Woche (Dosissteigerung)	
> 1–2 Wochen	keine Steigerung: letzte Dosis wiederholen
> 2–3 Wochen	Reduktion auf $\frac{1}{2}$ der zuletzt verabreichten Dosis
> 3–4 Wochen	Reduktion auf $\frac{1}{10}$ der zuletzt verabreichten Dosis
> 4 Wochen	Neubeginn der Behandlung mit der Anfangsdosis

Nach der Dosisreduktion wird gemäß des Schemas „Konventionelle Hyposensibilisierung“ wieder wöchentlich gesteigert bis zur Höchstdosis, in der Regel 100 µg. Die vom Patienten ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragene Erhaltungsdosis kann aber geringer sein (individuelle Höchstdosis).

#### Erhaltungstherapie

Intervall (seit der letzten Injektion)	Modifizierung
normal: 4 Wochen	
> 4–6 Wochen	Reduktion auf $\frac{3}{4}$ der zuletzt verabreichten Dosis
> 6–8 Wochen	Reduktion auf $\frac{1}{2}$ der zuletzt verabreichten Dosis
> 8–10 Wochen	Reduktion auf $\frac{1}{4}$ der zuletzt verabreichten Dosis

Über die Verträglichkeit ausgedehnter Injektionsintervalle (> 10 Wochen) in der Erhaltungstherapie liegen keine umfassenden Erkenntnisse vor. In der Literatur wurde jedoch die gute Toleranz halbjährlicher Intervalle bei Patienten berichtet, die zuvor bereits mindestens 9mal die Höchstdosis von 100 µg in zunehmend größeren Intervallen erhalten hatten (Baenkler et al., Continuous immunotherapy for hymenoptera venom allergy using six month intervals, Allergol et Immunopathol 2005; 33 (1): 7–14).

#### 4.3 Gegenanzeigen

Eine Immuntherapie mit Bienengift sollte bei Patienten mit einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen möglichst nicht oder nur dann durchgeführt werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

- akute oder chronische (Focus) Infektionen oder Entzündungen
- irreversible Schädigung der Atemwege, z. B. Emphysem, Bronchiektasen
- Asthma bronchiale mit einer trotz adäquater medikamentöser Behandlung dauerhaft eingeschränkten Lungenfunktion unter 70 % FEV1 vom Sollwert
- Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der Leber, der Niere, des Nervensystems

und der Schilddrüse oder rheumatoide Erkrankungen

- Hyperthyreose
- Immundefekte (z. B. auch durch Immunsuppressiva)
- maligne Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert
- Behandlung mit  $\beta$ -Blockern
- Krankheiten aufgrund deren das Arzneimittel Adrenalin nicht eingesetzt werden darf
- Überempfindlichkeit gegen die enthaltenen sonstigen Bestandteile (siehe Ziff. 6.1)

#### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Bei einer akuten Infektion, fieberhaften Zuständen sowie bei einem schweren Asthmaanfall bzw. Status asthmaticus darf die nächste Injektion erst 24 bis 48 Stunden nach Normalisierung des Gesundheitszustandes gegeben werden.

Die Einleitungstherapie sollte bei Risikopatienten (z. B. Patienten mit extrem hohem Sensibilisierungsgrad) in der Klinik durchgeführt werden.

Vorsicht bei Patienten mit kardialer oder pulmonaler Insuffizienz.

Alle Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie sich bei Anzeichen einer Nebenwirkung sofort mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen sollten.

Die Behandlung sollte nur bei sofortiger Verfügbarkeit einer entsprechend ausgestatteten Notfallapotheke durchgeführt werden.

Bei der Verabreichung von Hyposensibilisierungsimpfstoffen sollte Adrenalin Injektionslösung (1 : 1000) immer griffbereit sein.

Schutzimpfungen sollten frühestens sieben Tage nach der letzten Hyposensibilisierungsinjektion durchgeführt werden, jedoch nicht früher als eine Woche nach dem Abklingen von Reaktionen an der Injektionsstelle (lokal) oder Allgemeinreaktionen (systemisch) auf diese Injektion.

