

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STALORAL Birke 10 IR/ml und 300 IR/ml, Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle
STALORAL Birke 300 IR/ml, Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Allergenextrakt aus Birkenpollen: 10 IR oder 300 IR pro ml.

IR (Reaktivitätsindex): Die Einheit IR wurde zur Messung der Allergenität eines Allergenextraktes festgelegt. Der Allergenextrakt enthält 100 IR/ml, wenn im Hautprick-Test mit einer Stallerpoint-Nadel bei 30 gegen dieses Allergen sensibilisierten Patienten eine Quaddel von 7 mm Durchmesser (geometrisches Mittel) induziert wird. Die Hautreaktivität dieser Patienten wird gleichzeitig mit 9%igem Codeinphosphat oder 10 mg/ml Histaminhydrochlorid als Positivkontrolle gezeigt. Die von Stallergenes verwendete IR-Einheit ist nicht vergleichbar mit den Einheiten, die von anderen Allergenherstellern angegeben werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumchlorid (1 mmol/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle
 Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

STALORAL Birke wird zur kausalen Behandlung (Allergen-Immuntherapie, spezifische Immuntherapie, Hyposensibilisierung) von Birkenpollen-induzierten allergischen Erkrankungen (Typ 1-Allergien) bei Erwachsenen angewendet, die sich in Form von Rhinitis, Konjunktivitis, Rhinokonjunktivitis und/oder mildem Asthma manifestieren, und die z. B. durch einen positiven Hautprick-Test und/oder spezifisches IgE gegen Birkenpollen bestätigt wurden. Sie führt zu einer anhaltenden Verbesserung der allergischen Rhinokonjunktivitisymptome.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit STALORAL Birke sollte nur von Ärzten mit entsprechender Ausbildung und Erfahrung in der Behandlung von allergischen Erkrankungen verschrieben werden. Die erste Dosis ist unter ärztlicher Aufsicht einzunehmen und der Patient ca. 30 Minuten zu überwachen.

Die Allergen-Immuntherapie sollte möglichst unmittelbar nach Stellung der Indikation beginnen.

Dosierung

Die Therapie wird in zwei Schritten durchgeführt:

- Einleitungsbehandlung mit progressiver Dosissteigerung
- Fortsetzungsbehandlung mit konstanter Dosis

Einleitungsbehandlung: Dosissteigerung

Für die Einleitung der Behandlung gibt es drei mögliche Schemata.

Diese Schemata dienen nur zur Orientierung und müssen in Abhängigkeit von dem Zustand des Patienten sowie möglicherweise auftretenden Reaktionen individuell angepasst werden.

a) Konventionelle Einleitungsbehandlung

Die Behandlung wird mit 1 Hub der 10 IR/ml Konzentration (blaue Kappe) begonnen. Anschließend ist STALORAL Birke täglich und mit steigender Dosis nach dem folgenden Schema bis zum Erreichen der angestrebten und gut vertragenen Höchstdosis (= Erhaltungsdosis) einzunehmen:

Siehe Tabelle 1

b) Kurze konventionelle Einleitungsbehandlung mit der 300 IR/ml Konzentration (lila Kappe)

Die Behandlung wird mit 1 Hub der 300 IR/ml Konzentration begonnen. Anschließend ist STALORAL Birke täglich und mit steigender Dosis nach dem folgenden Schema bis zum Erreichen der angestrebten und gut vertragenen Höchstdosis (= Erhaltungsdosis) einzunehmen:

Siehe Tabelle 2

c) Ultra-Rush Einleitungsbehandlung mit der 300 IR/ml Konzentration (lila Kappe)

Bei ausgewählten Patienten kann eine verkürzte Einleitungsbehandlung mit der 300 IR/ml Konzentration innerhalb eines Tages durchgeführt werden. Der Patient startet mit einem Hub und steigert – unterbrochen durch Pausen von 30 Minuten – bis zur angestrebten und gut vertragenen Höchstdosis (= Erhaltungsdosis). Nach der

letzten Dosis sollte der Patient weitere 30 Minuten nachbeobachtet werden.

Die Ultra-Rush Einleitungsbehandlung darf nur unter engmaschiger medizinischer Überwachung in der Arztpraxis oder in Krankenhäusern erfolgen. Beim Auftreten von ausgeprägten lokalen oder systemischen Reaktionen ist die Ultra-Rush-Dosissteigerung abzubrechen. In diesem Fall kann die konventionelle Einleitungsbehandlung gewählt werden. Diese Behandlung beginnt mit 1 Hub der 10 IR/ml Konzentration (blaue Kappe) und wird dann täglich mit ansteigender Dosis wie in der Tabelle unter Abschnitt a) angegeben eingenommen.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Generell sollte die Behandlung außerhalb der Pollensaison begonnen werden. Die Behandlung kann auch während der Pollensaison begonnen werden, da es im Fall des Auftretens von Nebenwirkungen die Möglichkeit gibt, die Dosis vorübergehend zu reduzieren.

Fortsetzungsbehandlung: Konstante Dosis

Die in der Einleitungsbehandlung erreichte, gut vertragene Höchstdosis (= Erhaltungsdosis) wird täglich weiter eingenommen und bleibt auch während der Pollenflugzeit unverändert.

Die empfohlene Dosis beträgt mindestens 4 bis maximal 10 Hübe STALORAL Birke 300 IR/ml täglich.

Eine klinische Wirksamkeit wurde gezeigt, wenn

- die Behandlung mit einer Dosis von mindestens 120 IR (4 Hübe) pro Tag ganzjährig durchgeführt wurde (ganzjährige Behandlung).
- die Behandlung über zwei Jahre mit einer Dosis von bis zu 300 IR (10 Hübe) pro Tag

Tabelle 1

Konzentration: 10 IR/ml (blaue Kappe)			Konzentration: 300 IR/ml (lila Kappe)		
Tag	Anzahl der Hübe*	Dosis (IR)	Tag	Anzahl der Hübe*	Dosis (IR)
1	1	1	7	1	30
2	2	2	8	2	60
3	4	4	9	4	120
4	6	6	10	6	180
5	8	8	11	8	240
6	10	10	12	10	300

* 1 Hub entspricht einem Pumpstoß mit 100 µl Lösung.

Tabelle 2

Konzentration: 300 IR/ml (lila Kappe)		
Tag	Anzahl der Hübe*	Dosis (IR)
1	1	30
2	2	60
3	4	120
4	6	180
5	8	240
6	10	300

* 1 Hub entspricht einem Pumpstoß mit 100 µl Lösung.

Tabelle 3

Konzentration: 300 IR/ml (lila Kappe)			
Minute	Anzahl der Hübe*	Dosis (IR)	Wartezeit nach Applikation
0	1	30	30
30	3	90	30
60	5	150	30
90	10	300	30

* 1 Hub entspricht einem Pumpstoß mit 100 µl Lösung.

jeweils ca. 4 Monate vor dem erwarteten Anfang der Pollensaison begonnen und während der gesamten Pollensaison fortgeführt wurde (prä-/cosaisonale Behandlung).

Internationale Behandlungsleitlinien empfehlen eine mindestens dreijährige Behandlungsdauer für die Allergen-Immuntherapie, um eine nachhaltige Verbesserung zu erreichen.

Die anhaltende klinische Wirksamkeit von STALORAL Birke bei saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis wurde über 2 Pollensaisons gezeigt, in einer prä-/cosaisonalen Behandlung mit einer Dosis von 300 IR pro Tag.

Tritt keine Besserung der Symptome nach der ersten Saison ein, sollte die Behandlung mit STALORAL Birke überprüft werden.

Dosierung nach Einnahmeunterbrechung

Bei einer Unterbrechung von weniger als einer Woche wird empfohlen, die Behandlung mit der zuletzt eingenommenen Dosis wieder aufzunehmen. Bei einer Unterbrechung von mehr als einer Woche wird empfohlen, die Behandlung mit einem Hub aus der zuletzt verwendeten Flasche wieder aufzunehmen und diese dann gemäß dem Schema zur Dosissteigerung zu erhöhen, bis die gewünschte Erhaltungsdosis der Fortsetzungsbehandlung erreicht ist.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von STALORAL Birke wurde bisher nur bei Erwachsenen belegt. Für Kinder unter 6 Jahren und Jugendliche über 15 Jahren liegen keine klinischen Daten vor. Für Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren existieren wenig klinische Daten. Die Wirksamkeit ist bisher noch nicht nachgewiesen. Daten zur Sicherheit lassen kein höheres Risiko als gegenüber Erwachsenen erkennen. Die Dosierung ist vom Alter unabhängig, aber sie sollte sich nach der individuellen Reaktivität jedes Patienten richten.

Ältere Patienten

Für Patienten ≥ 65 Jahre liegen begrenzte klinische Erfahrungen zur Allergen-Immuntherapie mit STALORAL Birke vor.

Art der Anwendung

STALORAL Birke ist ausschließlich zur sublingualen Anwendung bestimmt.

STALORAL Birke sollte tagsüber eingenommen werden, nicht zusammen mit Nahrung oder Getränken.

Die vorgeschriebene Menge der Lösung wird mit Hilfe der Dosierpumpe direkt unter die Zunge appliziert. Sie verbleibt für zwei Minuten unter der Zunge und wird danach hinuntergeschluckt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit aktiven oder schlecht kontrollierten Autoimmunerkrankungen, Immundefekten, Immunschwäche, Immunsuppression oder bösartigen Tumorerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert.
- Schweres, unkontrolliertes oder instabiles Asthma ($FEV_1 < 80\%$ des Vorhersagewertes) oder schwere Asthma-Exazerbation innerhalb der letzten 3 Monate.
- Schwere Entzündungen in der Mundhöhle z. B. oraler Lichen planus, Ulzerationen im Mund oder orale Mykose (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Einleitung einer Allergen-Immuntherapie während der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Allergen-Immuntherapie ist die allergische Symptomatik nötigenfalls mit Hilfe einer geeigneten Behandlung zu stabilisieren. Die Behandlung sollte im Falle von schweren klinischen Symptomen der allergischen Erkrankung bei Beginn der Behandlung verschoben werden.

Schwere allergische Reaktionen

Wie bei jeder sublingualen Allergen-Immuntherapie können schwere allergische Reaktionen einschließlich schwere laryngopharyngeale Beschwerden oder systemische allergische Reaktionen auftreten. Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen aufmerksam gemacht werden. Im Falle schwerer allergischer Reaktionen, sollen die Patienten die Behandlung abbrechen und sofort einen Arzt konsultieren, der die Möglichkeit zur Behandlung schwerer allergischer Reaktionen hat. Die Behandlung darf nur auf Anweisung eines Arztes fortgesetzt werden.

Vorangegangene systemische allergische Reaktion auf eine Allergen-Immuntherapie

Bei Patienten, bei denen bei einer vorherigen Allergen-Immuntherapie eine systemische allergische Reaktion aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit STALORAL Birke sorgfältig abgewogen werden, und es sollten

Maßnahmen für die Behandlung eventueller allergischer Reaktionen verfügbar sein.

Asthma

Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen. Der Asthmastatus sollte vor Beginn der Therapie sorgfältig evaluiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit einem begleitenden Asthma sollen zu Beginn und während der gesamten Dauer der STALORAL Birke-Behandlung überwacht werden. Ein plötzliches Absetzen der Asthma-Dauermedikation nach Beginn der Behandlung mit STALORAL Birke wird nicht empfohlen.

Patienten mit einem begleitenden Asthma müssen über die Notwendigkeit informiert werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen besteht im Falle systemischer allergischer Reaktionen möglicherweise ein erhöhtes Risiko. Dies muss vor Beginn einer Behandlung mit STALORAL Birke berücksichtigt werden.

Betablocker

Patienten, die Betablocker einnehmen, sprechen möglicherweise nicht auf die üblichen Mengen an Adrenalin an, welche für die Behandlung einer schweren systemischen Reaktion, einschließlich Anaphylaxie, angewendet werden. Betablocker wirken insbesondere den kardiostimulierenden und bronchodilatatorischen Wirkungen von Adrenalin entgegen.

MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva und COMT-Inhibitoren

Bei Patienten, die mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern), trizyklischen Antidepressiva oder COMT-Inhibitoren behandelt werden, sollte eine Allergen-Immuntherapie sorgfältig abgewogen werden, weil diese Behandlungen die Wirkung von Adrenalin verstärken können (siehe Abschnitt 4.5).

Leichte bis mittelschwere lokale allergische Reaktionen

Patienten, denen eine sublinguale Allergenbehandlung verschrieben wurde, sollten immer auch die für eine symptomatische Behandlung von leichten bis mittelschweren allergischen Reaktionen üblichen Arzneimittel zur Verfügung stehen, z. B. Kortikoide, β_2 -Sympathomimetika und H_1 -Antihistaminika (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Läsionen

Im Falle von entzündlichen Erkrankungen in der Mundhöhle, wie z. B. Mykosen, Aphthen, Schleimhautläsionen, Zahnverlust oder einem chirurgischen Eingriff in der Mundhöhle, einschließlich Zahnextraktion, sollte die Behandlung bis zur vollständigen Heilung unterbrochen werden.

Eosinophile Ösophagitis

Im Zusammenhang mit der sublingualen Immuntherapie wurden Fälle von eosinophiler Ösophagitis berichtet. Falls während der Behandlung mit STALORAL Birke schwere oder anhaltende gastro-ösophageale Symptome (einschließlich Dysphagie oder Schmer-

zen in der Brust) auftreten, sollte die Einnahme von STALORAL Birke unterbrochen und der Patient von einem Arzt untersucht werden. Die Therapie sollte nur auf Anweisung des Arztes wieder aufgenommen werden.

Autoimmunerkrankungen in Remission

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Remission ist bei der Verschreibung von STALORAL Birke Vorsicht geboten.

Natrium

1 ml der Lösung enthält 1 mmol (23 mg) Natrium (59 mg Natriumchlorid pro 1 ml Lösung). Dies ist bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aus klinischen Studien mit STALORAL Birke wurden keine Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Behandlung allergischer Symptome, wie Kortikoiden, β_2 -Sympathomimetika und H_1 -Antihistaminika, berichtet. Dennoch können mögliche Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatisch wirkenden Antiallergika oder anti-IgE Medikamenten, z. B. Omalizumab, kann die Toleranzschwelle des Patienten gegenüber einer Allergen-Immuntherapie erhöhen. Dies muss beim Absetzen solcher Medikamente beachtet werden.

Daten über die möglichen Risiken einer gleichzeitigen Immuntherapie mit anderen Allergenen während der Behandlung mit STALORAL Birke liegen nicht vor.

Schwere allergische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden.

- Die Wirkungen des Adrenalins werden bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva oder Monoaminoxidase (MAO-) Hemmern behandelt werden, möglicherweise verstärkt.

- Die üblichen Dosen von Adrenalin sind bei Patienten, die gleichzeitig mit Betablockern behandelt werden, möglicherweise weniger oder nicht wirksam.

Dies kann lebensbedrohliche Folgen haben und ist vor Beginn der Therapie zu berücksichtigen.

Klinische Erfahrungen hinsichtlich einer gleichzeitigen Impfung während der Therapie mit STALORAL Birke liegen nicht vor. Nach einer ärztlichen Beurteilung des Allgemeinzustands des Patienten kann eine Impfung ohne Unterbrechung der Behandlung mit STALORAL Birke erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine klinischen Daten zur Anwendung von STALORAL Birke bei Schwangeren.

Eine Behandlung mit STALORAL® Birke sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3). Kommt es während der Therapie zu einer Schwangerschaft, kann die Behandlung nach Beurteilung des Allgemeinzustands der

Patientin und der Reaktionen auf die vorangegangenen Einnahmen von STALORAL Birke fortgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob STALORAL Birke in die Muttermilch übergeht.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um den Übergang von STALORAL Birke in die Muttermilch zu untersuchen.

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Es sollte erwogen werden, entweder das Stillen oder die STALORAL Birke Therapie zu unterbrechen. Dabei sind sowohl der Nutzen der Therapie für die Frau als auch der Nutzen des Stillens für das Kind zu berücksichtigen.

Fertilität

Mit STALORAL Birke wurden keine Studien zur Fertilität bei Tieren durchgeführt.

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

STALORAL Birke hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während der Behandlung mit STALORAL Birke werden die Patienten Allergenen ausgesetzt, die allergische Reaktionen auslösen können. Diese Reaktionen können unmittelbar nach der Anwendung oder auch verzögert auftreten. Wie bei jeder sublingualen Immuntherapie treten Beschwerden am Verabreichungsort (z. B. oraler Pruritus) sehr häufig auf, während schwere allergische Reaktionen (wie schwere laryngopharyngeale Beschwerden oder systemische allergische Reaktionen) nur gelegentlich auftreten.

Die Verträglichkeit einer bereits verabreichten Dosis kann sich in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten oder der Umweltbedingungen mit der Zeit ändern.

Eine symptomatische, antiallergische Vorbehandlung (zum Beispiel mit Antihistaminika) kann die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen reduzieren.

Im Falle des Auftretens von Nebenwirkungen sollte das Therapieregime überprüft werden. Informieren Sie die Patienten über die damit verbundenen Anzeichen und Symptome und veranlassen Sie, dass sie sich beim Auftreten dieser Anzeichen und Symptome sofort an einen Arzt wenden und die Behandlung abbrechen. Die Behandlung sollte erst nach Anordnung eines Arztes wieder aufgenommen werden.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In zwei mit 645 Erwachsenen durchgeführten, placebokontrollierten klinischen Studien berichteten 55 % der Anwender von STALORAL Birke Nebenwirkungen im Vergleich zu 23 % der Placebo-Gruppe. Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet und sind gemäß der MedDRA-Kon-

vention bezeichnet und nach Systemorganklassen, Schweregrad der Reaktionen sowie den folgenden Häufigkeiten gegliedert:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wie bei jeder Allergen-Immuntherapie kann es auch bei der Therapie mit STALORAL Birke zu schweren allergischen Reaktionen (einschließlich schwere laryngopharyngeale Beschwerden durch die sublinguale Therapie) oder zu systemischen allergischen Reaktionen (akutes Einsetzen von Krankheitssymptomen unter Beteiligung von Haut, Schleimhautgewebe oder beidem, respiratorische Beeinträchtigung, anhaltende gastrointestinale Symptome oder Absenkung des Blutdrucks und/oder verbundene Symptome) kommen.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung zusätzlich berichtet: Anaphylaktischer Schock, Kehlkopfödem, eosinophile Ösophagitis, Angioödem, Gesichtsoedem, oropharyngeale Schwellung, Erbrechen, Palpitationen, Unwohlsein, Brustkorbschmerzen, Engegefühl im Hals, Mundtrockenheit, Geschmacksstörung, Dyspepsie, Dysphagie, Lymphadenopathie, serumkrankheit-ähnliche Reaktion, Erkrankungen der Speicheldrüsen, Myalgie, Fieber, Hautausschlag, unerwünschte Nahrungsmittelwirkung und Nasopharyngitis.

Darüber hinaus wurden die folgenden Nebenwirkungen nach Markteinführung mit einer größeren Häufigkeit als in klinischen Studien berichtet: Überempfindlichkeit, Parästhesie, Schwindelgefühl, Husten, Dysphonie, Dyspnoe, Abdominalschmerz, Mundschmerzen, Ekzem und Urtikaria.

Kinder und Jugendliche

STALORAL Birke ist für Kinder (< 18 Jahre) nicht indiziert.

Die Wirksamkeit von STALORAL Birke wurde bisher nur bei Erwachsenen belegt.

Für Kinder unter 6 Jahren und Jugendliche über 15 Jahren liegen keine klinischen Daten vor. Für Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren existieren wenig klinische Daten. Die Wirksamkeit ist bisher noch nicht nachgewiesen. Daten zur Sicherheit lassen kein höheres Risiko als gegenüber Erwachsenen erkennen.

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.

Tabelle 4

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Parästhesie, Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis, Augenjucken
	Gelegentlich	Augenödem
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ohrenjucken
	Gelegentlich	Erkrankung der Tuba eustachii
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Pharyngeales Ödem, Asthma, Rhinitis, Rachenreizung
	Gelegentlich	Dysphonie, Husten, Bläschen im Mund-Rachenraum, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Ödem des Mundes, oraler Pruritus
	Häufig	Lippenödem, Zungenödem, Parästhesie oral, Stomatitis, Beschwerden im Oropharynx
	Gelegentlich	Diarrhö, Gastritis, Mundschmerzen, Ösophagusspasmus, Abdominalschmerz, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus, Erythem
	Gelegentlich	Ekzem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Asthenie, Ermüdung

4.9 Überdosierung

Bei einer erheblichen Überdosierung können die oben aufgeführten Nebenwirkungen verstärkt auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergen-Extrakte

ATC-Code: V01AA05 Baumpollen

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkungsmechanismus der im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie gegebenen Allergene ist nicht bekannt. Folgende biologische Effekte, die möglicherweise an der Abschwächung allergischer Symptome beteiligt sind, konnten nachgewiesen werden:

- Initialer Anstieg der allergen-spezifischen IgE Titer ohne Änderung des Gesamtserum-IgE. Anschließend gradueller Absinken der Titer auf Basiswerte;
- Erscheinen von spezifischen Antikörpern (IgG), die als „blockierende Antikörper“ fungieren;
- Verlagerung der Aktivität der Th2- und Th1-Lymphozyten und Förderung der Produktion von Zytokinen (Verringerung

von IL-4 und Erhöhung von IFN- γ), welche die Produktion von IgE regulieren.

Die Behandlung mit STALORAL Birke induzierte einen Anstieg von Birken-spezifischen IgG₄ Antikörpern, während die Placebo-Gruppe fast unveränderte Werte aufwies.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von STALORAL Birke wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase III-Studien über bis zu 2 Jahre untersucht. Die Behandlung verbesserte anhaltend die Krankheitskontrolle und die Lebensqualität, was sich in der Linderung von Allergiesymptomen und einem verringerten Bedarf an symptomlindernder Medikation zeigte.

Phase-III-Studie VO 68.10 – prä-/co-saisonale Behandlung

In dieser multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurde die anhaltende klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit STALORAL Birke bei 574 Erwachsenen (18–65 Jahre) mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinokonjunktivitis ohne oder mit mildem Asthma untersucht.

Die Patienten wurden stratifiziert nach oralem Allergiesyndrom (OAS) und in 2 Gruppen randomisiert: Placebo (n = 290) oder

STALORAL 300 IR (n = 284). 54 % der Patienten in jeder Gruppe hatten ein OAS. Die Behandlung erfolgte in 2 aufeinanderfolgenden Jahren. Die Patienten erhielten 300 IR STALORAL Birke oder Placebo einmal täglich. Die Behandlung wurde jeweils ca. 4 Monate vor dem Start der Birkenpollensaison begonnen und während der Saison fortgeführt. Jede Behandlungsperiode begann mit einer 12-tägigen Dosissteigerungsphase.

Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche adjustierte Symptomscore (Adjusted Symptom Score, AdSS) während der zweiten Pollensaison. Zu den vordefinierten sekundären Endpunkten gehörten der durchschnittliche AdSS während der ersten Pollensaison und der durchschnittliche AdSS nach OAS Status, der durchschnittliche Rhinokonjunktivitis-Gesamtsymptomscore (Rhinokonjunktivitis Total Symptom Score, RTSS), der durchschnittliche Medikations-Score (Rescue Medication Score, RMS), der durchschnittliche kombinierte Score (Combined Score, CS) – ein kombinierter Score, der Symptome und den Gebrauch von symptomlindernder Medikation gleich gewichtet, der Lebensqualitäts-Score bei Rhinokonjunktivitis (Rhinokonjunktivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ), und der Anteil an Tagen mit Symptomkontrolle (Proportion of Symptom-Controlled Days, PSCD) während der ersten und zweiten Pollensaison (siehe Tabelle 5).

Zusätzlich wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt, um die Wirksamkeit von STALORAL Birke unter Verwendung eines weiteren kombinierten Symptom- und Medikations-Scores zu beurteilen, dem kombinierten Gesamtscore (Total Combined Score, TCS).

Die Behandlung mit STALORAL Birke zeigte im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt: Bei Patienten, die in 2 aufeinanderfolgenden Jahren eine Behandlung mit STALORAL Birke erhielten, war der durchschnittliche AdSS während der zweiten Pollensaison –30,6 % niedriger als bei Placebo-Patienten. Auch während der ersten Pollensaison war der Effekt statistisch signifikant (Tabelle 5).

Alle sekundären Endpunkte bestätigten den Behandlungseffekt von STALORAL Birke, mit statistisch signifikanten Verbesserungen bei STALORAL Birke Patienten gegenüber der Placebo-Gruppe (Tabelle 5).

In der Post-hoc-Analyse betrug die absolute Differenz im durchschnittlichen TCS zwischen STALORAL Birke und Placebo während der ersten und zweiten Pollensaison –2,76 (p < 0,0001) bzw. –3,81 (p < 0,0001), was einer relativen Differenz vs. Placebo von –23,6 % bzw. –37,1 % entsprach (Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

Phase-III-Studie VO/PH-BOU/96DK – ganzjährige Behandlung

Diese Phase-III-Studie war eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Doppel-Dummy-Studie, die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit STALORAL Birke im Vergleich zu subkutaner Immuntherapie (SCIT) und Placebo bei 71 Erwachsenen

Tabelle 5: Klinische Ergebnisse der Phase-III-Studie VO 68.10 [FAS_{P1/P2}]

Behandlung	LS-Mittelwert (Mittelwert für PSCD)		Absolute Differenz vs. Placebo [95 % KI]	Relative Differenz vs. Placebo	p-Wert
	300 IR	Placebo			
Primärer Endpunkt					
<i>Adjustierter Symptomscore (AdSS)</i>					
Pollensaison 2	4,64	6,68	-2,04 [-2,69, -1,40]	-30,6 %	< 0,0001
Sekundäre Endpunkte					
<i>Adjustierter Symptomscore (AdSS)</i>					
Pollensaison 1	6,07	7,49	-1,42 [-2,07, -0,77]	-19,0 %	< 0,0001
<i>Adjustierter Symptomscore (AdSS) bei Patienten ohne OAS</i>					
Pollensaison 1	5,40	7,06	-1,66 [-2,61, -0,71]	-23,5 %	0,0007
Pollensaison 2	4,00	5,59	-1,59 [-2,57, -0,60]	-28,4 %	0,0017
<i>Adjustierter Symptomscore (AdSS) bei Patienten mit OAS</i>					
Pollensaison 1	6,63	7,90	-1,27 [-2,18, -0,35]	-16,0 %	0,0069
Pollensaison 2	4,90	7,37	-2,47 [-3,37, -1,58]	-33,6 %	< 0,0001
<i>Rhinokonjunktivitis-Gesamtsymptom-Score (RTSS)</i>					
Pollensaison 1	5,15	6,01	-0,86 [-1,41, -0,31]	-14,4 %	0,0022
Pollensaison 2	4,02	5,58	-1,56 [-2,12, -1,00]	-28,0 %	< 0,0001
<i>Medikationsscore (RMS)</i>					
Pollensaison 1	0,59	0,83	-0,24 [-0,35, -0,14]	-29,3 %	< 0,0001
Pollensaison 2	0,40	0,68	-0,29 [-0,38, -0,19]	-41,9 %	< 0,0001
<i>Kombinierter Score (CS)</i>					
Pollensaison 1	0,72	0,92	-0,19 [-0,28, -0,11]	-21,1 %	< 0,0001
Pollensaison 2	0,53	0,81	-0,29 [-0,35, -0,19]	-33,9 %	< 0,0001
<i>Lebensqualitäts-Score bei Rhinokonjunktivitis (RQLQ(S))</i>					
Pollensaison 1	1,48	1,92	-0,44 [-0,74, -0,15]	-23,1 %	0,0033
Pollensaison 2	1,04	1,58	-0,55 [-0,85, -0,24]	-34,5 %	0,0005
<i>Anteil an Tagen mit Symptomkontrolle (PSCD₂₋₀)</i>					
Pollensaison 1	24,91	18,21	-	36,8 %	-
Pollensaison 2	34,71	22,20	-	56,3 %	-
Post-hoc Endpunkte					
<i>Kombinierter Gesamtscore (TCS)</i>					
Pollensaison 1	8,94	11,69	-2,76	-23,6 %	< 0,0001
Pollensaison 2	6,46	10,27	-3,81	-37,1 %	< 0,0001

FAS = Full Analysis Set; LS = Least Square; KI = Konfidenzintervall; OAS = orales Allergiesyndrom
 FAS_{P1/P2} = Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis STALORAL Birke während der ersten oder zweiten Behandlungsperiode erhalten haben und die mindestens einen adjustierten Symptomscore-Wert (AdSS) während der ersten (P1) bzw. zweiten (P2) Pollensaison unter Behandlung hatten

AdSS: Symptomscore, angepasst an den Gebrauch von symptomlindernder Medikation (Skala: 0–18)

RTSS (oder Täglicher Symptomscore (Daily Symptom Score, DSS)): Summe aus 4 Rhinitis- (Niesen, laufende Nase, juckende Nase, verstopfte Nase) und 2 Konjunktivitis-Symptomen (tränenende Augen, juckende Augen) (Skala: 0–18)

RMS: Score der symptomlindernden Medikation (Skala: 0–3)

CS: Ein kombinierter Score aus RTSS und RMS, bei dem Symptom- und Medikationsscores eine gleiche Wichtigkeit $[(RTSS/6) + RMS]/2$ (Skala: 0–3)

RQLQ(S): Lebensqualitäts-Score bei Rhinokonjunktivitis

PSCD₂₋₀: Anteil an Tagen mit RTSS ≤ 2 und RMS = 0

DMS (Täglicher Medikationsscore (Daily Medication Score)): Score der symptomlindernden Medikation (Antihistaminika-Tabletten, okuläre Antihistaminika, nasale Kortikosteroide) (Skala: 0–20)

TCS: Ein kombinierter Score aus DSS und DMS (Skala: 0–38)

(18–50 Jahre) mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinokonjunktivitis und/oder mildem Asthma untersucht hat.

Nach einer Basisperiode ohne Behandlung, die eine ganze Birkenpollensaison umfasste, wurden die Patienten in drei Gruppen randomisiert: STALORAL Birke (n = 23), SCIT (n = 24), Placebo (n = 24). Die Behandlung begann mit einer Dosissteigerungsphase, gefolgt von einer ganzjährigen Erhaltungs-

phase über 2 Jahre, in der die Erhaltungsdosis von bis zu 300 IR während des ersten Monats täglich, danach dreimal pro Woche genommen wurde.

Die primären Endpunkte waren Rhinokonjunktivitis-Symptom- und Medikationsscores während der Birkenpollen-Hauptsaison. Die klinische Wirksamkeit in den einzelnen Behandlungsgruppen wurde ermittelt durch

einen Vergleich der Werte in der Behandlungsperiode mit den Werten der Basisperiode (Veränderungen gegenüber der Basisperiode). Anschließend wurden die Werte der Behandlungsgruppen miteinander verglichen (paarweise Vergleiche).

Insgesamt führte die Behandlung mit STALORAL Birke zu einer Verbesserung der Rhinokonjunktivitis-Symptom- und Medikationsscores, während unter der Behandlung mit Placebo eine Verschlechterung der Scores beobachtet wurde.

Während der Hauptpollensaison im ersten Behandlungsjahr, waren die Veränderungen gegenüber der Basisperiode im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant für den Rhinitis- (p = 0.0184) und Konjunktivitis-Symptomscore (p = 0.0016), den Gesamt-Rhinokonjunktivitis-Symptomscore (p = 0.0045) und den Medikationsscore (p = 0.0245).

Die prozentuale Reduktion der täglichen durchschnittlichen Rhinokonjunktivitis-Symptom- und Medikationsscores während der Hauptpollensaison im 1. Behandlungsjahr betrug –31 % (Rhinitis), –42,9 % (Konjunktivitis), –36,6 % (Rhinokonjunktivitis) bzw. –25,4 % (Medikationsscore) für die STALORAL Birke Gruppe im Vergleich zu Placebo.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von STALORAL Birke wurde bisher nur bei Erwachsenen belegt.

Für Kinder unter 6 Jahren und Jugendliche über 15 Jahren liegen keine klinischen Daten vor. Für Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren existieren wenig klinische Daten. Die Wirksamkeit ist bisher noch nicht nachgewiesen. Daten zur Sicherheit lassen kein höheres Risiko als gegenüber Erwachsenen erkennen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der größere Anteil der Allergene in STALORAL Birke ist eine Mischung aus Proteinen und Glykoproteinen. Es ist keine Bioverfügbarkeit intakter Allergene im Blut zu erwarten. Aus diesem Grunde sind keine pharmakokinetischen Studien an Tieren oder Menschen durchgeführt worden, um das pharmakokinetische Profil und den Metabolismus von STALORAL Birke zu untersuchen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Genotoxizität mit Allergenextrakt aus Birkenpollen, der in STALORAL Birke enthalten ist, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol,
Natriumchlorid,
Glycerol,
Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- Haltbarkeit der Arzneimittel im unversehrten Behältnis:
STALORAL Birke 10 IR/ml und 300 IR/ml 3 Jahre
- Haltbarkeit der Arzneimittel nach Anbruch des Behältnisses: 4 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Es wird empfohlen, die Flaschen in aufrechter Position zu transportieren.

Anwendungsfertige STALORAL Birke Flaschen mit montierter Dosierpumpe dürfen nur mit befestigtem Sicherheitsring in ihrer Packung transportiert werden.

Anwendungsfertige STALORAL Birke Flaschen dürfen während eines Fluges nicht im Gepäckraum transportiert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Als Behältnis für 10 ml STALORAL Birke Lösung werden 12 ml Typ I Glasflaschen mit Chlorobutyl-Stopfen und Aluminiumkapsel mit Plastikkappe verwendet.

Die Farbe der Plastikkappe kennzeichnet die Konzentration der Lösung:

Blau: 10 IR/ml
Lila: 300 IR/ml

Folgende Packungen sind erhältlich:

- *Einleitungsbehandlung:*

STALORAL Birke 10 IR/ml und 300 IR/ml
Einleitungsbehandlung mit 1 × 10 ml STALORAL Birke 10 IR/ml und 4 × 10 ml STALORAL Birke 300 IR/ml

- *Fortsetzungsbehandlung:*

STALORAL Birke 300 IR/ml
Fortsetzungsbehandlung mit 5 × 10 ml STALORAL Birke 300 IR/ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur HandhabungHandhabung

Aus Sicherheitsgründen und um sicherzustellen, dass die Flaschen unversehrt bleiben, sind diese durch eine Aluminiumkapsel mit Plastikkappe hermetisch verschlossen.

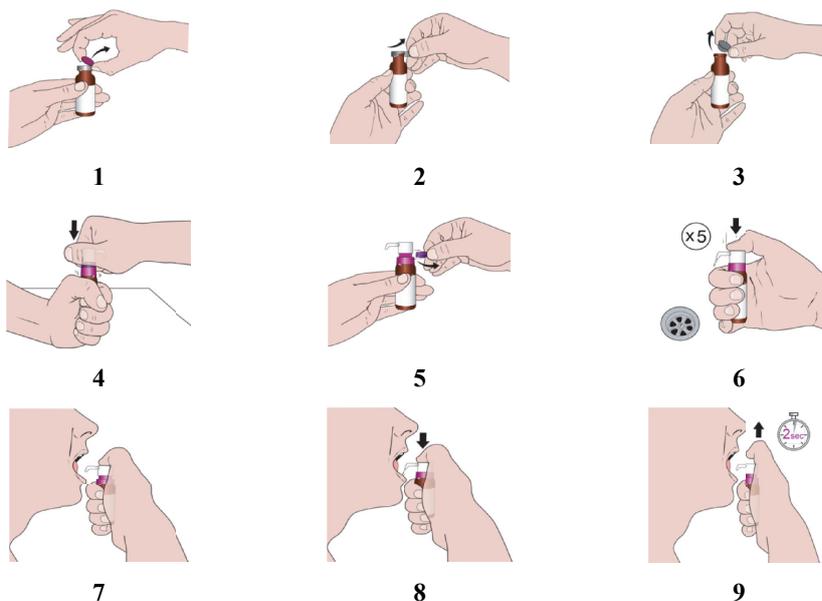
Hinweise für die erste Anwendung:

Siehe Anleitung

Bei den darauf folgenden Anwendungen Sicherheitsring entfernen und ab Schritt 7 beginnen.

Beseitigung

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



1. Die farbige Plastikkappe der Kapsel entfernen.
2. Die Metallkapsel hochziehen und die Aluminiumkapsel vollständig entfernen.
3. Den grauen Gummistopfen entfernen.
4. Die Pumpe aus ihrer Schutzverpackung nehmen. Die Flasche auf eine ebene Oberfläche stellen, sie mit einer Hand gut festhalten, und die Pumpe mit kräftigem Druck auf der Flasche befestigen.
5. Den orangefarbenen Sicherheitsring entfernen.
- 6. Die Pumpe vor der ersten Nutzung entlüften: Dazu den Dosierpumpenkopf fünfmal hintereinander vollständig nach unten drücken.**
Die dabei abgegebene Lösung sollte entsorgt werden.
Die Pumpe gibt erst nach 5 Hüben eine vollständige Dosis ab.
7. Das Mundstück im Mund unter der Zunge platzieren.
8. Den Dosierpumpenkopf fest und gleichmäßig bis zum Ende drücken. Dazu den Finger nutzen, mit dem am leichtesten der stärkste Druck ausgeübt werden kann.
9. Den Dosierpumpenkopf vollständig loslassen. **Zwischen den einzelnen Hüben mindestens 2 Sekunden warten.**
10. Vorgang wiederholen, bis die Anzahl der verschriebenen Hübe erreicht ist. **Das Arzneimittel soll für 2 Minuten unter der Zunge verbleiben, bevor es geschluckt wird.**
11. Das Mundstück nach Gebrauch abwischen und den Sicherheitsring wieder anbringen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STALLERGENES
6, rue Alexis de Tocqueville
92160 Antony
Frankreich

Örtlicher Vertreter
StallerGenes GmbH
Carl-Friedrich-Gauß-Str. 50
47475 Kamp-Lintfort
Tel. 02842 9040-0
Fax 02842 9040-165
E-Mail: de.info@stallergenesgreer.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

STALORAL Birke 10 IR/ml und 300 IR/ml
PEI.H.03013.05.1
STALORAL Birke 300 IR/ml
PEI.H.03013.03.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
STALORAL Birke 10 IR/ml und 300 IR/ml
27.04.2005
STALORAL Birke 300 IR/ml
10.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt