

**FACHINFORMATION****ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Diese Arzneimittel unterliegen einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige der Gesundheitsberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**SUBLIVAC Birke;** 40.000 AUN/ml, oromukosale Tropfen

**SUBLIVAC Bäume;** 40.000 AUN/ml, oromukosale Tropfen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Die Stärke des Produkts wird in biologischen Aktivitätseinheiten (AUN) ausgedrückt.

1 ml SUBLIVAC Birke enthält 40.000 AUN (Allergy Units Native). Die Zusammensetzung des Allergenpräparates ist festgelegt, es enthält Allergenextrakte aus Birkenpollen.

1 ml SUBLIVAC Bäume enthält 40.000 AUN (Allergy Units Native). Die Zusammensetzung des Allergenpräparates ist festgelegt, es enthält Allergenextrakte aus Birken-, Erlen- und Haselpollen in gleichen Stärkeanteilen.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Das Produkt enthält Pfefferminzöl (0,125 Mikroliter pro Milliliter).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Oromukosale Tropfen. Klare viskose Lösung mit Pfefferminzgeschmack zur sublingualen Anwendung, farblos bis gelblich-braun mit pH 7,5.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete****SUBLIVAC Birke**

Sublinguale Immuntherapie erwachsener Patienten zur Behandlung der durch Birkenpollen ausgelösten allergischen Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis mit kontrolliertem allergischen Asthma bronchiale oder ohne allergisches Asthma bronchiale.

**SUBLIVAC Bäume**

Sublinguale Immuntherapie erwachsener Patienten zur Behandlung der durch Baumpollen aus der Ordnung Fagales ausgelösten allergischen Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis mit kontrolliertem allergischen Asthma bronchiale oder ohne allergisches Asthma bronchiale.

Die Diagnosestellung erfordert eine allergologische Anamnese und den Nachweis einer klinisch relevanten allergenspezifischen Sensibilisierung des Patienten (Hautpricktest und/oder spezifisches IgE).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume soll nur von Ärzten mit Erfahrung in der Therapie allergischer Erkrankungen eingeleitet werden. Die erste Dosis sollte unter ärztlicher Aufsicht eingenommen und der Patient anschließend mindestens 30 Minuten ärztlich überwacht werden, damit eventuell auftretende Nebenwirkungen besprochen und deren etwaige Behandlung festgelegt werden kann.

Dosierung*Grundbehandlung*

Der erste Tag der Grundbehandlung beginnt mit der Einnahme von einem Tropfen. Bei guter Verträglichkeit wird die Dosis täglich um einen Tropfen gesteigert, bis die Höchstdosis von fünf Tropfen pro Tag erreicht ist. Wenn die Dosis während der Grundbehandlung nicht gut vertragen wird, muss der Patient den behandelnden Arzt vor der nächsten Einnahme informieren. Der Arzt entscheidet dann, wie fortzufahren ist.

*Fortsetzungsbehandlung*

Die Behandlung wird mit einer Tagesdosis von fünf Tropfen fortgesetzt.

Eine Tropfflasche reicht ungefähr drei Monate.

Es wird empfohlen, die Behandlung außerhalb der Pollensaison zu beginnen und während des Pollenflugs fortzuführen. Bei engmaschiger Überwachung kann die Behandlung auch in der Pollensaison begonnen werden, da es im Fall des Auftretens von Nebenwirkungen die Möglichkeit gibt, die Dosis vorübergehend zu reduzieren.

Ein Behandlungseffekt kann drei bis sechs Monate nach Therapiebeginn erwartet werden, wenn die Behandlung spätestens 12 Wochen vor dem erwarteten Pollenflugbeginn gestartet und während der Pollensaison fortgeführt wird. Internationale Behandlungsleitlinien empfehlen eine dreijährige Behandlungsdauer für die Allergen-Immuntherapie (auch spezifische Immuntherapie oder Hyposensibilisierung genannt), um eine möglichst nachhaltige Verbesserung zu erreichen. Wirksamkeitsdaten sind für eine 6- bis 9-monatige Behandlung mit SUBLIVAC Birke bei Erwachsenen vorhanden; es sind keine Daten für eine 3-jährige Behandlung verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Wenn im ersten Behandlungsjahr keine Verbesserung der Beschwerden beobachtet wird, gibt es keine Indikation, die Behandlung fortzuführen.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind

bisher noch nicht erwiesen. SUBLIVAC Birke und SUBLIVAC Bäume sind nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen.

#### *Ältere Patienten*

Die Anwendung des Präparates wurde nicht in Erwachsenen > 65 Jahre getestet.

#### **Dosisreduktion bei vorübergehender Therapieunterbrechung**

Bei vorübergehender Unterbrechung der Behandlung von mehr als einer Woche (z. B. auf Grund einer Erkrankung), soll die Dosis nach Rücksprache mit dem Arzt reduziert werden.

Für jede Woche der Unterbrechung wird empfohlen, die Tagesdosis um einen Tropfen zu reduzieren und danach wieder täglich gemäß Dosierungsempfehlung zu erhöhen, bis die vorher eingenommene Höchstdosis wieder erreicht ist.

#### **Dosisanpassung bei gesteigerter Reaktion**

Bei jeder außergewöhnlichen Reaktion muss der Patient vor der nächsten Einnahme den Arzt konsultieren, der die weitere Dosierung festlegt.

Bei gesteigerter Lokalreaktion oder moderaten bis gesteigerten Allgemeinreaktionen wird empfohlen, vorübergehend oder andauernd, einen bis mehrere Tropfen im Dosierungsschema zurückzugehen.

Falls sich die Verträglichkeit verbessert, kann nach Rücksprache mit dem Arzt die Dosis erneut schrittweise auf fünf Tropfen gesteigert werden.

#### Art der Anwendung

Vor dem ersten Gebrauch wird der Versiegelungsring von der roten Schutzkappe abgezogen.

Die Tropfflasche wird vor jeder Anwendung kurz aufgeschüttelt.

Die erforderliche Anzahl von Tropfen soll unter die Zunge (sublingual) gebracht und dort für zwei bis drei Minuten behalten werden, bevor sie heruntergeschluckt werden. Alternativ können die Tropfen auch mit einem Löffel unter die Zunge gebracht werden.

Es wird empfohlen, den blauen Tropfverschluss nach Gebrauch zu säubern, zum Beispiel mit einem sauberen, feuchten Papiertuch. Dann setzen Sie die rote Schutzkappe wieder auf den blauen Tropfverschluss.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Unkontrolliertes oder unzureichend behandeltes Asthma mit  $FEV_1 < 70\%$  des Sollwertes.
- Schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefekte und Immundefizienz, Immunsuppression.
- Maligne, neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert.
- Akute, schwere Entzündung der Mundhöhle.
- Schwangerschaft.
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei bekannter Vorgeschichte von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durch eine Immuntherapie sollte eine Behandlung mit SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume sehr

vorsichtig eingeleitet werden. Besondere Aufmerksamkeit ist notwendig bei Symptomen, die zu schweren systemischen Reaktionen führen könnten. Dazu gehören Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen, Engegefühl im Hals, Veränderungen an der Stimme, niedriger Blutdruck oder beschleunigter Puls. In diesen Fällen sollte eine Behandlung mit Adrenalin erwogen werden.

Bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung stellt der Einsatz von Adrenalin als Notfallmedikation möglicherweise ein Risiko dar. Dies sollte vor Therapiebeginn in Betracht gezogen werden.

Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Behandlung mit Betablockern, auch Betablocker enthaltenden Augentropfen, erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Die Einnahme von SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume sollte bei akuten fieberhaften Infektionen, systemischen Infektionen, Infektionen der Mundhöhle oder nach einer Zahnextraktion verschoben werden (siehe Punkt „Dosisreduktion bei vorübergehender Therapieunterbrechung“).

Eosinophile Oesophagitis ist ein bekannter Klasseneffekt von sublingualer Immuntherapie (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung oder das Absetzen von Antihistaminika, Mastzellstabilisatoren, Corticosteroiden oder anderen Arzneimitteln mit Antihistaminwirkung (z. B. bestimmte psychoaktive Medikamente), können die Empfindlichkeit des Patienten verändern.

Eine zusätzliche Allergenexposition (exogen oder iatrogen) kann die Empfindlichkeit erhöhen (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Immuntherapie sollte grundsätzlich nicht parallel zu einer immunsuppressiven Behandlung durchgeführt werden. Besondere Vorsicht ist erforderlich wenn eine sublinguale Immuntherapie parallel zu einer Behandlung mit Betablockern (inklusive Betablocker enthaltender Augentropfen) durchgeführt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Im seltenen Fall einer schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktion kann mit Adrenalin behandelt werden. Die Wirkungen des Adrenalins können bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern), Medikamenten zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung, wie Catechol-o-Methyltransferase (COMT)-Inhibitoren, behandelt werden, verstärkt werden; bei Alpha- und Betarezeptorenblockern kann die Wirkung von Adrenalin vermindert sein; dies ist vor Beginn einer spezifischen Immuntherapie zu berücksichtigen. Wenn wiederholte Adrenalingaben nicht den gewünschten Effekt erzielen, sollte der Einsatz von Dopamin oder Glucagon in Betracht gezogen werden.

