

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alutard SQ Phleum pratense 100 -100.000 SQ-E/ml, suspensie voor injectie

Alutard SQ Phleum pratense 100.000 SQ-E/ml, suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alutard SQ Phleum pratense is een depotpreparaat met gestandaardiseerd allergeen van timotheegraspollen (*Phleum pratense*), geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide.

De biologische activiteit van Alutard SQ Phleum pratense is gerelateerd aan de concentratie van de allergenen uitgedrukt in de eenheid SQ-E/ml. Daarnaast wordt het gehalte van het individuele allergeen Phl p 5 bepaald volgens Ph. Eur. wat gemiddeld 7 microgram per 100.000 SQ-E is. De klinische werkzaamheid en de klinische veiligheid van allergeen-immunotherapie (AIT) producten is ook afhankelijk van andere factoren, zoals het productieproces, de formulering, de productsamenstelling en de toediening.

De genummerde injectieflacons zijn voorzien van een kleurcode, zodat ze eenvoudig kunnen worden onderscheiden.

Tabel 1: Injectieflacon en sterkte

Injectieflacon-nr. (Kleurcode)	Sterkte (SQ-E/ml)	Hulpstof (aluminiumhydroxide) (mg/ml)
1 (grijs)	100	0,0033
2 (groen)	1.000	0,033
3 (oranje)	10.000	0,33
4 (rood)	100.000	3,3

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Heldere vloeistof met of zonder neerslag. De neerslag kan wit tot vaagbruin of groen zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allergeen-immunotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van klinisch relevante symptomen van IgE-gemedieerde matige tot ernstige allergische rhinoconjunctivitis geïnduceerd door pollen van Pooideae (gematigde) gras homologe groep¹, gediagnosticeerd met een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test voor pollen uit de Pooideae gras homologe groep.

¹ Pooideae (gematigde) gras homologe groep: *Phleum pratense* (timotheegras), *Anthoxanthum odoratum* (reukgras), *Avena sativa* (haver), *Dactylis glomerata* (kropaar), *Festuca spp.* (zwenkgras), *Holcus lanatus* (gestreepte witbol), *Hordeum vulgare* (gerst), *Lolium perenne* (Engels raaigras), *Poa pratensis* (veldbeemdgras), *Secale cereale* (rogge), *Triticum aestivum* (gewone tarwe).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Alutard SQ Phleum pratense moet worden uitgevoerd onder goed gecontroleerde omstandigheden, met onmiddellijke toegang tot een anafylactische noodkit en goed getraind personeel. Na elke injectie dient de patiënt gedurende ten minste 30 minuten te worden geobserveerd. Alutard SQ Phleum pratense is bedoeld voor langdurige behandeling. De noodzaak tot voortzetting van de therapie dient ten minste eenmaal per jaar te worden overwogen door middel van een beoordeling door de arts van de ernst en de mate van beheersing van de allergische symptomen.

Dosering

De behandeling is verdeeld in twee fasen: instelfase en onderhoudsfase. Het doel is om de dosis geleidelijk te verhogen totdat de hoogste getolereerde onderhoudsdosis is bereikt. De hoogste aanbevolen onderhoudsdosis is 1 ml van 100.000 SQ-E/ml (injectieflacon 4). De dosering van Alutard SQ Phleum pratense moet altijd zijn gebaseerd op de allergene anamnese en de gevoeligheid van de patiënt voor het specifieke allergeen (zie rubriek 4.4).

Instelfase:

Aanbevelingen voor opdosering worden gegeven in de tabellen 2 en 3. De aanbevelingen voor opdosering in de onderstaande tabellen (tabellen 2 en 3) dienen uitsluitend te worden beschouwd als richtlijn. Gedurende de instelfase wordt één injectie per week toegediend. De behandeling moet tijdig vóór het pollenseizoen worden gestart.

Indien de patiënt reageert met ernstige allergische reacties tijdens de instelfase, moet de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2 Dosisreductie en rubriek 4.4).

Tabel 2: Instelschema gedurende 15 weken (conventioneel)

Injectieflacon nr.	Sterkte SQ-E/ml	Week nr.	Injectie nr.	Volume ml	Dosering SQ-E
1	100	1	1	0,2	20
	100	2	2	0,4	40
	100	3	3	0,8	80
2	1.000	4	4	0,2	200
	1.000	5	5	0,4	400
	1.000	6	6	0,8	800
3	10.000	7	7	0,2	2.000
	10.000	8	8	0,4	4.000
	10.000	9	9	0,8	8.000
4	100.000	10	10	0,1	10.000
	100.000	11	11	0,2	20.000
	100.000	12	12	0,4	40.000
	100.000	13	13	0,6	60.000
	100.000	14	14	0,8	80.000
	100.000	15	15	1,0	100.000

Indien de patiënt in aanmerking komt voor allergeen-immunotherapie met één van de risicofactoren vermeld in rubriek 4.4, dan wordt het conventionele instelschema aanbevolen.

Tabel 3: Instelschema gedurende 7 weken

Injectieflacon nr.	Sterkte SQ-E/ml	Week nr.	Injectie nr.	Volume ml	Dosering SQ-E
2	1.000	1	1	0,3	300
3	10.000	2	2	0,2	2.000
	10.000	3	3	0,5	5.000
4	100.000	4	4	0,1	10.000

	100.000	5	5	0,3	30.000
	100.000	6	6	0,6	60.000
	100.000	7	7	1,0	100.000

Het instelschema bestaat uit 7 injecties met toenemende hoeveelheden allergeen tot 1 ml van injectieflacon 4 in overeenstemming met tabel 3. Om dezelfde cumulatieve dosis te bereiken als met het langere instelschema, moet ten minste één extra onderhoudsdosis worden toegediend voorafgaand aan het begin van het pollenseizoen. De injecties moeten worden toegediend met een injectie-interval van 7 ± 2 dagen.

Onderhoudsfase:

De onderhoudsdosis is individueel, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt met betrekking tot het allergeen. De aanbevolen onderhoudsdosis is 100.000 SQ-E. De onderhoudsdosis 100.000 SQ-E komt overeen met 1 ml van injectieflacon 4.

Wanneer de onderhoudsdosis is bereikt, wordt het interval tussen injecties geleidelijk vergroot. Het interval wordt vergroot van 1 tot 2, 4 en 6 weken. Vervolgens wordt de onderhoudsdosis elke 6 ± 2 weken toegediend. De onderhoudsbehandeling wordt gedurende 3-5 jaar voortgezet.

Indien de patiënt reageert met ernstige allergische reacties tijdens de onderhoudsfase, moet de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2 Dosisreductie en rubriek 4.4).

Situaties waarin de dosis moet worden aangepast of niet mag worden gegeven, zie ook rubriek 4.4.

Oudere patiënten

Aanvullende dosisaanpassing is niet nodig bij ouderen. Bij het voorschrijven van Alutard SQ Phleum pratense aan oudere patiënten ≥ 65 jaar dient rekening te worden gehouden met de verhoogde prevalentie van ziekten waarvoor extra voorzichtigheid wordt geadviseerd (zie rubriek 4.4).

Klinische ervaring bij patiënten ≥ 65 jaar is beperkt.

Het schema voor opdosering gedurende 7 weken is niet beoordeeld voor ouderen boven de 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 5 jaar worden normaal gesproken niet geschikt geacht voor hyposensibilisatie omdat acceptatie- en samenwerkingsproblemen binnen deze leeftijdsgroep waarschijnlijker zijn dan bij volwassenen.

Voor kinderen van 5 jaar en ouder zijn de klinische gegevens betreffende de werkzaamheid schaars en is werkzaamheid niet vastgesteld. Gegevens over de veiligheid laten geen hoger risico zien dan voor volwassenen.

Er is geen aanvullende dosisaanpassing nodig bij pediatrische patiënten. Zie de rubrieken 4.4 en 4.8. Het instelschema gedurende 7 weken is niet beoordeeld voor kinderen onder de 12 jaar.

Overschrijding van het tijdsinterval tussen twee bezoeken

Indien het aanbevolen tijdsinterval tussen twee bezoeken is overschreden, wordt de dosering van de volgende injectie uitgevoerd volgens de onderstaande aanbeveling:

Tabel 4: Overschreden tijdsinterval tussen twee bezoeken tijdens de instelfase

Weken tussen bezoeken	Dosering
Tot 2 weken	Ga door met opdosering volgens tabel 2 of tabel 3
2 - 3 weken	Herhaal vorige dosis
3 - 4 weken	Verlaag de dosis tot 50 % van de vorige dosis
4 weken of meer	Start opdosering opnieuw volgens tabel 2 of tabel 3