Die nächste Hyposensibilisierungsinjektion sollte frühestens eine Woche nach dem Impftermin appliziert werden, falls dann keine Impfreaktion mehr feststellbar ist.

Am Tag der Injektion sollte der Patient keinen Alkohol und keine schweren Mahlzeiten zu sich nehmen. Darüber hinaus sollte der Patient angewiesen werden schwere körperliche Anstrengungen (einschließlich sportlicher Aktivitäten) 12 Stunden vor und nach der Injektion zu meiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) per Dosis, d. h. es ist im Wesentlichen natriumfrei.

#### Warnhinweis

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Laut Leitlinie „Insektengiftallergie“ (Allergo Journal 2004, 13: 186–190), besteht bei Behandlung mit  $\beta$ -Blockern (auch Augentropfen!) oder ACE-Hemmern ein erhöhtes Anaphylaxierisiko; zudem kann bei Behandlung mit  $\beta$ -Blockern die Ansprechbarkeit auf Adrenalin verändert sein. Soweit wie möglich sollte daher auf andere Pharmaka ausgewichen werden.

Sollen einem Patienten zwei verschiedene Hyposensibilisierungspräparate injiziert werden, so sollten sie mit einem 2–3tägigen Sicherheitsabstand gegeben werden. Eine Hyposensibilisierungsbehandlung sollte nicht gleichzeitig mit einer immunsuppressiven Behandlung durchgeführt werden, siehe Ziff. 4.3.

Eine begleitende Therapie mit symptomatischen Antiallergika (z.B. Antihistaminika, Corticosteroide, Mastzelldegranulationshemmer) kann die aktuelle Reaktionslage maskieren. Bei Beendigung der Behandlung mit diesen Symptomatika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Um eine zuverlässige Interpretation der Hauttestresultate zu gewährleisten, sollte die Einnahme von Symptomatika rechtzeitig beendet werden.

Hinweise zur Durchführung von Schutzimpfungen während einer Hyposensibilisierungsbehandlung siehe Ziff. 4.4.

## 4.6 Verwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft sollte eine Immuntherapie nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Ob eine bereits begonnene Immuntherapie bei Eintritt einer Schwangerschaft abgebrochen werden soll, entscheidet der behandelnde Arzt.

Es liegen keine Erkenntnisse darüber vor, ob Venomil® Biene in die Muttermilch übertritt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

In seltenen Fällen kann nach der Injektion leichte Müdigkeit auftreten.

## 4.8 Nebenwirkungen

Alle Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie sich bei Anzeichen einer Nebenwirkung sofort mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen sollten.

Bei der Testung und Therapie können neben Lokalreaktionen auch systemische Reaktionen verschiedener Schweregrade auftreten.

Die Symptome dieser Reaktionen werden wie folgt klassifiziert:

### I. Milde bis gesteigerte Allgemeinreaktionen (systemische Reaktionen):

Augenjucken, Juckreiz, Niesreiz, Schnupfen, Husten, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Bauchschmerzen, Erbrechen, Schwindelgefühl, Angstgefühl.

## II. Schwere Allgemeinreaktionen, anaphylaktischer Schock:

Symptome aus Gruppe I und zusätzlich zwei oder mehrere der folgenden Symptome: Jucken, Brennen und Hitzegefühl auf und unter der Zunge, im Rachen und besonders in Handtellern und an Fußsohlen, Zyanose, Blutdruckabfall, Tachycardie, Todesangst, Bronchialobstruktion, Dysphagie, Heiserkeit, verwaschene Sprache, Inkontinenz, Schwächegefühl, Benommenheit, Bewusstlosigkeit.

### Schwere verzögerte Reaktionen:

Gelegentlich treten auch verzögerte Reaktionen vom Typ III (nach COOMBS und GELL) auf. Es handelt sich um Erscheinungen wie Fieber, Schmerzen, Neuritis (selten), Unwohlsein, Gelenkschwellungen, Urtikaria und andere Anzeichen einer vasculären Schädigung, wie sie für eine Serumkrankheit

typisch sind. Diese Symptome treten erst mehrere Stunden nach der Injektion auf. Auch Spätreaktionen vom Typ IV (nach COOMBS und GELL) kommen hin und wieder vor.

### Hinweis:

Eine Exazerbation eines atopischen Ekzems ist möglich.

### Therapie von Nebenwirkungen:

Siehe Tabellen

Die Dosierungen von Adrenalin, Theophyllin, Antihistaminika und Glucocorticoiden sind bei Kindern grundsätzlich dem Lebensalter bzw. Körpergewicht entsprechend zu reduzieren.

Unter  $\beta$ -Blocker-Einnahme kann die Ansprechbarkeit auf Adrenalin verändert sein, siehe Ziff. 4.5.

### a) Gesteigerte bzw. überschießende Lokalreaktion

Symptome	Schwellung über 10 cm Durchmesser (Hyposensibilisierung) bzw. Quaddelgröße über 2–3 cm Durchmesser (Pricktestung)
Lokaltherapie	1. Staubinde proximal der Injektionsstelle 2. Subkutane Umspritzung des Allergendepots mit kleinen Dosen Adrenalin (0,1–0,2 mg) in ausreichendem Volumen 3. Antientzündliches, antipruriginöses Lokaltherapeutikum (Creme, Gel)
Systemische Therapie	Antihistaminikum oral

### b) Milde bis gesteigerte Allgemeinreaktion

Symptome	Augenjucken, Juckreiz, Niesreiz, Schnupfen, Husten, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Bauchschmerzen, Erbrechen, Schwindelgefühl, Angstgefühl (siehe auch Ziff. 4.8.I)
Lokaltherapie	1. Staubinde proximal der Injektionsstelle 2. Subkutane Umspritzung des Allergendepots mit kleinen Dosen Adrenalin (0,1–0,2 mg) in ausreichendem Volumen
Systemische Therapie	1. Rechtzeitig venösen Zugang legen 2. Antihistaminika i. v. 3. Glucocorticoide i. v. (100 mg Prednisolon oder Äquivalente) bei Bronchospasmus: 4. $\beta_2$ -Adrenergika als Dosieraerosol und/oder langsame i. v.-Gabe von Theophyllin (240–480 mg) <b>Puls- und Blutdruckkontrolle!</b>

### c) Schwere Allgemeinreaktion, anaphylaktischer Schock

Symptome	<b>Alarmsymptome</b> Jucken, Brennen und Hitzegefühl auf und unter der Zunge, im Rachen und besonders in Handtellern und an Fußsohlen, Zyanose, Hypotension, Tachycardie, Todesangst, Bronchialobstruktion, Dysphagie, Heiserkeit, verwaschene Sprache, Inkontinenz, Schwächegefühl, Benommenheit, Bewusstlosigkeit.
Systemische Therapie	<b>Sofortige Intervention! Lebensrettend:</b> 1. venösen Zugang legen, 0,5–1 ml Adrenalin (1 : 1000) auf 10–20 ml mit 0,9% NaCl-Lösung verdünnen und entsprechend der cardialen Situation langsam i. v. <b>cave: a) Arrhythmie b) Patienten unter <math>\beta</math>-Blockertherapie</b> 2. Antihistaminika i. v., $H_1$ - + $H_2$ -Antagonisten 3. Hochdosiert Glucocorticoide (250–1000 mg Prednisolon Therapie oder Äquivalente), ggf. Wiederholung. <b>Reihenfolge 1 bis 3 beachten!</b> 4. Forcierte Volumensubstitution – vorzugsweise mit Plasmaexpandern. 5. Weitere Maßnahmen der cardiopulmonalen Reanimation: Sauerstoff, Beatmung, Herzmassage, Broncholytika, Theophylline etc. <b>Ständige Puls- und Blutdruckkontrolle!</b>



## 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-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei Nichteinhaltung des Intervalls, inadäquater Dosierung, versehentlich intramuskulärer oder gar intravasaler Injektion muss mit systemischen Nebenwirkungen gerechnet werden. Zur Behandlung, siehe Ziff. 4.8 „Nebenwirkungen“.

Eine entsprechend ausgestattete Notfallapotheke muss griffbereit sein.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergene  
ATC Klassifikation: V01A A07

Die Wirkmechanismen der Immuntherapie sind noch nicht vollständig bekannt. Man geht jedoch davon aus, dass sich durch die Hyposensibilisierung die Allergen-spezifische Immunantwort von einer TH<sub>2</sub>- zu einer höheren TH<sub>1</sub>-Aktivität verschiebt. Die Produktion von Allergen-spezifischen IgG-Antikörpern, die Unterdrückung von spezifischem IgE und die reduzierte Freisetzung von Mediatoren (Histamin) aus Basophilen scheinen weitere wichtige Faktoren zu sein.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff Bienengift wird zunächst in geringen und ansteigenden Mengen verabreicht, um eine Gewöhnung (oder Adaptation) des Immunsystems an die Substanz zu ermöglichen. Die Anfangsdosis sollte keine allergische Reaktion auslösen. Zur Dauerbehandlung wird die maximal tolerierte Dosis (i. d. R. 100 µg) verabreicht. Da der Wirkmechanismus auf einer immunologischen Reaktion beruht, die nicht unbedingt dosisabhängig ist, ist eine Anpassung der Dosis für unterschiedliche Altersgruppen nicht vorgesehen.

Derzeit geht man davon aus, dass nach subkutaner Verabreichung des Wirkstoffes sich die Einzelbestandteile nicht im menschlichen Gewebe ablagern oder anreichern, hierüber gibt es keine absolut gesicherten Anhaltspunkte. Die Verteilung, die Metabolisierung und Exkretion von Allergenprodukten ist nicht detailliert bekannt. Die Änderung bestimmter immunologischer Parameter lassen sich unter der Therapie nachweisen.

### 5.3 Vorklinische Daten zur Sicherheit

Keine weiteren relevanten Informationen.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bienengift:

Mannitol

Lösungsmittel:

Humanserumalbumin

Natriumchlorid

Phenol

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Venomil® Biene darf nur mit HSA-Lösungsmittel rekonstituiert werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bei der empfohlenen Lagerung (siehe Ziff. 6.4) beträgt die Haltbarkeit:

Verkaufsfertig verpacktes Produkt:

Gefriergetrocknetes Bienengift: 4 Jahre

HSA-Lösungsmittel: 3 Jahre

Nach Rekonstitution (Auflösung):

Konzentration 100 µg/ml 6 Monate

Konzentration 10 µg/ml 1 Tag

Konzentration 1 µg/ml 1 Tag

Konzentration 0,1 µg/ml 1 Tag

Konzentration < 0,1 µg/ml 1 Tag

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Sowohl vor als auch nach der Rekonstitution zwischen +2°C und +8°C (im Kühlschrank) lagern. Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchstechflaschen bestehen aus neutralem Glas (Typ I, Europäische Pharmakopoe) mit einem Gummistopfen aus Halobutyl und einer Aluminiumkappe.

Einleitungstherapie:

1 Durchstechflasche mit 550 µg gefriergetrocknetem Bienengift

1 Durchstechflasche mit 9,0 ml HSA-Lösungsmittel

Erhaltungstherapie:

3 Durchstechflaschen mit je 120 µg gefriergetrocknetem Bienengift

3 Durchstechflaschen mit je 1,8 ml HSA-Lösungsmittel

Bündelpackung mit 2 Behandlungssätzen zur Einleitungstherapie:

2 Durchstechflaschen mit je 550 µg gefriergetrocknetem Bienengift

2 Durchstechflaschen mit je 9,0 ml HSA-Lösungsmittel

Auf Anforderung: separate Packung mit HSA-Lösungsmittel zur Herstellung der Verdünnungsreihe

10 Durchstechflaschen mit je 1,8 ml HSA-Lösungsmittel

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

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

## Auflösung und Herstellung der Verdünnungsreihe

Vor Anwendung von Venomil® Biene muss das gefriergetrocknete Präparat aufgelöst werden.

Um eine gleichmäßige und vollständige Auflösung zu erreichen, wird die Flasche vorsichtig gedreht und bewegt. Schütteln mit Schaumbildung ist zu vermeiden.

Das Etikett auf der Stammlösungsflasche enthält zwei Leerspalten, in die das Datum der Auflösung und das Verfallsdatum (s. Ziff. 6.3) eingetragen werden.