Ist eine weitere Immuntherapie erforderlich, wird empfohlen, einen Abstand von mindestens 30 Minuten zwischen der Einnahme der Arzneimittel einzuhalten, um den Kausalzusammenhang von potenziellen unerwünschten Wirkungen besser zu erkennen.

Klinische Erfahrungen in Bezug auf gleichzeitige Schutzimpfung und Behandlung mit SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume sind nicht dokumentiert. Eine Schutzimpfung kann ohne Unterbrechung der Behandlung stattfinden, nachdem der Allgemeinzustand des Patienten ärztlich beurteilt wurde und wenn die Höchstdosis gut vertragen wird.

#### Einnahme von SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume zusammen mit Nahrungsmitteln und Alkohol

Wechselwirkungen mit Alkohol sind nicht bekannt und sind auf Grund des Wirkmechanismus nicht zu erwarten. Der Patient muss auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht werden, dass sich ein orales Allergiesyndrom entwickeln kann, bei dem Symptome, wie zum Beispiel Anschwellen der Lippen oder der Zunge auftreten können. Besonders bei Äpfeln und Nüssen kann dies vorkommen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen unzureichende Daten über die Anwendung von SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume bei Schwangeren vor.

#### Stillzeit

Daten über den Übergang von SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume und ihren Metaboliten in die Muttermilch liegen nicht vor. Es sollte entschieden werden, entweder vom Stillen oder aber von der Immuntherapie abzusehen, wobei der erwartete Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Mutter abgewogen werden sollte.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten über den Einfluss auf die Fertilität bei Menschen vor.

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

Es wird nicht erwartet, dass die Behandlung mit SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Gelegentlich kann bei der Einnahme eine leichte Müdigkeit auftreten. Dies sollte beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nach der Einnahme von SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume kann es zu verstärkten allergischen Reaktionen kommen. Diese treten meistens innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme auf. Nebenwirkungen können aber auch nach mehreren Stunden noch auftreten. Eine sublinguale Immuntherapie kann lokale Reaktionen in Mund, Ohren und Magen-Darm-Trakt hervorrufen. Die am häufigsten beobachteten lokalen Reaktionen nach der Einnahme von SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume sind lokale Reaktionen wie Rachenreizung, Rachenschwellung und Reaktionen im Mund, wie Anschwellen oder Jucken von Lippen und Zunge und Schmerzen in Rachen und Mundraum. Andere häufig beobachtete lokale Reaktionen

sind Ohrenjucken, Übelkeit und Schmerzen im Bauchraum. Neben Lokalreaktionen können systemische Reaktionen wie Rhinitis, Augenjucken, Dyspnoe oder Niesen auftreten. Wie bei anderen sublingualen spezifischen Immuntherapien kann es in seltenen Fällen auch zu einer anaphylaktischen Reaktion kommen. Dieses Ereignis wird unter „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ beschrieben.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen nach der MedDRA-Klassifikation beruht auf Daten aus zwei klinischen Studien, in denen insgesamt 436 Patienten mit SUBLIVAC Birke behandelt wurden. Für SUBLIVAC Bäume ist ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil zu erwarten.

Die Häufigkeit ist folgendermaßen klassifiziert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) oder selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ).

Tabelle 1: Andere Nebenwirkungen von SUBLIVAC Birke 40.000 AUN/ml

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Rhinitis
	Gelegentlich	Konjunktivitis, oraler Herpes, Pharyngitis, Nasopharyngitis
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Eosinophilie, Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Orales Allergie-Syndrom
	Gelegentlich	Nahrungsmittelallergie, jahreszeitbedingte Allergie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Geschmacksstörung, Kopfschmerzen, Parästhesie
Augenerkrankungen	Häufig	Augenjucken
	Gelegentlich	Allergische Konjunktivitis, Augenentzündung, Augenirritation, Augenschmerzen, Augenlidödem, vermehrte Lakrimation, okuläre Hyperämie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ohrenjucken
	Gelegentlich	Tinnitus, Ohrenbeschwerden
Herzkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Rachenreizung
	Häufig	Dyspnoe, Husten, Schmerzen im Oropharynx, Pharynxödem, Beschwerden an der Nase, Rhinorrhoe, Niesen
	Gelegentlich	Asthma, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Halstrockenheit, Dysphonie, Kehlkopfbeschwerden, Kehlkopfödem, Kehlkopfirritation, Pharynxerythem, oropharyngeale Schwellung, Hypoästhesie im Pharynxbereich, Engegefühl des Halses, allergische Rhinitis, Obstruktion der oberen Atemwege

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Oraler Pruritus
	Häufig	Abdominalschmerz, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Dysphagie, orale Beschwerden, Ödem des Mundes, Glossodynie, orale Hypästhesie, geschwollene Lippe, orale Parästhesie, geschwollene Zunge, Juckreiz der Zunge
	Gelegentlich	Bauch aufgetrieben, epigastrische Beschwerden, Diarrhoe, Brechreiz, Gastroduodenitis, Oesophagusödem, oesophageale Schmerzen, Oesophagitis, Mundschmerzen, Mundulzeration, aphthöser Ulkus, Mundtrockenheit, Rötung der Mundschleimhaut, Mundschleimhautbläschen, Zahnfleischjucken, Gaumenschwellung, Gingivaödem, Cheilitis, Lippenödem, Pruritus der Lippe, Stomatitis, Zungenbeschwerden, Glossitis, Zunge blasig, Zungenödem, Vergrößerung der Speicheldrüsen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus
	Gelegentlich	Angioödem, Anschwellen des Gesichts, Urtikaria, atopische Dermatitis, Ekzem, Erythem, Hyperhidrosis, Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktion an der Verabreichungsstelle
	Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, Gesichtsoedem, Ermüdung, Globusgefühl des Pharynx
Untersuchungen	Gelegentlich	Eosinophilenzahl erhöht, Gewicht erniedigt

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach der Einnahme von SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume kann in seltenen Fällen eine anaphylaktische Reaktion auftreten. Zu den typischen Warnsymptomen gehören Brennen, Jucken und Hitzegefühl auf und unter der Zunge, im Rachen und an den Handinnenflächen und Fußsohlen. Ein anaphylaktischer Schock ist gekennzeichnet durch graublasser Zyanose, Hypotonie, Tachykardie, Bronchialobstruktion und Bewusstlosigkeit. Eine sofortige Notfallbehandlung muss erfolgen.

Eosinophile Oesophagitis ist ein bekannter Klasseneffekt von sublingualer Immuntherapie. In den klinischen Studien wurden Einzelfälle von Dysphagie, Dyspepsie bzw. Oesophagitis in Verbindung mit einer SUBLIVAC Birke Behandlung berichtet. Patienten mit schweren oder anhaltenden gastro-oesophagealen Symptomen wie Dysphagie oder Dyspepsie, müssen einen Arzt konsultieren.

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Einnahme von SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume 40.000 AUN/ml bei Kindern und Jugendlichen vor.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des

Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung kann zu einer verstärkten allergischen Reaktion führen.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergen-Extrakte aus Baumpollen (ATC-Code: V01AA05).

##### Wirkmechanismus

Folgende immunologische Veränderungen werden in Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus diskutiert: Umorientierung der T-Zell-Antwort mit bevorzugter Bildung von allergenspezifischen T<sub>reg</sub>- oder Th<sub>1</sub>-Lymphozyten unter verminderter IgE-Produktion. Damit einher geht die Abnahme der Reaktionsbereitschaft mediatorfreisetzender Zellen. Die Produktion von blockierenden, entzündungshemmenden IgG- oder IgA-Antikörpern nimmt zu.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Ermittlung der optimalen Dosis wurde eine doppelblinde, Placebo kontrollierte kombinierte Dosis-Verträglichkeits-/Dosisfindungsstudie (DT-DRF) bei erwachsenen Patienten mit vier verschiedenen Dosierungen durchgeführt. Basierend auf den kombinierten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden 40.000 AUN/ml als die Dosierung mit dem besten Nutzen-Risikoverhältnis ausgewählt.

Zur Untersuchung der Sicherheit der verschiedenen Dosierungen wurden die Nebenwirkungen bei allen Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe dokumentiert. Es wurden jedoch keine größeren Unterschiede zwischen den verschiedenen SUBLIVAC Birke Dosierungen festgestellt. Es traten keine systemischen Nebenwirkungen vom Grad III oder IV auf, und die Mehrheit der Nebenwirkungen war von milder Intensität.

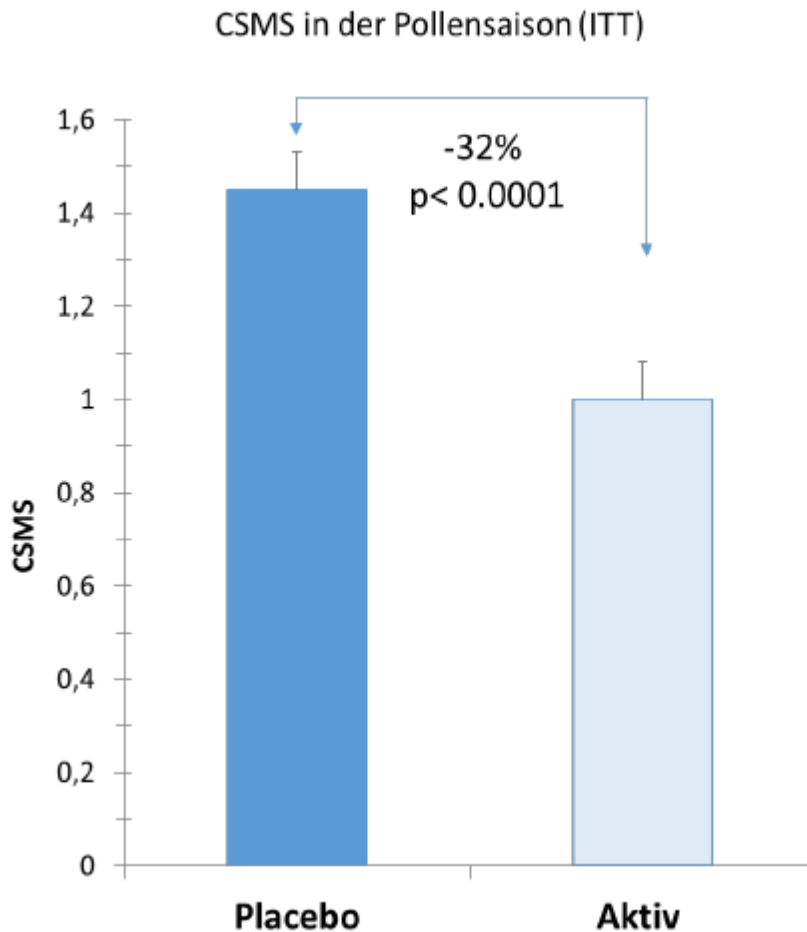
Anschließend wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III bei 406 erwachsenen Birkenpollenallergikern durchgeführt, mit mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis mit oder ohne kontrolliertem allergischem Asthma bronchiale (FEV<sub>1</sub> > 70% des Sollwertes). Die Behandlung mit SUBLIVAC Birke 40.000 AUN/ml oder Placebo wurde drei bis sechs Monate vor dem erwarteten Start der Birkenpollensaison begonnen und während der Saison fortgeführt. Dieser doppelblinden Phase folgte eine offene Phase, bei der 382 Patienten über einen Zeitraum von sechs Monaten mit SUBLIVAC Birke weiterbehandelt wurden.

Der primäre Endpunkt der doppelblinden Phase bestand in dem durchschnittlichen kombinierten Symptom- und Medikations-Score (CSMS) während der Pollensaison.

Die primären Wirksamkeitsergebnisse zeigten nach einer Behandlung die drei bis sechs Monate



vor der Birkenpollensaison begonnen und während der Saison fortgeführt wurde, eine signifikante ( $p < 0,0001$ ) und klinisch relevante (32%) Reduktion des CSMS bei Patienten, die mit SUBLIVAC Birke 40.000 AUN/ml behandelt wurden im Vergleich zu Placebo (siehe nachstehende Abbildung).



Zusätzlich zu dem Gesamt-CSMS zeigten alle sekundären Endpunkte während der (Haupt-) Pollensaison eine statistisch signifikante Verbesserung in der aktiven Wirkstoff-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinische Ergebnisse der Phase III Studie

	<i>Mittelwert (SE) Placebo (N=178)</i>	<i>Mittelwert (SE) SUBLIVAC Birke (N=179)</i>	<i>SUBLIVAC Birke - Placebo Differenz (95 % CI)</i>	<i>p-Wert</i>
<b><i>Primärer Endpunkt</i></b>				
Kombinierter Symptom- und Medikations-Score während der Pollensaison	1,45 (0,08)	1,00 (0,08)	-0,46 (-0,66, -0,26)	<0,0001
<b><i>Sekundäre Endpunkte</i></b>				
Kombinierter Symptom- und Medikations-Score während der <i>Haupt</i> -Pollensaison	1,56 (0,10)	0,96 (0,10)	-0,60 (-0,87, -0,33)	<0,0001
Symptom-Score während der <i>Haupt</i> -Pollensaison	0,90 (0,05)	0,53 (0,05)	-0,37 (-0,51, -0,23)	<0,0001
Medikations-Score während der <i>Haupt</i> -Pollensaison	0,66 (0,06)	0,43 (0,06)	-0,23 (-0,40, -0,06)	0,008
Prozent <i>Well Days</i> während der Pollensaison	52,26 (3,32)	67,53 (3,31)	15,26 (7,64, 22,89)	0,0001
Prozent <i>Severe Days</i> während der Pollensaison	9,47 (1,32)	4,04 (1,32)	-5,43 (-8,89, -1,97)	0,002
Rhinoconjunctivitis Quality Of Life Questionnaire-Score (RQLQ-S) während der Pollensaison	1,10 (0,09)	0,55 (0,09)	-0,55 (-0,77, -0,33)	<0,0001
General health Quality Of Life Questionnaire-Score (EQ-VAS) während der Pollensaison	-8,72 (1,27)	-3,95 (1,27)	4,77 (1,68, 7,86)	0,0025

Spezifische IgE-Werte waren in der aktiven Gruppe nach 12 Wochen signifikant erhöht und fielen bis zur Untersuchung am Studienende wieder ab (geometrischer Durchschnitt ssIgE Birkenpollen (95% CI): Placebo 0,99 (0,83, 1,17); SUBLIVAC Birke 1,31 (1,10, 1,55); p=0,02). Es wurden weiterhin statistisch signifikante Anstiege in Birkenpollen- und Bet v 1-spezifischen IgG und IgG<sub>4</sub> gegenüber Placebo beobachtet (alle p<0,0001).

Die doppelblinde Studienphase und die anschließende offene Phase ergaben, dass die Behandlung mit SUBLIVAC Birke 40.000 AUN/ml gut vertragen wird. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war von milder bis moderater Intensität. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war oraler Pruritus (33,2 %) und Rachenreizung (14,4 %). Alle während der klinischen Entwicklungsphase aufgetretenen produktbedingten Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.

### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung des Präparates bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Studien zur Pharmakokinetik mit SUBLIVAC Birke oder SUBLIVAC Bäume wurden nicht durchgeführt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nicht-klinische Daten lassen keine besonderen Gefahren für Menschen erkennen. Es sind keine Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität aus nicht-klinischen und klinischen Studien vorhanden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Glycerol  
Aminocaprinsäure  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat  
Pfefferminzöl  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

SUBLIVAC Birke: 3 Jahre.  
SUBLIVAC Bäume: 3 Jahre.

Das Produkt ist bis zu dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum verwendbar.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde bei aufrechter Lagerung unter 25 °C für sechs Monate nachgewiesen. Die Haltbarkeit des Produktes nach Anbruch darf zu keinem Zeitpunkt die allgemeine Haltbarkeit des Produktes überschreiten (siehe endgültiges Verfallsdatum).

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Tropfflasche aufrecht im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.  
Für Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Das Produkt ist in einer durchsichtigen Ph. Eur. Typ I Tropfflasche aus Klarglas mit 24 ml Lösung verpackt, hat einen blauen Tropfverschluss aus synthetischem Gummi und ist mit einer roten Schutzkappe verschlossen. Eine Einzelpackung enthält eine und eine Doppelpackung zwei Tropfflaschen.

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

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

HAL Allergie GmbH  
Poststraße 5-6  
40213 Düsseldorf  
Postfach 13 04 50  
40554 Düsseldorf  
Deutschland  
Tel.: +49 (0)211 - 9 77 65-0  
Fax: +49 (0)211 - 9 77 65-49  
E-Mail: [info@hal-allergie.de](mailto:info@hal-allergie.de)

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

SUBLIVAC Birke; PEI.H.07972.02.1  
SUBLIVAC Bäume; PEI.H.07974.02.1

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG****10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2018