Tabel 5: Overschreden tijdsinterval tussen twee bezoeken tijdens de onderhoudsfase

Weken tussen bezoeken	Dosering
Tot 8 weken	Ga door met de onderhoudsdosis

8 - 10 weken	Verlaag de dosis tot 75 % van de vorige dosis
10 - 12 weken	Verlaag de dosis tot 50 % van de vorige dosis
12 - 14 weken	Verlaag de dosis tot 25 % van de vorige dosis
14 - 16 weken	Verlaag de dosis tot 10 % van de vorige dosis
16 weken of meer	Start opdosering opnieuw volgens tabel 2 of tabel 3

In geval van een dosisreductie in de onderhoudsfase moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd na de injectie. Vervolgens moet opdosering worden uitgevoerd volgens de aanbeveling in tabel 2 totdat de onderhoudsdosis is bereikt.

Gelijktijdige behandeling met meer dan één allergeen

In geval van gelijktijdige behandeling met meer dan één allergeen moet één allergeen in elke arm worden geïnjecteerd. Om mogelijke allergische reactie te evalueren als gevolg van het specifieke allergeen, wordt aanbevolen om de injecties toe te dienen met een interval van 30 minuten. Het mogelijke verhoogde risico op allergische reacties bij gelijktijdige opdosering met meer dan één allergeen moet per individueel geval worden beoordeeld.

Dosisreductie

Dosisreductie in geval van lokale reacties

Indien een reactie op de plaats van de injectie langer dan 6 uur na de injectie aanhoudt, wordt de volgende dosis aanbevolen afhankelijk van de zwelling:

Tabel 6: Aanbevolen dosis in geval van een zwelling op de plaats van de injectie

Zwelling, maximale diameter		Aanbeveling
Kinderen ouder dan 5 jaar	Volwassenen	
< 5 cm	< 8 cm	Ga door met opdosering volgens tabel 2 of tabel 3
5-7 cm	8-12 cm	Herhaal vorige dosis
7-12 cm	12-20 cm	Verlaag dosis tot dosis die één week voordien werd gegeven
12-17 cm	>20 cm	Verlaag dosis tot dosis die twee weken voordien werd gegeven
>17 cm	-	Verlaag dosis tot dosis die drie weken voordien werd gegeven

Dosisreductie in geval van ernstige systemische allergische reacties

Indien zich een ernstige systemische allergische reactie (zie rubriek 4.8) voordoet na de injectie, mag de behandeling uitsluitend worden voortgezet na zorgvuldige overweging. Indien de behandeling wordt voortgezet, moet de volgende dosis worden verlaagd tot 10% van de dosis die de reactie teweegbracht.

De gekozen verlaagde dosis kan worden gesplitst in twee injecties met een interval van 30 minuten. De patiënt moet na de injecties worden geobserveerd. Vervolgens moet opdosering worden uitgevoerd volgens de aanbeveling in tabel 2 of 3 totdat de maximale getolereerde onderhoudsdosis is bereikt.

Wijze van toediening

Na elke injectie dient de patiënt gedurende ten minste 30 minuten te worden geobserveerd. Op de dag van de injectie dient de patiënt fysieke inspanning, warme baden en alcohol te vermijden, aangezien deze factoren een anafylactische reactie mogelijk kunnen versterken.

Alutard SQ Phleum pratense wordt subcutaan toegediend. De injectieflacons moeten voorafgaand aan het gebruik 10 tot 20 keer langzaam omgekeerd worden. Voor instructies over de behandeling van Alutard SQ Phleum pratense voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

De injectie wordt hetzij lateraal gegeven in het distale gedeelte van de bovenarm, hetzij dorsaal in het proximale gedeelte van de onderarm. Vermijd intravasculaire injectie door zorgvuldige aspiratie vóór

de injectie. Aspiratie moet worden herhaald voor elke 0,2 ml tijdens de injectie, en de injectie moet langzaam worden toegediend.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan toedieningen

Vóór de injectie:

- Controleer zorgvuldig het allergeen, de concentratie, het volume en de vorige injectiedatum (doseringsinterval) voorafgaand aan elke injectie.
- Alutard SQ Phleum pratense is bedoeld voor subcutane injectie. Intraveneuze toediening moet worden vermeden vanwege het risico op allergische reacties.
- Allergische reacties (zowel lokaal als systemisch) die zich tijdens de vorige injecties hebben voorgedaan moeten worden geregistreerd, en de dosis moet op basis daarvan worden beoordeeld.
- Voorbehandeling met H1-antihistaminen moet worden overwogen in de instelfase bij patiënten die grote lokale reacties of systemische allergische reacties vertonen.
- De gezondheidstoestand van de patiënt en zijn allergiestatus moeten worden geëvalueerd, evenals eventuele veranderingen van andere geneesmiddelen sinds de laatste toegediende injectie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van astma moet de astmastatus voorafgaand aan de injectie worden beoordeeld (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Na de injectie:

- De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk een arts of spoedeisende hulp te raadplegen in geval van ernstige systemische vertraagde reacties.
- De patiënt moet worden geadviseerd om te letten op eventuele lokale of systemische reacties die zich vervolgens voordoen, en om de behandelend arts hiervan bij het volgende bezoek op de hoogte te stellen.
- Eventuele allergische reacties (zowel lokaal als systemisch) moeten worden geregistreerd voordat de patiënt de kliniek verlaat.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Astmapatiënten met onvoldoende symptoomcontrole gedefinieerd als: verlies van symptoomcontrole gedurende de laatste vier weken (bijv. Toename van symptomen overdag, wakker worden 's nachts, toenemende behoefte aan medicatie, activiteitsbeperkingen).
- Astmapatiënten met een risico op exacerbatie van astma, inclusief bewijs van verminderde longfunctie gedefinieerd als: $FEV_1 < 70\%$ van voorspelde waarde bij volwassenen (na adequate farmacologische behandeling) en $FEV_1 < 80\%$ van voorspelde waarde bij kinderen en adolescenten (na adequate farmacologische behandeling)
- Patiënten met actieve of slecht gecontroleerde systemische auto-immuunziekten en immunodeficiëntiestoornissen.
- Actieve maligne neoplasie (zie ook rubriek 4.4)
- Ernstige chronische nierinsufficiëntie
- Patiënten met aandoeningen of condities waarbij een geïnduceerde anafylactische reactie een onaanvaardbaar risico inhoudt, zoals ernstige hart- en vaatziekten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige systemische allergische reacties

Vanwege het risico op ernstige allergische reacties, moet onmiddellijke toegang tot volledige reanimatieapparatuur en geneesmiddelen beschikbaar zijn, met inbegrip van adrenaline voor injectie en personeel dat is opgeleid in het gebruik hiervan.

Indien symptomen van een systemische reactie zich voordoen, zoals urticaria, angio-oedeem of ernstige astma, moet onmiddellijk met een symptomatische behandeling worden gestart.

De injectie moet worden uitgesteld:

- indien de patiënt koorts heeft of andere klinische tekenen van een chronische of acute infectie vertoont.
- indien de patiënt een atopische dermatitis heeft die verergerd is.

Behandeling met TCA, MAO-remmers of COMT-remmers

Eén optie voor de behandeling van ernstige systemische allergische reacties is adrenaline. De effecten van adrenaline kunnen worden versterkt bij patiënten die worden behandeld met tricyclische antidepressiva (TCA), monoamino-oxidaseremmers (MAOI's) en/of COMT-remmers met mogelijke fatale gevolgen.

Immunogene vaccinatie voor infectieuze pathogenen

Om interferentie in de immuunrespons te voorkomen, moet er ten minste één week zitten tussen vaccinatie met Alutard SQ Phleum pratense en immunogene vaccinatie voor infectieuze pathogenen (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculaire ziekten

Patiënten met hartaandoeningen kunnen een verhoogd risico lopen in geval van systemische allergische reacties. Patiënten met cardiovasculaire ziekten moeten voldoende worden behandeld voor de onderliggende aandoening voordat de behandeling met Alutard SQ Phleum pratense wordt gestart. In verband met de behandeling met Alutard SQ Phleum pratense moet speciale aandacht worden besteed. Zie rubriek 4.3. Klinische ervaring met de behandeling met Alutard SQ Phleum pratense bij patiënten met hartaandoeningen is beperkt.

De effecten van adrenaline kunnen worden verminderd bij patiënten die worden behandeld met bètablokkers. Bovendien kunnen de effecten van adrenaline hart- en vaatziekten verergeren, bijv. hartritmestoornissen veroorzaken. Patiënten die worden behandeld met bètablokkers dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens de instelfase.

Astma

Astma is een bekende risicofactor voor ernstige systemische allergische reacties. Bij patiënten met astma moeten de astmasymptomen adequaat worden gecontroleerd voorafgaand aan de behandeling met Alutard SQ Phleum pratense. In verband met de behandeling met Alutard SQ Phleum pratense moet speciale aandacht worden besteed. De astmatoestand van de patiënt moet worden beoordeeld voorafgaand aan elke injectie (zie rubriek 4.3). Patiënten moeten worden geïnformeerd over de noodzaak om onmiddellijk medische hulp in te roepen als hun astma plotseling verergert. Klinische ervaring met de behandeling met Alutard SQ Phleum pratense bij patiënten met astma is beperkt.

Auto-immuunziekten

Er zijn geen gecontroleerde studies over de invloed van auto-immuunziekten op de werkzaamheid van allergeen-immunotherapie (AIT), of over auto-immuunziekten als een bevorderende factor voor ernstige bijwerkingen tijdens AIT. AIT mag bij patiënten met auto-immuunziekten uitsluitend worden gestart in geval van remissie van de ziekte of een goed aangepaste therapie. Alutard SQ Phleum pratense moet daarom bij deze patiënten met voorzichtigheid worden voorgeschreven.

Kwaadaardige neoplastische ziekten

Er zijn geen gecontroleerde studies over de invloed van kwaadaardige neoplastische ziekten op de doeltreffendheid van AIT, of over kwaadaardige neoplastische ziekten als een bevorderende factor voor ernstige bijwerkingen tijdens Alutard SQ Phleum pratense immunotherapie. AIT mag alleen worden gestart wanneer de kwaadaardige ziekte stabiel is. In geval van verergering dient de behandeling met Alutard SQ Phleum pratense te worden stopgezet. Alutard SQ Phleum pratense moet daarom bij deze patiënten met voorzichtigheid worden voorgeschreven.

Overige populaties (waaronder patiënten met nierfunctiestoornis)

Aangezien Alutard SQ Phleum pratense aluminium bevat, bestaat er een theoretisch risico van aluminiumaccumulatie bij patiënten met een verhoogd risico (bijv. patiënten met nierdisfunctie en

patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere geneesmiddelen die aluminium bevatten (bijv. maagzuurremmers)). Hiermee dient rekening te worden gehouden bij aanvang van de therapie met Alutard SQ Phleum pratense.

Het effect van het systemische gebruik van immunosuppressieve behandeling en het gelijktijdig gebruik van immunotherapie met AIT is niet bekend. Het gelijktijdige gebruik van immunosuppressieve producten dient derhalve per geval te worden beoordeeld.

Ouderen

De beschikbare gegevens uit klinische studies zijn beperkt. Daarom moet speciale aandacht worden besteed aan de baten/risicobeoordeling met betrekking tot de behandeling van oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Pediatrische bevolking

Kinderen jonger dan 5 jaar worden normaal gesproken niet geschikt geacht voor hyposensibilisatie omdat acceptatie- en samenwerkingsproblemen binnen deze leeftijdsgroep waarschijnlijker zijn dan bij volwassenen. Voor kinderen ≥ 5 jaar zijn klinische gegevens over de werkzaamheid schaars, hoewel de veiligheidsgegevens niet wijzen op een hoger risico dan voor volwassenen. Het instelschema van 7 weken is niet geëvalueerd bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij mensen en er zijn geen potentiële geneesmiddelinteracties geïdentificeerd uit welke bron dan ook. Gelijktijdige behandeling met symptomatische anti-allergiemedicatie, bijv. antihistaminica, corticosteroïden en mestcelstabilisatoren kunnen het tolerantieniveau van de patiënt voor de allergeeninjecties verhogen. Dit moet worden overwogen bij het stopzetten van dergelijke medicatie.

Stel de injectie uit als immunogene vaccinatie voor infectieuze pathogenen (bijv. tetanusvaccin) is gegeven. Wacht ten minste een week voordat behandeling met Alutard SQ Phleum pratense wordt voortgezet. Immunogene vaccinatie voor infectieuze pathogenen mag niet eerder worden gegeven dan een week na een injectie met Alutard SQ Phleum pratense.

Voor informatie over het gelijktijdige gebruik van TCA, MAOI's, COMT-remmers, bètablokkers en maagzuurremmers, zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Alutard SQ Phleum pratense tijdens de zwangerschap. Instelbehandeling mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Indien zwangerschap optreedt tijdens de onderhoudsbehandeling, kan de behandeling worden voortgezet na zorgvuldige evaluatie van de algemene toestand van de patiënt en reacties op eerdere injecties met Alutard SQ Phleum pratense.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Alutard SQ Phleum pratense tijdens de borstvoeding. Er worden geen effecten verwacht op de zuigeling die borstvoeding krijgt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens met betrekking tot de vruchtbaarheid voor het gebruik van Alutard SQ Phleum pratense.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Alutard SQ Phleum pratense heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de in rubriek 4.8 genoemde bijwerkingen kunnen echter tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Over het algemeen treden reacties op in verband met de behandeling met Alutard SQ Phleum pratense als gevolg van een immunologische reactie (lokaal en/of systemisch) op het desbetreffende allergeen. Symptomen van een onmiddellijke reactie treden op binnen de eerste 30 minuten na de injectie. Vertraagde symptomen treden normaal gesproken op binnen de eerste 24 uur na de injectie. Vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met Alutard SQ Phleum pratense zijn lokale reacties op de plaats van de injectie.

De meest ernstige bijwerking die optreedt bij patiënten die behandeld worden met Alutard SQ Phleum pratense is anafylactische shock. Dit is een levensbedreigende aandoening die onmiddellijke behandeling vereist.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld in groepen volgens de MedDRA-conventiefrequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Bijwerkingen en frequenties in de onderstaande tabel zijn gebaseerd op één klinische studie met Alutard SQ 6-grassenmix en rogge. Aanvullende bijwerkingen die spontaan zijn gemeld uit de markt voor Alutard SQ grasproducten zijn opgenomen in de onderstaande tabel.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Anafylactische reactie
	Soms	Anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Duizeligheid, paresthesie
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivitis, oogpruritus, oogzwelling
	Soms	Ooglid-oedeem
Oor- en labyrintaandoeningen	Vaak	Vertigo
	Soms	Oorpruritus
Hartaandoeningen	Niet bekend	Hartkloppingen, tachycardie, cyanose
Vasculaire aandoeningen	Niet bekend	Hypotensie, bleekheid, blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest, dyspneu, verstopte neus, allergische rinitis, niezen, irritatie van de keel, rhinorroe, neuspruritus
	Niet bekend	Bronchospasme, benauwdheid, piepende ademhaling, astma
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn
	Soms	Dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Urticaria, pruritus, rash, erytheem
	Soms	Zwelling aangezicht, eczeem
	Niet bekend	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Gewrichtszwelling, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Reactie op de plaats van de injectie*
	Vaak	Vermoeidheid, rillingen, het heet hebben, ongemak
	Niet bekend	Onaangenaam gevoel op de borst, hypertrichose op de plaats van de injectie, gevoel van een vreemd voorwerp

* Reacties op de plaats van de injectie geven verschijnselen zoals pruritus/zwelling/urticaria/erytheem/noduli/pijn/kneuzing/hematoom/verharding/ontsteking/oedeem/rash/het heet hebben/verkleuring/bultjes, plaatselijk oedeem, pijn op plaats van toediening, pijn aan de extremiteit.

Gegevens van een onderzoek naar opdosering gedurende 7 weken wijzen op een licht verhoogd risico van oogsymptomen zoals oogzwelling en oogpruritus en van huidreacties zoals erytheem, rash en urticaria bij snelle opdosering, 7 weken vergeleken met 11 weken.

Lokale reacties

Lokale reacties kunnen worden behandeld met symptomatische geneesmiddelen zoals antihistaminica.

- Reacties op de plaats van de injectie bestaan uit een of meer van de volgende symptomen: diffuse zwelling, roodheid, pijn, jeuk, verkleuring, hematoom en urticaria op de plaats van de injectie. Deze symptomen treden meestal binnen 30 minuten op en kunnen ook na 6 uur aanhouden. Gegeneraliseerde pruritus kan ook optreden.
- Onderhuidse knobbeltjes op de plaats van de injectie zijn waargenomen na herhaalde injecties.

Het aluminiumgehalte kan bijdragen tot het optreden van lokale bijwerkingen, waaronder een positieve huidpatchtest op aluminium.

Systemische allergische reacties

Lichte tot matige systemische allergische reacties kunnen optreden, en worden doeltreffend behandeld met symptomatische geneesmiddelen zoals antihistaminica.

Symptomen die gepaard kunnen gaan met een systemische allergische reactie zijn onder andere urticaria, angio-oedeem, dyspneu, hoest, bronchospasme, rinitis, piepende ademhaling, beklemmend gevoel op de borst, astma, tachycardie en hypotensie. Andere symptomen van een systemische allergische reactie kunnen zijn: vermoeidheid, algemeen ongemak, hoofdpijn, buikpijn, braken, diarree, blozen, huiduitslag, pruritus of niezen.

Een ernstige systemische allergische reactie is een potentieel levensbedreigende reactie die gewoonlijk optreedt binnen enkele minuten nadat de patiënt aan het allergeen is blootgesteld. Een ernstige systemische allergische reactie vereist onmiddellijke behandeling met bijv. adrenaline en/of een andere anafylactische behandeling.

In geval van grote lokale reacties en systemische reacties moet een evaluatie van de behandeling worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Atopische dermatitis kan verergeren tijdens de behandeling.

Pediatrische bevolking

Er zijn beperkte gegevens uit klinische studies beschikbaar over de bijwerkingen bij kinderen. De beschikbare veiligheidsgegevens wijzen niet op extra risico's in verband met het gebruik van Alutard SQ Phleum pratense bij de pediatrische populatie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Overige bijzondere populaties

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar over de bijwerkingen bij overige populaties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gemonitord. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Als een hogere dosis Alutard SQ Phleum pratense dan bedoeld wordt ingespoten, neemt het risico op systemische reacties toe. De patiënt moet worden geobserveerd, en elke reactie moet worden behandeld met relevante symptomatische medicatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Allergeenextracten

ATC-code: V01AA02

Alutard SQ Phleum pratense wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met specifieke IgE-gemedieerde allergie. Het doelorgaan voor het farmacodynamische effect is het immuunsysteem. Het doel is de reactie te onderdrukken op het allergeen waarmee de patiënt wordt behandeld. Alutard SQ Phleum pratense heeft verschillende effecten. De rekrutering van T-lymfocyten en eosinofiele granulocyten naar het doelorgaan wordt geremd, en wordt gevolgd door een uitgesproken verschuiving van de productie van Th2-cytokinen naar de productie van Th1-cytokinen. Bovendien wordt de synthese van IL-10 verhoogd, wat tot anergie van T-lymfocyten kan leiden. De afgifte van histamine door basofielen in het perifere bloed is verminderd. Dit is het gevolg van het verminderde aantal recirculerende basofielen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Alutard SQ Phleum pratense is in talrijke klinische trials onderzocht, en wordt al tientallen jaren gebruikt bij volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar. Pivotale trials worden hieronder beschreven.

Klinische werkzaamheid

Volwassen patiënten

Trial UK22, een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, omvatte 410 patiënten (18-60 jaar) met seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis, die gedurende één jaar werden behandeld met Alutard SQ Phleum pratense (100.000 SQ-E). Bij proefpersonen die werden behandeld met 100.000 SQ-E waren de gemiddelde symptoom- en medicatiescores 28% (absoluut behandelingsverschil: 1,26) en 32% (1,36) lager dan die in de placebogroep gedurende het hele pollenseizoen, en tijdens het pollenseizoen met de meeste pollen waren de gemiddelde symptoom- en medicatiescores 32% (2,09) en 41% (2,51) lager dan die in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte werkzaamheidsgegevens bij kinderen > 5 jaar (zie ook rubriek 4.4).

Klinische veiligheid

Volwassen patiënten

In trial UK22 werd de veiligheid van Alutard SQ Phleum pratense onderzocht in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 410 proefpersonen met matige/ernstige seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis. 181 (44%) proefpersonen meldden lokale bijwerkingen en 252 (61,5%) proefpersonen meldden systemische reacties. De gerapporteerde lokale bijwerkingen en systemische reacties waren in het algemeen vertraagd en mild, en meer uitgesproken bij proefpersonen die werden behandeld met 100.000 SQ-E. Er werden geen levensbedreigende reacties gemeld.

In trial UK23A werd de veiligheid van Alutard SQ Phleum pratense onderzocht in een open-label trial met 338 proefpersonen (13-61 jaar, 4% van de proefpersonen was <18 jaar) met allergische rhinoconjunctivitis die 3 jaar werden behandeld. De trial toonde aan dat Alutard SQ Phleum pratense een aanvaardbaar veiligheidsprofiel had. Van de 338 volwassen proefpersonen die aan de trial deelnamen, voltooiden 128 proefpersonen de trial. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren voornamelijk milde of matige lokale en systemische reacties. Lokale reacties werden gemeld bij 24% van de volwassenen tijdens de instelfase en 10% tijdens de onderhoudsfase. Systemische reacties

werden gemeld bij 44% van de proefpersonen tijdens de instelfasfase en 14% tijdens de onderhoudsfase. Voegtijdige niet-levensbedreigende ernstige systemische reacties werden gemeld bij 4% van de volwassenen. Voegtijdige levensbedreigende systemische reacties werden gemeld bij <1% van de volwassenen.

Pediatrische patiënten

Parallel aan trial UK23A (hierboven beschreven) en met een vergelijkbare trialopzet, werd in UK23P de veiligheid van Alutard SQ Phleum pratense onderzocht bij 81 kinderen (5-16 jaar) met allergische rhinoconjunctivitis die een behandeling van 3 jaar kregen, waarbij een aanvaardbaar veiligheidsprofiel werd aangetoond. Van de 81 kinderen die aan de trial deelnamen, voltooiden 47 proefpersonen de trial.

Net als bij trial UK23A waren de meest gemelde bijwerkingen bij UK23P voornamelijk milde of matige lokale en systemische reacties. Lokale reacties werden gemeld bij 75% van de kinderen tijdens de instelfase en bij 52% tijdens de onderhoudsfase.

Systemische reacties bij UK23P werden gemeld bij 72% van de kinderen tijdens de instelfase en 35% tijdens de onderhoudsfase. Voegtijdige niet-levensbedreigende ernstige systemische reacties werden gemeld bij 1% van de pediatrie populatie, en er werden geen voegtijdige levensbedreigende systemische reacties gemeld bij de kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Adsorptie van het allergeen aan aluminiumhydroxide leidt tot een langzame vrijlating van de plaats van de injectie. Door subcutane injectie komt het allergeen langzaam vrij, waardoor de allergeniciteit vermindert en het immuunsysteem mogelijk langer wordt gestimuleerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen farmacologisch veiligheidsonderzoek uitgevoerd. Onderzoek naar de algemene toxicologie en genotoxiciteit heeft geen bijzondere gevaren voor de mens aan het licht gebracht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aluminiumhydroxide
Natriumchloride
Natriumwaterstofcarbonaat
Fenol
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De houdbaarheid na opening van de injectieflacon is 6 maanden bij gebruik voor één individuele patiënt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alutard SQ Phleum pratense wordt geleverd in glazen injectieflacons (type I) voorzien van een halobutylrubberstop en verzegeld met een gekleurde aluminiumdop met afscheurbaar midden. De injectieflaconnummers zijn kleurgecodeerd, zodat ze gemakkelijk kunnen worden onderscheiden.

Alutard SQ Phleum pratense is verkrijgbaar in verschillende verpakkingen, één instelverpakking (4 x 5 ml) en twee onderhoudsverpakkingen (1 x 5 ml; 100.000 SQ-E/ml en 2 x 5 ml; 100.000 SQ-E/ml).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Tabel 7: Instelverpakking 4 x 5 ml

Injectieflacon nr.	Sterkte (SQ-E/ml)	Kleurcode
1	100	grijs
2	1.000	groen
3	10.000	oranje
4	100.000	rood

Tabel 8: Onderhoudsverpakking 1 x 5 ml en 2 x 5 ml

Injectieflacon nr.	Sterkte (SQ-E/ml)	Kleurcode
4	100.000	rood

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Tijdens het bewaren kan een neerslag en een heldere vloeistof worden waargenomen. Dit is volkomen normaal voor een suspensie en vormt geen teken van achteruitgang van de kwaliteit van het product. De neerslag kan wit tot lichtbruin of groen zijn.

De injectieflacons moeten vóór gebruik langzaam 10 - 20 keer ondersteboven worden omgekeerd om een homogene suspensie te maken.

Inspecteer de suspensie visueel op deeltjes vóór toediening. Vernietig het middel als er zichtbare deeltjes aanwezig zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 128693: Alutard SQ Phleum pratense 100 -100.000 SQ-E/ml

RVG 128692: Alutard SQ Phleum pratense 100.000 SQ-E/ml

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste verlening van de vergunning: 21 december 2021

Datum van laatste verlenging: 26 oktober 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2, 6.5: 15 januari 2025