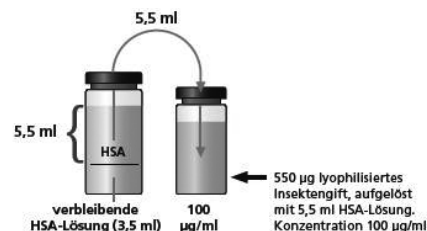
Das Verfallsdatum des gelösten Bienengiftes (Stammlösung) sowie der jeweiligen Verdünnungen darf das Verfallsdatum des gefriergetrockneten Präparates nicht überschreiten.

### Auflösung

#### Einleitungstherapie: Durchstechflasche mit 550 µg lyophilisiertem Bienengift:

Mit einer sterilen, graduerten Spritze werden **5,5 ml** HSA-Lösungsmittel aus der in der Packung enthaltenen Durchstechflasche in die Durchstechflasche mit 550 µg gefriergetrocknetem Bienengiftpräparat übertragen. Der Rest des HSA-Lösungsmittels kann als Negativkontrolle für die Testung genutzt werden.

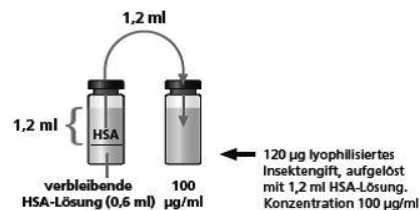
Nach Auflösung des gefriergetrockneten Präparates enthält die Durchstechflasche 5,5 ml Lösung mit der Konzentration von 100 µg Bienengift/ml.



#### Erhaltungstherapie: Durchstechflaschen mit 120 µg lyophilisiertem Bienengift:

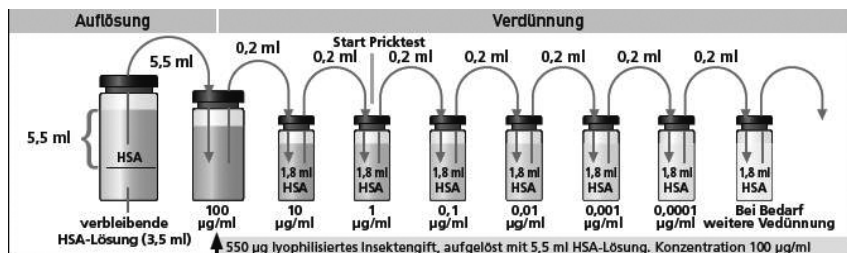
Mit einer sterilen, graduerten Spritze werden **1,2 ml** HSA-Lösungsmittel aus der in der Packung enthaltenen Flasche in die Flasche mit 120 µg gefriergetrocknetem Bienengiftpräparat übertragen.

Nach Auflösung des gefriergetrockneten Präparates enthält die Flasche 1,2 ml Lösung mit der Konzentration von 100 µg Bienengift/ml.



### Verdünnungsreihe:

Zur Hauttestung und für den Beginn der Einleitungstherapie muss eine Verdünnungsreihe angelegt werden. Auf Anforderung stehen eine Packung mit 10 Flaschen HSA-Lösungsmittel mit jeweils 1,8 ml Lösung zusammen mit einem Satz Blankoetiketten zur Verfügung.



Auf jedem Etikett sollten folgende Informationen enthalten sein:

1. die Konzentration (bei Bedarf für weitere Verdünnungen)
2. das Datum der Verdünnung
3. das Verfallsdatum der jeweiligen Verdünnung (siehe Ziff. 6.3)

Die HSA-Flaschen werden mit den beschrifteten Etiketten beklebt und in absteigender Konzentration geordnet.

Schema für Auflösung und benötigte Verdünnungsreihe:

Siehe Abbildung oben

Nach dem Ansetzen der Verdünnungsreihe, wie im Schema beschrieben, ist die Voraussetzung für eine Hauttestung nach der Methode der Endpunkttitration und für eine Einleitungstherapie geschaffen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Bencard Allergie GmbH  
Messerschmittstr. 4  
80992 München  
Telefon: (089) 36811-50

## 8. Zulassungsnummer

120a/80

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10.10.1980/10.10.2005

## 10. Stand der Information

Februar 2015

## Weitere Angaben

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt