

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reless®-Bienengift
Reless®-Wespengift

Allergengehalt: 100 Mikrogramm/ml

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- und Hauttestlösung
Im Folgenden werden Reless Bienengift und Reless Wespengift als Reless-Präparate zusammengefasst.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff

Reless- Präparate enthalten reines gefriergetrocknetes Insektengift aus Bienengift (von *Apis mellifera*) oder aus Wespengift (von *Vespula spp.*), dessen Gesamtallergenaktivität in jeder Charge überprüft wird.

Der Insektengiftgehalt wird in Mikrogramm/ml deklariert.

Tabelle 1:

	Mikrogramm Gift / Flasche	aauflösen mit	Mikrogramm Gift / ml
Erhaltungstherapie	120 Mikrogramm/Fl.	1,2 ml Albumin-Lösung	100 Mikrogramm/ml
1100 Mikrogramm	1100 Mikrogramm/Fl.	11 ml Albumin-Lösung	100 Mikrogramm/ml

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Natriumchlorid (9,0 mg/ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- und Hauttestlösung, weiße Substanz vor der Rekonstitution.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hauttestung und kausale Behandlung (Allergie-Immuntherapie / spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung) allergisch bedingter Reaktionen vom Soforttyp (Typ-I-Allergien) verursacht durch Stiche von Bienen oder Wespen, insbesondere zur stationären Schnellhyposensibilisierung bei Patienten mit einer Bienen- oder Wespenstichanaphylaxie vom Schweregrad \geq II sowie bei Patienten mit Stichreaktionen vom Schweregrad I mit Risikofaktoren in der Anamnese oder Einschränkung der Lebensqualität durch die Insektengiftallergie und Nachweis einer Sensibilisierung (Hauttest, spezifisches Serum-IgE) auf das reaktionsauslösende Gift.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Allergenpräparate sollten nur dort eingesetzt werden, wo die Voraussetzungen für eine Notfallbehandlung gegeben sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Reless-Präparate werden sowohl zur Allergie-Immuntherapie als auch zur Hauttestung eingesetzt.

Allergie-Immuntherapie

Die Allergie-Immuntherapie einer Insektengiftallergie besteht aus einer Anfangsbehandlung, in der die Dosis gesteigert wird, und einer anschließenden Fortsetzungsbehandlung.

Anfangsbehandlung

Während der Anfangsbehandlung wird die applizierte Allergenmenge schrittweise von der vorgesehenen Anfangsdosis bis zu einer Erhaltungsdosis gesteigert, die in der Regel 100 Mikrogramm Insektengift beträgt.

Die Anfangsdosis des Patienten wird vom Ergebnis der Endpunkt-Titration abgeleitet.

- Bestimmung des Endpunktes durch **Pricktestung**:
Die Anfangsdosis beträgt 0,1 ml einer 1:1000 Verdünnung der Endpunkt-Konzentration.
- Bestimmung des Endpunktes durch **Intrakutantestung**:
Die Anfangsdosis beträgt 0,1 ml einer 1:10 Verdünnung der Endpunkt-Konzentration.

Empfehlungen zur Anfangsbehandlung bei einer Anfangsdosis von 0,01 Mikrogramm/Injektion (entspricht 0,1 ml einer Lösung mit 0,1 Mikrogramm/ml) sind in den Dosierungsschemata I (Schnellhyposensibilisierung), II (Modifizierte Schnellhyposensibilisierung, Cluster-Aufdosierung) und III (Konventionelle Anfangsbehandlung) wiedergegeben.

Liegt die Anfangsdosis des Patienten hingegen unter 0,01 Mikrogramm/Injektion, so wird die Allergendosis bei jeder Injektion um das 10fache erhöht, bis eine Konzentration von 0,01 Mikrogramm/Injektion erreicht ist. Danach wird die Steigerung gemäß Schema I, II oder III fortgesetzt.

Alle Dosierungsschemata sind Empfehlungen. Wenn der Patient nach der Injektion eine Nebenwirkung hatte oder das Injektionsintervall überschritten wurde, muss die Dosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt zur Dosisreduktion). Die Dosis sollte nur dann gesteigert werden, wenn die zuletzt verabreichte Injektion gut vertragen wurde.

Schnellhyposensibilisierung, Schema I

Der Patient wird stationär aufgenommen und erhält in Abständen von 2 Stunden bis zu maximal 4 Injektionen pro Tag.

Tabelle 2: Schnellhyposensibilisierung, Schema I

Konzentration Mikrogramm /ml	Injektionsvolumen	Mikrogramm Gift / Injektion
0,1	0,1 ml	0,01*
0,1	0,2 ml	0,02
0,1	0,4 ml	0,04
0,1	0,5 ml	0,05
1	0,1 ml	0,1
1	0,2 ml	0,2
1	0,4 ml	0,4
1	0,5 ml	0,5
10	0,1 ml	1
10	0,2 ml	2
10	0,4 ml	4
10	0,5 ml	5
100	0,1 ml	10
100	0,2 ml	20
100	0,3 ml	30
100	0,4 ml	40
100	0,5 ml	50
100	0,6 ml	60
100	0,8 ml	80
100	0,9 ml	90
100	1,0 ml	100

* Bei sehr empfindlichen Patienten kann die Anfangsdosis auch geringer sein

Modifizierte Schnellhyposensibilisierung (Cluster - Aufdosierung), Schema II

Bei der Cluster - Aufdosierung werden 2-4 Einzelinjektionen an einem Tag verabreicht. Die Cluster sollten in wöchentlichem Abstand injiziert werden. Zwischen den Injektionen eines Clusters sollte eine Wartezeit von 30 Minuten eingehalten werden.

Tabelle 3: Modifizierte Schnellhyposensibilisierung (Cluster – Aufdosierung), Schema II

Woche Nr.	Tag Nr.	Konzentration Mikrogramm /ml	Injektionsvolumen	Mikrogramm Gift / Injektion
1	1	0,1	0,1 ml	0,01*
		1	0,1 ml	0,1
		1	1 ml	1,0
		10	0,3 ml	3,0
2	8	10	0,25 ml	2,5
		10	0,25 ml	2,5
3	15	10	0,5 ml	5
		10	0,5 ml	5
4	22	100	0,1 ml	10
		100	0,1 ml	10
5	29	100	0,2 ml	20
		100	0,2 ml	20
6	36	100	0,3 ml	30
		100	0,3 ml	30
7	43	100	0,5 ml	50
		100	0,5 ml	50

* Bei sehr empfindlichen Patienten kann die Anfangsdosis auch geringer sein

Konventionelle Anfangsbehandlung, Schema III

Bei der konventionellen Anfangsbehandlung erhält der Patient die Injektionen in einem Intervall von (3 bis) 7 Tagen. Um das Risiko für Nebenwirkungen zu verringern können die Dosen von 5 Mikrogramm bis 100 Mikrogramm auf zwei Injektionen mit Intervallen von 30 Minuten verteilt werden.

Tabelle 4: Konventionelle Anfangsbehandlung, Schema III

Injektions-Nr.	Konzentration Mikrogramm /ml	Injektionsvolumen	Mikrogramm Gift / Injektion**
1	0,1	0,1 ml	0,01*
2	1	0,1 ml	0,1
3	10	0,1 ml	1,0
4	10	0,5 ml	5
5	100	0,1 ml	10
6	100	0,2 ml	20
7	100	0,3 ml	30
8	100	0,4 ml	40
9	100	0,5 ml	50
10	100	0,6 ml	60
11	100	0,8 ml	80
12	100	1,0 ml	100

* Bei sehr empfindlichen Patienten kann die Anfangsdosis auch geringer sein (siehe Abschnitt 4.2).

** Um das Risiko für Nebenwirkungen zu verringern, können die Dosen von 5 Mikrogramm bis 100 Mikrogramm auf 2 Injektionen mit Intervallen von 30 Minuten verteilt werden.

Steigerung von 100 Mikrogramm auf 200 Mikrogramm, Schema IV

Bei Patienten, die nach Erreichen der Erhaltungsdosis von 100 Mikrogramm Insektengift auf einen Insektenstich allergisch reagieren, kann nach Ermessen des behandelnden Arztes die Erhaltungsdosis auf bis zu 200 Mikrogramm Insektengift erhöht werden.

Darüber hinaus kann bei Patienten mit hohem Risiko für eine schwere anaphylaktische Reaktion (schwere Reaktion auf einen Insektenstich in der Anamnese, Mastozytose, erhöhte basale Serumtryptasekonzentration u.a.) eine Aufdosierung auf 200 Mikrogramm schon zu Beginn der Therapie in Betracht gezogen werden.

Dafür wird der Patient stationär aufgenommen. Die Dosis wird innerhalb von drei Tagen auf 200 Mikrogramm erhöht. Dabei werden an den ersten zwei Tagen je drei Injektionen und am dritten Tag eine Injektion verabreicht. Zwischen den einzelnen Injektionen sollte eine Wartezeit von 30 Minuten eingehalten werden.

Eine Dosis von mehr als 100.000 Mikrogramm muss auf zwei Injektionen aufgeteilt werden, da die Injektionsmenge von 1 ml (entsprechend 100.000 Mikrogramm) nicht überschritten werden darf. Diese Injektionen sollten jeweils eine in den linken und eine in den rechten Arm subkutan verabreicht werden.

Befindet sich der Patient in der Erhaltungstherapie mit dem entsprechenden ALK-depot SQ Insektengiftpräparat, so kann diese Erhaltungsdosis (max. 100.000 SQ entsprechend 100 Mikrogramm Insektengift) beibehalten und die Dosissteigerung mit Reless durchgeführt werden (siehe Schema IV). Soll die Therapie von einem ALK-depot SQ Insektengiftpräparat vollständig auf Reless umgestellt werden, so muss eine Neuaufdosierung mit Reless gemäß einem Schema für die Anfangsbehandlung erfolgen.

Tabelle 5: Steigerung von 100 Mikrogramm auf 200 Mikrogramm*

Injektions-Nr.	Tag	Konzentration Mikrogramm /ml	Injektionsvolumen**	Dosis Mikrogramm
1	1	100	1,0 ml***	100
2	1	100	0,2 ml	20
3	1	100	0,3 ml	30
4	2	100	1,0 ml *** + 0,5 ml	150
5	2	100	0,2 ml	20
6	2	100	0,3 ml	30
7	3	100	1,0 ml *** + 1,0 ml	200

* Schema nach Przybilla et al.; Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie, Allergo J 2011; 20: 318 - 339

** Injektionsvolumina von mehr als 1,0 ml müssen auf zwei Injektionen aufgeteilt werden. Diese sollten jeweils eine in den linken und eine in den rechten Arm subkutan verabreicht werden.

*** Wurde der Patient bisher mit einem ALK-depot SQ Insektengiftpräparat behandelt, erfolgt die erste Injektion des Tages mit 100.000 SQ-E (entspricht 100 Mikrogramm Insektengift) des ALK-depot SQ Insektengiftpräparates und die weiteren Injektionen mit Reless. Wurde der Patient bisher mit Reless behandelt, können alle Injektionen weiter mit Reless erfolgen. Soll die Therapie von einem ALK-depot SQ Insektengiftpräparat vollständig auf Reless umgestellt werden, so muss eine Neuaufdosierung mit Reless gemäß einem Schema für die Anfangsbehandlung erfolgen.

Fortsetzungsbehandlung

Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis ist 100 Mikrogramm Insektengift (entspricht 1 ml der Stammlösung). Die Dosis, die vom Patienten ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen wird, kann aber geringer sein (individuelle Erhaltungsdosis). Bei Insektengiftpräparaten ist ein ausreichender therapeutischer Effekt fraglich, wenn die individuelle Erhaltungsdosis deutlich unter der empfohlenen Erhaltungsdosis liegt.

Werden bei einem Patienten nach Erreichen der empfohlenen Erhaltungsdosis allergische Reaktionen auf einen Insektenstich beobachtet, kann die Erhaltungsdosis nach Ermessen des Arztes bis auf 200 Mikrogramm gesteigert werden. Auch bei Patienten mit Risikofaktoren für schwere anaphylaktische Reaktionen kann eine Erhaltungsdosis von 200 Mikrogramm in Erwägung gezogen werden.

Bei Therapieumstellung von Reless-Präparaten auf das entsprechende ALK-depot SQ -

Insektengiftpräparat:

Nach Abschluss einer Anfangsbehandlung mit Reless-Insektengift (aber auch zu jedem anderen Zeitpunkt) ist der Übergang auf das entsprechende ALK-depot SQ - Insektengiftpräparat möglich. Die Konzentration von 100 Mikrogramm/ml Reless-Insektengift entspricht 100.000 SQ-E/ml bei den ALK-depot SQ-Insektengiftpräparaten. Das vorgesehene Injektionsintervall der Reless-Präparate darf dabei nicht überschritten werden. Weitere Informationen siehe Gebrauchs- bzw. Fachinformation der ALK-depot SQ-Insektengiftpräparate.

Injektionsintervall

Nach Abschluss der Anfangsbehandlung und Erreichen der Erhaltungsdosis sollte das Injektionsintervall jeweils um eine Woche verlängert werden, bis ein 4 Wochen-Intervall erreicht ist (Umstellung auf ALK-depot SQ-Insektengiftpräparate siehe oben).

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Reless-Präparaten sollte ganzjährig über mindestens 3, besser 5 Jahre erfolgen, bei Vorliegen besonderer Risikofaktoren auch länger. In einzelnen Fällen (z.B. bei Mastozytose-Patienten oder Patienten mit einem erhöhten basalen Serumtryptasespiegel) kann auch eine lebenslange Therapie erforderlich sein.

Intervallüberschreitung

Wenn das empfohlene Zeitintervall zwischen zwei Injektionsterminen überschritten wurde, sollte die Dosierung anhand der Empfehlungen in Tabelle 6 und 7 angepasst werden.

Nach einer Dosisreduktion wird wiederum bis zur Erhaltungsdosis gesteigert. Die Steigerung erfolgt mit Injektionsintervallen von (3 bis) 7 Tagen und entspricht dem Schema für die konventionelle Anfangsbehandlung (ggf. mit Zwischenschritten).

Bei Intervallüberschreitung in der konventionellen Anfangsbehandlung

Tabelle 6:

Wochen zwischen den Injektionen	Dosierung
mehr als 1 bis zu 2 Wochen	Wiederholung der letzten Dosis
mehr als 2 bis zu 3 Wochen	Reduktion auf 1/2 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 3 bis zu 4 Wochen	Reduktion auf 1/10 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 4 Wochen	Neubeginn der Therapie (mit der individuellen Anfangsdosis)

Bei Intervallüberschreitung in der Fortsetzungsbehandlung

Tabelle 7:

Wochen zwischen den Injektionen	Dosierung
mehr als 4 bis zu 6 Wochen	Reduktion auf 3/4 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 6 bis zu 8 Wochen	Reduktion auf 1/2 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 8 bis zu 10 Wochen	Reduktion auf 1/4 der zuletzt verabreichten Dosis
mehr als 10 Wochen	Neubeginn der Therapie (mit der individuellen Anfangsdosis)

Dosisreduktion bei Nebenwirkungen

Dosierungsempfehlungen beim Auftreten von Lokalreaktionen

Wenn Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, sollte die Dosis abhängig von der Größe der Reaktion anhand der Empfehlungen in Tabelle 8 angepasst werden.

Tabelle 8:

Lokalreaktionen		Weiteres Vorgehen
• Juckreiz • 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 - 12 cm Erwachsene 12 – 20 cm	Dosisreduktion um 1 Schritt im Dosierungsschema
	Kinder 12 - 17 cm Erwachsene > 20 cm	Dosisreduktion um 2 Schritte im Dosierungsschema
	Kinder > 17 cm	Dosisreduktion um 3 Schritte im Dosierungsschema

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 (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 11 für die Einteilung der Schweregrade):

Schweregrad 1 oder 2: Je nach Ausprägung der Reaktion Dosisreduktion um 1 - 5 Schritte im Dosierungsschema, langsamere Dosissteigerung durch Einlegen von Zwischenschritten.

Schweregrad 3 oder 4: Eignung des Patienten für eine Allergie-Immuntherapie generell überprüfen. Im Falle einer Weiterbehandlung sicherheitshalber wieder mit Flasche 1 beginnen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche wird dieselbe Dosierung wie für Erwachsene empfohlen.

Hauttestung

Der Pricktest wird üblicherweise mit Konzentrationen von 0,01 Mikrogramm/ml bis 100 Mikrogramm/ml durchgeführt. Dabei wird je ein Tropfen der Testlösungen auf die Haut getropft und die Haut mit einer standardisierten Lanzette angestochen.

Der Intrakutantest wird üblicherweise mit Konzentrationen von 0,0001 Mikrogramm/ml bis 1 Mikrogramm/ml durchgeführt. Zur Testung werden 0,02 - 0,05 ml der Lösung streng intrakutan injiziert.

Dauer der Anwendung

Ein Pricktest wird üblicherweise einmal pro Patient durchgeführt, bei Bedarf kann der Test wiederholt werden. Dasselbe gilt für den Intrakutantest.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche wird dieselbe Dosierung wie für Erwachsene empfohlen. Bei Kindern im Vorschulalter wird eine zusätzliche Intrakutantestung nach einem negativem Pricktest nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zur Rekonstitution von Reless-Präparaten und Verdünnung der Stammlösung siehe Abschnitt 6.6. Nach Rekonstitution liegen Reless-Präparate als klare Lösung vor.

Allergie-Immuntherapie

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

Bei Patienten, die auf Bienen- und Wespengift allergisch sind, sollte die Therapie zunächst nur mit einem der Allergene begonnen werden. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis kann dann die Anfangsbehandlung mit dem zweiten Allergen erfolgen. In der Erhaltungstherapie sollte ein Abstand von mindestens 2 Tagen zwischen den verschiedenen Insektengift-Injektionen liegen (siehe Abschnitt 4.5).

Da vor jeder Injektion eine Zwischenanamnese und im Notfall ein sofortiges ärztliches Handeln erforderlich ist, müssen die Injektionen vom Arzt verabreicht werden!

Die Injektion erfolgt streng subkutan. Zur Vermeidung schwerer allergischer Allgemeinreaktionen **muss eine intravasale Injektion sorgfältig vermieden werden**. Aspirieren!

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

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels:

1. Überprüfen Sie, ob das vorgesehene Injektionsintervall eingehalten wurde, und befragen Sie den Patienten zu seinem Allgemeinzustand, der Einnahme von Medikamenten, zwischenzeitlichen Feldstichen und der Verträglichkeit der vorangegangenen Injektion, um Gegenanzeigen auszuschließen und die zu verabreichende Dosis ggf. individuell anzupassen.
2. Notieren Sie das Injektionsdatum und die zu verabreichende Dosis in der Patientendokumentation.
3. Entnehmen Sie die entsprechende Durchstechflasche. Überprüfen Sie Patientendaten, Allergenzusammensetzung, Konzentration und Verfalldatum der Flasche bzw. stellen Sie eine entsprechende Verdünnung frisch her (siehe Abschnitt 6.6).
4. Schwenken Sie die Flasche, um den Inhalt gleichmäßig zu durchmischen. Vermeiden Sie dabei Schaumbildung und verwenden Sie das Präparat nicht, wenn es gefroren bzw. wieder aufgetaut ist.
5. Desinfizieren Sie den Verschlussstopfen mit einem Alkohol-Tupfer und entnehmen Sie das entsprechende Volumen mit einer sterilen 1ml-Einmalspritze.
6. Heben Sie nach Reinigung und Desinfektion der Injektionsstelle eine Hautfalte eine Handbreit oberhalb des Ellenbogens ab, aspirieren Sie und injizieren dann langsam streng subkutan.
7. **Überwachen Sie den Patienten nach der Injektion mindestens 30 Minuten!** 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.
8. Klären Sie den Patienten darüber auf, dass er sich während der Beobachtungszeit oder bei später auftretenden Anzeichen einer Nebenwirkung sofort mit dem behandelnden Arzt oder

dessen Vertretung in Verbindung setzt. Geben Sie dem Patienten ggf. Medikamente zur Behandlung von Spätreaktionen mit.

Hauttestung

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

- Achtung: Bis zu zwei Wochen nach einem Stichereignis kann ein Hauttest falsch-negativ ausfallen!
- Bei extrem sensibilisierten Patienten und/oder unbekanntem Pricktest-Ergebnis sollte die Testreihe mit geringeren Konzentrationen als üblicherweise begonnen werden (siehe Dosierung Hauttestung). Wird bei dieser Konzentration eine deutliche Reaktion beobachtet, muss der Endpunkt mit niedrigeren Konzentrationen bestimmt werden.
- In der ersten Woche und ein zweites Mal etwa vier bis sechs Wochen nach dem Stich vorgenommene Hauttests erfassen eine Sensibilisierung zuverlässiger als eine einmalige Untersuchung.
- Es wird empfohlen, den Pricktest mit einer speziellen Lanzette mit 1 mm Spitzenlänge auszuführen („Puncture-Test“). Die Nadel wird mit leichtem Druck durch die Testlösung hindurch kurz senkrecht in die Haut gedrückt.
- Beim Prick- und Intrakutantest muss für jedes einzelne Allergen eine neue Lanzette bzw. eine neue Spritze und Kanüle verwendet werden.

Durchführung der Pricktestung

Der Pricktest kann als Endpunkt-Titration zur Ermittlung der individuellen Anfangskonzentration für die Allergie-Immuntherapie herangezogen werden. Die Testung wird üblicherweise mit der Konzentration 0,01 Mikrogramm /ml Reless-Insektengift begonnen. Ist die Testreaktion negativ oder fraglich positiv, wird jeweils nach 15 - 30 Minuten mit der nächsthöheren Konzentration (0,1; 1 Mikrogramm/ml usw.) getestet. Die maximale Konzentration ist hierbei 100 Mikrogramm/ml. Die niedrigste Konzentration, die eine Quaddel von annähernd 3 mm Durchmesser erzeugt, ist der Endpunkt der Titration.

Die Haut muss sauber und trocken sein und sollte mit Alkohol desinfiziert werden. Bei gelagertem Unterarm werden jeweils 1 Tropfen der Allergenpräparate und zuletzt die Negativ-Kontrolle (Albuminlösung) und die Positiv-Kontrolle (10 mg/ml Histamindihydrochloridlösung) aufgetragen. Ein Mindestabstand von 2 cm ist einzuhalten, um eine Überlappung der Erytheme zu vermeiden. Kommt der Tropfaufsatz während des Auftragens der Testlösungen in Kontakt mit der Haut, sollte das Präparat nicht weiter verwendet werden.

Die obere Hautschicht wird durch die aufgebrachte Testlösung hindurch mit einer standardisierten Lanzette senkrecht durch leichten, konstanten Druck über etwa 1 Sekunde angestochen. Stechen Sie zuletzt die Tropfen der Negativ- und Positiv-Kontrolle an.

Die überschüssige Testlösung wird üblicherweise nach 5 - 10 Minuten mit einem Tupfer entfernt, wobei eine Kontamination innerhalb der Allergene vermieden werden muss.

Durchführung des Intrakutantests

Der Intrakutantest ist um das 100- bis 1000-fache sensitiver als der Pricktest und wird als Endpunkt-Titration durchgeführt. Diese kann zur Ermittlung der individuellen Anfangskonzentration für die Allergie-Immuntherapie verwendet werden. Es wird empfohlen vor einer Intrakutantestung mit Insektengiftextrakten einen Pricktest durchzuführen. Bei unklarem oder negativem Pricktest-Ergebnis und dennoch hinweisender Anamnese erfolgt die Intrakutantestung mit einer Ausgangskonzentration von 0,0001 Mikrogramm/ml Reless-Insektengift.

Wird bei 0,0001 Mikrogramm/ml keine Reaktion beobachtet, wird die Testung mit steigenden Konzentrationen in Abständen von 20 Minuten fortgesetzt (0,001; 0,01 Mikrogramm/ml usw.). Die maximale Konzentration ist hierbei 1 Mikrogramm/ml. Höhere Konzentrationen können

unspezifische Reaktionen auslösen. Die niedrigste Konzentration, die eine Quaddel von annähernd 5 mm Durchmesser erzeugt, ist der Endpunkt der Titration.

Die Haut muss sauber und trocken sein und sollte mit Alkohol desinfiziert werden. Injektionsort ist das obere Korium (Lederhaut). Der Test wird im Allgemeinen an der Beugeseite der Unterarme durchgeführt. Dabei ist von Handgelenken oder Ellenbeugen ein Mindestabstand von 3 cm einzuhalten. Ersatzweise kann an der Haut des oberen Rückens getestet werden. Die Teststellen sollten mehr als 6 cm voneinander entfernt sein, um eine Überlappung von Erythemen zu vermeiden. Zur Testung werden 0,02 - 0,05 ml der Lösung streng intrakutan injiziert. Als Negativ-Kontrolle wird Albuminlösung und als Positiv-Kontrolle 0,1 mg/ml Histamindihydrochloridlösung verwendet.

Auswertung der Hauttestung

Das Ergebnis wird nach 15 Minuten abgelesen. Eine positive Reaktion zeigt sich als helle Quaddel (Ödem) mit einem gerötetem Hof (Erythem). Als positiv (+) gilt eine Testreaktion ab einem Quaddeldurchmesser ≥ 3 mm für den Pricktest bzw. ≥ 5 mm für den Intrakutantest. Zusätzlich kann das Ausmaß der Quaddelreaktion klinisch semiquantitativ beurteilt und dokumentiert werden. Für die Auswertung des Pricktests wird die Größe der Quaddel, die die Allergentestlösung hervorgerufen hat, mit der der Positivkontrolle und der der Negativkontrolle verglichen.

Auswertung des Prick-Tests

Größer als Positivkontrolle	++++
Gleich groß	+++
Kleiner	++
Deutlich kleiner	+
Keine Reaktion	0

Auswertung des Intrakutantests

Für die Auswertung des Intrakutantests wird die Größe der Quaddel, die die Allergentestlösung hervorgerufen hat, im Vergleich zur mittleren Quaddelgröße beurteilt.

Tabelle 9:

Beurteilung	Mittlere Quaddelgröße (mm \emptyset)
\emptyset	0
(+)	< 5
+	$\geq 5 - < 8$
++	$\geq 8 - < 11$
+++	$\geq 11 - < 15$
+++	≥ 15

\emptyset , negativ; (+), fraglich positiv; +, einfach positiv; ++, zweifach positiv; +++ dreifach positiv; ++++ vierfach positiv.

Sollte die Negativ-Kontrolle eine Reaktion zeigen, kann der Hauttest aufgrund erhöhter Hautreagibilität nicht abschließend bewertet werden. Dieses muss bei der Auswertung der Hautreaktion berücksichtigt werden, zum Teil ist eine Auswertung aufgrund der unspezifischen Reaktion nicht möglich. Idealerweise sollte der Test zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden.

Ein positiver Pricktest bzw. Intrakutantest ist nicht mit einer Allergie gleichzusetzen, da auch subklinische Sensibilisierungen ohne klinische Symptome häufig auftreten. Das Testergebnis ist nur im Zusammenhang mit der allergologischen Anamnese und den klinischen Beschwerden des Patienten zu beurteilen.

4.3 Gegenanzeigen

Allergie-Immuntherapie

Reless-Präparate sind kontraindiziert bei Patienten mit

- akuten Erkrankungen, die den Allgemeinzustand beeinträchtigen, z.B. fiebrige Infekte.
- unzureichend behandeltem Asthma bronchiale oder Asthma bronchiale mit einer trotz adäquater medikamentöser Behandlung dauerhaft eingeschränkten Lungenfunktion unter 70% FEV1 vom Sollwert.
- irreversibler Schädigung der Atemwege, z.B. Lungenblähung (Emphysem), Erweiterung der Bronchialläste (Bronchiektasen).
-
- schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die eine Anwendung von Adrenalin ausschließen.
- Autoimmunerkrankungen.
- Immundefektkrankheiten.
- schweren chronisch-entzündlichen Erkrankungen.
- malignen Tumorerkrankungen.
- medikamentöser Behandlung mit Betablockern (auch Augentropfen) oder ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).
- einer immunsuppressiven Behandlung (siehe Abschnitt 4.5).
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hauttestung

Reless-Präparate sind kontraindiziert bei Patienten mit

- akuten Erkrankungen, die den Allgemeinzustand beeinträchtigen, z.B. fiebrige Infekte.
- Infektionen der Haut (Keimverschleppung!).
- akuten oder chronischen Ekzemen am Testort, z.B. atopisches Ekzem.
- generalisierter Urtikaria oder Dermographismus (verminderte Aussagekraft des Hauttests).
- entzündlichen oder degenerativen Hautveränderungen (z.B. Ichthyosis, Sklerodermie).
-
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Wie bei allen Allergenpräparaten können auch nach Anwendung von Reless-Präparaten anaphylaktische Reaktionen auftreten. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Anaphylaxie (beispielsweise Imker oder Patienten mit schwerer Stichreaktion in der Anamnese, erhöhter basaler Serumtryptasekonzentration, Mastozytose u.a.) sollten die Hauttestung und die Anfangsbehandlung der Allergie- Immuntherapie (durch stationäre Schnellhyposensibilisierung als Methode der ersten Wahl) unter besonderen Sicherheitsvorkehrungen mit verlängerter Nachbeobachtung durchgeführt werden.

Die Albumin-Lösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“.

Allergie-Immuntherapie

Allergenpräparate zur subkutanen Anwendung sollten nur dort eingesetzt werden, wo die Voraussetzungen für eine Notfallbehandlung gegeben sind. Hierzu zählen ausreichende ärztliche Erfahrung, geschultes Assistenzpersonal sowie die notwendige apparative und medikamentöse Ausstattung (z.B. Adrenalin, Betasympathomimetika, Kortikosteroide, Antihistaminika, Volumenersatz, Sauerstoff). Maßnahmen zur sofortigen Behandlung einer schwerwiegenden Reaktion sollten grundsätzlich vorbereitet und die notwendigen Medikamente bereitgestellt sein.

Asthma-Patienten sollten gemäß Stufenschema der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma behandelt und regelmäßig vom Hausarzt oder Pneumologen überwacht werden. Zusätzlich sollte vor und 30 Minuten nach der Injektion eine orientierende Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden

(z.B. Peak flow-Messung). Ist die Lungenfunktion bereits vor der Injektion deutlich erniedrigt, sollte der Injektionstermin verschoben werden. Ist die Lungenfunktion nach der Injektion erniedrigt, muss der Patient länger überwacht und ggf. medikamentös versorgt werden.

Bei Infekten und akuten Entzündungen der Atemwege darf die Behandlung erst nach Abklingen der Beschwerden begonnen bzw. weitergeführt werden. Bei Überschreitung des Injektionsintervalls ist die Dosis entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung bei Immuntherapie).

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

Bei Patienten mit Mastozytose kann die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Insektengiftallergikern geringer sein. Bei diesen Patienten kann eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 200 Mikrogramm schon zu Beginn der Therapie in Betracht gezogen werden, siehe Abschnitt 4.2 „Steigerung von 100 Mikrogramm auf 200 Mikrogramm“.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva und/oder Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

In der Schwangerschaft muss eine Therapie sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann durch eine starke Belastung des Kreislaufs gefördert werden. Daher sind am Injektionstag besondere körperliche Anstrengungen, Saunabesuche und heißes Duschen sowie schwere Mahlzeiten und Alkohol zu vermeiden.

Hauttestung

Ohne Anamnese einer systemischen Soforttypreaktion sollten allergologische Tests nicht vorgenommen werden. Denn positive Testbefunde sind aufgrund der hohen Sensibilisierungsrate in der Bevölkerung häufig und können zu erheblicher Verunsicherung führen, wenn die Indikation zur Allergie-Immuntherapie nicht besteht (siehe Abschnitt 4.2 Auswertung der Hauttestung). Das Risiko schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei einer Hauttestung ist sehr gering. Dennoch sollte eine Hauttestung nur dort durchgeführt werden, wo die Voraussetzungen für eine Notfallbehandlung gegeben sind. Hierzu zählen ausreichende ärztliche Erfahrung, geschultes Assistenzpersonal sowie die notwendige apparative und medikamentöse Ausstattung (z.B. Adrenalin, Betasympathomimetika, Kortikosteroide, Antihistaminika, Volumenersatz, Sauerstoff).

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit unzureichend behandeltem oder schwerem Asthma bronchiale, schweren anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese, schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder unter Behandlung mit ACE-Hemmern. Bei Patienten, die mit Betablockern (auch Augentropfen) behandelt werden, können systemische allergische Reaktionen schwerer verlaufen und schlechter auf eine Therapie mit Adrenalin ansprechen. Asthma-Patienten sollten gemäß Stufenschema der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma behandelt und regelmäßig vom Hausarzt oder Pneumologen überwacht werden.

Hauttestungen sollten an Patienten, die Betablocker (auch Augentropfen) einnehmen oder schwangeren Patientinnen nur durchgeführt werden, wenn vom Testresultat eine wichtige therapeutische Entscheidung abhängt und eine systemische anaphylaktische Reaktion aufgrund der Gesamtumstände mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu erwarten ist.

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung von Kindern unter 5 Jahren sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Für Kinder ab 5 Jahren gibt es wenige Daten zur klinischen Wirksamkeit. Daten zur Sicherheit lassen jedoch kein größeres Risiko im Vergleich zu Erwachsenen erkennen.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten sollte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Begleiterkrankung (z.B. Herz-Kreislauf- oder Atemwegserkrankungen) oder von Risikofaktoren für schwere anaphylaktische Reaktionen (erhöhte Serumtryptase) beachtet werden. Dies kann zu Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3) und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5) führen und/oder Dosisanpassungen (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Behandlung einer Bienen - und Wespengiftallergie: Reless - Bienengift und Reless - Wespengift dürfen keinesfalls miteinander gemischt werden! Es ist ein gesondertes Therapieschema anzuwenden.

Allergie-Immuntherapie

Bei einer gleichzeitig durchgeführten Allergie-Immuntherapie mit anderen Allergenen kann die Verträglichkeit der Therapie mit Reless-Präparaten beeinflusst werden.

Eine gleichzeitige Einnahme von symptomatisch wirksamen Antiallergika (z.B. Antihistaminika, Glukokortikoiden, Mastzellstabilisatoren) oder Medikamenten mit begleitender Antihistaminwirkung kann die Toleranzgrenze des Patienten beeinflussen. Beim Absetzen dieser Medikamente kann deshalb eine Dosisreduktion der Reless-Präparate erforderlich sein.

Schwere systemische allergische Reaktionen können die Behandlung mit Adrenalin erforderlich machen. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, schlechter sein. Dies ist vor dem Beginn einer Allergie-Immuntherapie zu berücksichtigen.

Patienten, die mit Reless-Präparaten behandelt werden und gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen, können ein erhöhtes Risiko für schwerere anaphylaktische Reaktionen haben. Daher sollte eine gleichzeitige Behandlung sorgfältig unter Berücksichtigung des Nutzens der Allergie-Immuntherapie für den einzelnen Patienten abgewägt werden.

Eine Allergie-Immuntherapie sollte nicht gleichzeitig mit einer Behandlung mit Immunsuppressiva durchgeführt werden.

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.

Vor und nach einer **Schutzimpfung** sollte - so weit möglich - der Abstand zur Reless-Injektion mindestens eine Woche betragen, je nach Reaktion auch länger. Bei Überschreitung des Injektionsintervalls ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Hauttestung

Antiallergika oder Medikamente mit begleitender Antihistaminwirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva) können die Sofortreaktion unterdrücken und zu einem falsch-negativen Testergebnis führen.

Es gelten die folgenden Empfehlungen:

- Die Behandlung mit relativ kurz wirksamen Antihistaminika sollte mindestens 3 Tage, die Behandlung mit länger wirksamen Antihistaminika etwa 1 Woche vor der Testung abgesetzt werden.
- Durch die lokale Anwendung hochwirksamer Glukokortikoide im Testareal wird die Reaktion im Hauttest abhängig von der Wirkstärke des Präparates bis zu 3 Wochen unterdrückt.
- Systemisch angewandte Glukokortikoide in niedriger Dosierung (<10 mg Prednisolon-Äquivalente pro Tag) müssen vor der Hauttestung nicht abgesetzt werden. Die Langzeitanwendung höherer Dosen kann die Hauttestreaktion bis zu 3 Wochen nach Absetzen beeinflussen. Bei Kurzzeitanwendung mit Dosen von bis zu 50 mg Prednisolon-Äquivalenten pro Tag sollte die Hauttestung frühestens 3 Tage nach Absetzen erfolgen, bei höheren Dosen frühestens 1 Woche nach Absetzen.

Bitte erfragen Sie genauere Angaben beim jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer.

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern und/oder Betablocker (auch Augentropfen) behandelt werden, können schwere systemische allergische Reaktionen auftreten, siehe Abschnitt 4.4.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt für die Anwendung von Reless-Präparaten keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität.

Schwangerschaft

Therapie:

Während der Schwangerschaft sollte eine Behandlung mit Reless-Präparaten nicht begonnen werden. Ist die Erhaltungsdosis aber bereits erreicht und wird diese gut vertragen, kann die Allergie-Immuntherapie unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung weitergeführt werden.

Hauttestung:

Hauttestungen sollten an schwangeren Patientinnen nur durchgeführt werden, wenn vom Testresultat eine wichtige therapeutische Entscheidung abhängt und eine systemische anaphylaktische Reaktion aufgrund der Gesamtumstände mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu erwarten ist.

Stillzeit

Während der Stillzeit ist die Anwendung von Reless-Präparaten möglich.

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

Die Therapie und Hauttestung mit Reless-Präparaten haben keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In seltenen Fällen kann nach einer Reless-Injektion leichte Müdigkeit auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel können Reless-Präparate Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nach der Injektion können lokale oder systemische allergische Reaktionen

auftreten. Diese können im Schweregrad von einer lokalen Rötung bis zum anaphylaktischen Schock reichen.

Schwerwiegende allergische Reaktionen treten in der Regel innerhalb von 30 Minuten nach Injektion auf. Es ist deshalb unbedingt erforderlich, den Patienten nach der Injektion mindestens 30 Minuten ärztlich zu überwachen! Schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Reaktionen bedürfen einer schnellen und effektiven Notfallbehandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung allergischer Reaktionen richtet sich nach den aktuellen medizinischen Richtlinien.

Das Risiko für systemische Reaktionen ist während der Anfangsbehandlung höher als in der Erhaltungstherapie. Das Risiko ist außerdem erhöht bei Patienten mit Mastozytose oder erhöhter basaler Serumtryptasekonzentration sowie bei der Behandlung mit Bienengift im Vergleich zu Wespengift.

Allergische Reaktionen vom verzögerten Typ können noch Stunden nach der Injektion auftreten. Der Patient soll den behandelnden Arzt vor der nächsten Injektion über beobachtete verzögerte Lokalreaktionen informieren. Bei Allgemeinreaktionen sowie hier nicht aufgeführten Nebenwirkungen soll der Patient umgehend seinen Arzt oder dessen Vertretung benachrichtigen.

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

Mögliche Symptome allergischer Reaktionen

Die Symptome können Schweregrad-übergreifend einzeln oder in Kombination, gleichzeitig oder nacheinander auftreten. Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen, keines der Symptome ist obligat.

Tabelle 10:

Allgemeinreaktionen*
<p>Grad 1 Leichte Allgemeinreaktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Juckreiz, insbesondere an Handtellern und Fußsohlen • Hautrötung (Flush) • Hautausschlag, z.B. Urtikaria • Schwellungen tieferer Gewebe der Haut und/oder der Schleimhäute (Angioödem) • Leichte Schleimhautreaktionen an Nase oder Augen, z. B. Niesreiz, Augenjucken • Subjektive Symptome, z. B. Unwohlsein, Kopfschmerz, Unruhe, Angstgefühl, Schwindel, Missempfindungen
<p>Grad 2 Ausgeprägte Allgemeinreaktion</p> <p>Zusätzlich zu Symptomen aus Grad 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgeprägte Schleimhautreaktionen, z. B. Schnupfen (Rhinitis), Bindehautentzündung (Konjunktivitis), Husten, Heiserkeit, Engegefühl im Hals • Asthmatische Reaktionen, z. B. Atemnot, Giemen • Herz-Kreislauf-Reaktionen, z. B. Blutdruckabfall, Blässe, Pulsveränderung, Herzrhythmusstörungen • Übelkeit, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Stuhl- bzw. Harndrang • Gebärmutterkrämpfe • Beschwerden im Brustraum, Schüttelfrost, Fremdkörpergefühl im Hals
<p>Grad 3 Schwere Allgemeinreaktion</p> <p>Zusätzlich zu Symptomen aus Grad 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere asthmatische Reaktionen, z. B. bedrohliche Atemnot, Bronchospasmus, bläuliche Verfärbung der Haut oder Schleimhäute (Zyanose) • Kehlkopfschwellung • Starker Blutdruckabfall (Schock) • Bewusstseinstäubung oder -verlust • Erbrechen, Durchfall, Stuhl- bzw. Harnabgang

Grad 4**Vitales Organversagen**

Zusätzlich zu Symptomen aus Grad 1, 2 oder 3:

- Atemstillstand, Kreislaufstillstand

* Stadieneinteilung nach Ring *et al*: Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie, Allergo J Int 2014; 23: 96 - 112

Andere Reaktionen

Am Injektionsort können Schmerzen, Hämatome und Verfärbungen auftreten.

Ein atopisches Ekzem kann unter der Behandlung aktiviert bzw. verstärkt werden.

Im Zusammenhang mit der Immuntherapie wurden Fälle von Gelenkschwellungen und -schmerzen sowie Rückenschmerzen beobachtet.

Reaktionen auf Hauttestungen

Eine Lokalreaktion (Quaddel, Erythem, Juckreiz) ist als positive Testreaktion auf die Hauttestung zu bewerten.

Überschießende Reaktionen mit stetig größer werdenden Quaddeln, evtl. mit Pseudopodienbildung, sind in den ersten 15 - 20 Minuten nach Applikation möglich. In einigen Fällen treten noch Stunden nach Allergenapplikation Spätphasenreaktionen in Form einer diffusen Schwellung auf. In diesen Fällen ist eine lokale oder systemische Behandlung mit Antiallergika angezeigt.

In seltenen Fällen können sich nach der Testung allergische Allgemeinreaktionen wie Rhinitis, Konjunktivitis, Urtikaria oder Asthma entwickeln. Schwerere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock sind möglich, aber extrem selten. Dennoch muss jeder Arzt, der eine Hauttestung durchführt, mit den therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung allergischer Nebenwirkungen vertraut sein. Eine entsprechende Notfallausrüstung einschließlich Schockapotheke muss griffbereit sein!

Bei Allgemeinreaktionen sowie hier nicht aufgeführten Nebenwirkungen soll der Patient umgehend seinen Arzt oder dessen Vertretung benachrichtigen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 -59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu überschießenden allergischen Reaktionen führen (siehe Abschnitt 4.8). Eine entsprechende Notfallausrüstung einschließlich Schockapotheke muss griffbereit sein!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergene
ATC-Code: V01AA07

Reless-Präparate sind qualitativ und quantitativ definierte Allergenpräparate zur subkutanen Injektion und zur Hauttestung mittels Prick- oder Intrakutantest.

Die Allergie-Immuntherapie wirkt über die Verabreichung steigender Mengen der Allergie-auslösenden Stoffe (Allergene) mit dem Ziel, die Immunreaktion zu normalisieren.

Folgende immunologische Veränderungen durch die Therapie mit ALK-Präparaten wurden nachgewiesen: Durch eine Änderung des Zytokinprofils wird die Wanderung von T-Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten zu den Zielorganen eingeschränkt. Das Verhältnis zwischen TH2- und TH1-Zytokinen wird zu Gunsten der TH1-Zytokine verschoben. Des Weiteren steigt die Syntheserate von IL-10, das unter anderem eine Anergie von T-Lymphozyten bewirkt. Auf Grund der geringeren Anzahl rezirkulierender basophiler Granulozyten im peripheren Blut wird außerdem die Freisetzung von Histamin reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Allergene in den Reless-Präparaten bestehen hauptsächlich aus Polypeptiden und Proteinen. Es wird davon ausgegangen, dass die Allergene aus den Reless-Präparaten nicht in nennenswerten Mengen in das Gefäßsystem aufgenommen werden. Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albuminlösung vom Menschen
Mannitol

Albumin-Lösung enthält
Albuminlösung vom Menschen
Natriumchlorid
Phenol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von Reless-Präparaten beträgt 5 Jahre.
Die Haltbarkeit der Albumin-Lösung beträgt 3 Jahre.

Alle Verdünnungen sind 24 Stunden ab Herstellung haltbar.
Das Datum der Auflösung des Lyophilisats und das sich daraus ableitende Verfalldatum sollte sofort auf dem Flaschenetikett vermerkt werden. Die Haltbarkeit der Stammlösung (100 Mikrogramm/ml) beträgt 6 Monate nach Auflösung, höchstens jedoch entsprechend der Haltbarkeit des Lyophilisates bzw. der Albumin-Lösung. Bitte die unterschiedlichen Verfalldaten beachten!

Reless-Präparate nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwenden! Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank bei +2°C bis +8°C aufbewahren.
Nicht einfrieren!
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchstechflaschen bestehen aus Typ I-Glas und sind mit einem latexfreien Kunststoffstopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen.
Die Flaschen enthalten nach Auflösung 1,2 ml (Erhaltungstherapie) bzw. 11 ml (1100 Mikrogramm) Injektionslösung zur subkutanen Injektion, Intrakutantestung und Pricktestung.

Tabelle 11:

Packungsgrößen	
Reless-Bienengift / -Wespengift Erhaltungstherapie 4 x 120 µg	4 Flaschen mit 120 Mikrogramm Lyophilisat 4 Flaschen Albumin-Lösung zu 5 ml
Reless-Bienengift / -Wespengift Erhaltungstherapie 1 x 120 µg	1 Flasche mit 120 Mikrogramm Lyophilisat 9 Flaschen Albumin-Lösung zu 5 ml
Reless-Bienengift / -Wespengift Reless 1100 Mikrogramm + diluent	1 Flasche mit 1100 Mikrogramm Lyophilisat 1 Flasche Albumin-Lösung zu 11 ml 6 Flaschen Albumin-Lösung zu 5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Rekonstitution liegen Reless-Präparate als klare Lösung vor.

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

Auflösung des Lyophilisats (Herstellung der Stammlösung, 100 Mikrogramm/ml)

120 Mikrogramm (Erhaltungstherapie 1 x 120 µg, Erhaltungstherapie 4 x 120 µg):

Vor Gebrauch muss das Lyophilisat mit 1,2 ml Albumin-Lösung versetzt und anschließend vorsichtig gemischt werden, bis es sich vollständig gelöst hat.

1100 Mikrogramm (Reless 1100 µg + diluent):

Das Lyophilisat wird mit 11 ml Albumin-Lösung vollständig aufgelöst.

Es sollte immer nur das Lyophilisat in der direkt benötigten Flasche aufgelöst werden!

Das Datum der Auflösung und das sich daraus ableitende Verfalldatum sollten sofort auf dem Flaschenetikett vermerkt werden (siehe Abschnitt 6.3).

Verdünnung der Stammlösung

Eine Verdünnungsreihe muss hergestellt werden

- zur Durchführung der Hauttests,
- zur Einleitung der Therapie (Herstellung der Konzentrationen 10 Mikrogramm/ml; 1 Mikrogramm/ml; 0,1 Mikrogramm/ml). Für jeden Verdünnungsschritt sollte eine frische, sterile Spritze verwendet werden.

Aus der Stammlösung (100 Mikrogramm/ml) wird in Verdünnungsschritten 1:10 die Verdünnungsreihe hergestellt: Die Verdünnungen müssen steril erfolgen. Desinfizieren Sie dafür die Verschlussstopfen der Stammlösung und der Verdünnungslösung. 0,55 ml der Stammlösung werden entnommen, in eine Flasche mit Albumin-Lösung (5 ml Inhalt) überführt und vorsichtig, aber sorgfältig gemischt. Dadurch wird die Konzentration des Insektengiftes um den Faktor 10 herabgesetzt. Weitere Verdünnungen sind entsprechend herzustellen.

Achtung! Um Verwechslungen zu vermeiden, sollten die Flaschen vor der Verdünnung gekennzeichnet werden (Mindestangaben: Präparat mit Allergen, Konzentration, Datum der Verdünnung und Verfalldatum).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber und Vertrieb in Deutschland

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Reless-Bienengift: 208a/89 -a

Reless-Wespengift: 209a/89 -a

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. Oktober 2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

Verschreibungspflichtig