

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STALORAL BM, soluzione orale di estratti allergenici per immunoterapia sublinguale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

La potenza allergenica di questo medicinale è espressa in unità IR.

Un flacone contiene 100 o 300 IR/ml di un estratto allergenico.

In alcuni casi specifici, viene fornito anche un flacone da 10 IR/ml.

Il principio attivo corrisponde a un estratto allergenico liofilizzato con mannitolo, o a una soluzione glicerinata di un estratto allergenico con mannitolo.

Per l'elenco degli eccipienti vedere paragrafo 6.1 "Elenco degli eccipienti".

- Unità IR (Indice di Reattività): un estratto di allergene è titolato a 100 IR/ml quando, mediante skin prick-test utilizzando Stallerpoint® in 30 pazienti sensibilizzati a questo allergene, induce un pomfo di 7 mm di diametro (media geometrica). La reattività cutanea di questi pazienti è allo stesso tempo dimostrata da una risposta positiva ad uno skin prick-test con codeina fosfato al 9% o istamina dicloroidrato 10 mg/ml.

Queste unità non sono intercambiabili con le unità usate per esprimere la potenza di altre preparazioni di estratti allergenici.

La riproducibilità da lotto a lotto del prodotto allergenico, confrontato con la Referenza Standard caratterizzata in vivo (In-House Reference Preparation – IHRP), viene garantita dalla standardizzazione biologica. Nella In-House Reference Preparation (IHRP) gli allergeni maggiori sono quantificati ed espressi in microgrammi (µg), corrispondenti a 100 IR, come di seguito specificato:

Estratto Allergenico	Allergene maggiore	Quantità in µg corrispondenti a 100 IR
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1	20
	Der p 2	4
<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f 1	50
Graminacee	Phl p 5	7
Betulla	Bet v 1	50
Olivo	Ole e 1	10
<i>Juniperus ashei</i> (Cupressaceae)	Jun a 1	100
Ambrosia	Amb a 1	100
Parietaria	Par o 1	20
Gatto	Fel d 1	80

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale per uso sublinguale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Allergie di tipo I (classificazione di Gell e Coombs) che provocano principalmente rinite, congiuntivite, rinocongiuntivite o asma (da lieve a moderata), di natura stagionale o perenne.

4.2 Posologia e modo di somministrazione:

- Posologia

Si dovrebbero considerare i vantaggi di iniziare una immunoterapia con allergeni già nella fase iniziale dell'evoluzione della patologia.

L'immunoterapia con allergeni non è raccomandata nei bambini di età inferiore ai 5 anni.

La posologia sarà regolata in base alle condizioni cliniche del paziente e al suo livello di reattività.

Nel caso di allergeni stagionali (es. graminacee, betulla, olivo), il trattamento dovrebbe iniziare prima dell'inizio della stagione dei pollini e continuare fino alla fine della stagione dei pollini (protocollo pre-stagionale).

Nel caso di allergeni perenni (es. acari), il trattamento potrebbe iniziare in qualsiasi momento dell'anno e proseguire per tutto l'anno (protocollo perenne).

Il trattamento può svolgersi in 2 fasi:

- Fase di inizio con incremento della dose giornaliera.
- Fase di mantenimento con dose giornaliera costante.

Fase di inizio: incremento della dose

La dose viene incrementata ogni giorno fino al raggiungimento della dose ottimale (dose di mantenimento), che viene stabilita dal medico per ciascun paziente in base all'allergene e alla sensibilità individuale.

- Per gli estratti allergenici disponibili alla concentrazione massima di 300 IR/ml

La dose viene incrementata ogni giorno a partire da 1 pressione (20 IR) del flacone di STALORAL BM da 100 IR/ml, fino al raggiungimento della dose di mantenimento in base all'allergene e alla sensibilità individuale del paziente (fino a 2 pressioni/giorno per allergie perenni e fino a 4 pressioni/giorni per allergie stagionali). A titolo indicativo, si veda la tabella seguente:

Giorni	Concentrazione del flacone	Numero di pressioni	Dose (IR)
G1	100 IR/ml	1	20
G2		2	40
G3	300 IR/ml	1	60

G4		2	120
G5		4	240

Il medico può consigliare una fase di induzione iniziando direttamente con una pressione del flacone di STALORAL BM da 300 IR/ml, fino a 2/4 pressioni dopo 2/3 giorni, in base all'allergene (fino a 2 pressioni/giorno per allergeni perenni e fino a 4 pressioni/giorni per allergeni stagionali) e alla sensibilità individuale del paziente. A titolo indicativo, si veda la tabella seguente:

Giorni	Concentrazione del flacone	Numero di pressioni	Dose (IR)
G1	300 IR/ml	1	60
G2		2	120
G3		4	240

In alcuni casi specifici, la fase di inizio potrà essere effettuata con un flacone di STALORAL BM da 10 IR/ml, somministrando dosi progressivamente crescenti partendo da 1 pressione (2 IR), fino a 5 pressioni dopo 5 giorni. A partire dal giorno 6, il trattamento continuerà con un flacone di STALORAL BM da 100 IR/ml con dosi aumentate giornalmente partendo da 1 pressione (20 IR), fino a 2/4 pressioni del flacone di STALORAL BM da 300 IR/ml dopo 9/10 giorni, in base all'allergene (fino a 2 pressioni/giorno per allergie perenni, fino a 4 pressioni/giorno per allergie stagionali) e alla sensibilità individuale del paziente. A titolo indicativo, si veda la tabella seguente:

Giorni	Concentrazione del flacone	Numero di pressioni	Dose (IR)
G1	10 IR/ml	1	2
G2		2	4
G3		3	6
G4		4	8
G5		5	10
G6	100 IR/ml	1	20
G7		2	40
G8	300 IR/ml	1	60
G9		2	120
G10		4	240

- Per gli estratti allergenici disponibili alla concentrazione massima di 100 IR/ml

La dose viene incrementata ogni giorno a partire da 1 pressione (20 IR) del flacone di STALORAL BM da 100 IR/ml, fino a 2/5 pressioni dopo 2/4 giorni (2 pressioni/giorno per allergie perenni, fino a 5 pressioni/giorno per allergie stagionali). A titolo indicativo, si veda la tabella seguente:

Giorni	Concentrazione del flacone	Numero di pressioni	Dose (IR)
G1	100 IR/ml	1	20
G2		2	40
G3		4	80
G4		5	100

In alcuni casi specifici, la fase di inizio potrà essere effettuata con un flacone di STALORAL BM da 10 IR/ml, somministrando dosi progressivamente crescenti partendo da 1 pressione (2 IR), fino a 5 pressioni dopo 5 giorni. A partire dal giorno 6, il trattamento continuerà con un flacone di STALORAL BM da 100 IR/ml con dosi aumentate giornalmente partendo da 1 pressione (20 IR), fino a 2/5 pressioni dopo 7/9 giorni (2 pressioni/giorno per allergie perenni, fino a 5 pressioni/giorno per allergie stagionali). A titolo indicativo, si veda la tabella seguente:

Giorni	Concentrazione del flacone	Numero di pressioni	Dose (IR)
G1	10 IR/ml	1	2
G2		2	4
G3		3	6
G4		4	8
G5		5	10
G6	100 IR/ml	1	20
G7		2	40
G8		4	80
G9		5	100

Fase di mantenimento: dose costante

- Per gli estratti allergenici disponibili alla concentrazione massima di 300 IR/ml

La posologia efficace è di almeno 1 pressione di STALORAL BM ogni giorno, in base all'allergene e alla sensibilità individuale del paziente.

Studi clinici con STALORAL BM hanno confermato che una dose giornaliera di 300 IR è ben tollerata.

- Per gli estratti allergenici disponibili alla concentrazione massima di 100 IR/ml

La posologia efficace è di 2-5 pressioni di STALORAL BM ogni giorno (2 pressioni/giorno per allergie perenni con protocollo perenne e fino a 5 pressioni/giorno fino alla fine della stagione pollinica per allergie stagionali con protocollo pre-costagionale).

- **Durata del trattamento**

L'immunoterapia con allergeni dovrebbe essere continuata per 3-5 anni

Il trattamento dovrebbe essere riconsiderato in assenza di un miglioramento significativo dei sintomi dopo 1 anno (allergia perenne) o dopo la prima stagione pollinica (allergia stagionale).

- **Interruzione temporanea del trattamento**

In caso di una interruzione inferiore a 1 settimana, si raccomanda di ricominciare il trattamento dall'ultima dose. In caso di interruzione superiore a 1 settimana, si raccomanda di ricominciare il trattamento con una pressione dell'ultimo flacone utilizzato, incrementando la dose secondo lo schema di inizio fino a raggiungere la dose di mantenimento.

- **Metodo di somministrazione**

Si raccomanda di assumere il trattamento durante il giorno, preferibilmente al mattino, in bocca senza cibo o bevande e a stomaco vuoto.

La soluzione deve essere posta direttamente sotto la lingua e mantenuta per due minuti prima di essere deglutita.

Utilizzare nei bambini sotto la supervisione di un adulto.

Prima di ciascun trattamento, verificare:

- la data di scadenza
- che il flacone da utilizzare sia quello prescritto (composizione, nome del paziente, concentrazione, schema).

Pulire l'estremità dopo l'uso.

4.3 Controindicazioni:

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere elenco degli eccipienti);
- Malattie autoimmuni, malattie da immunocomplessi o gravi immunodeficienze;
- Malattie maligne;
- Pazienti con asma non controllata o grave (FEV1 < 70% del valore previsto);
- Trattamento in corso con β -bloccanti (incluse le preparazioni oftalmiche topiche);
- Infiammazioni orali come il lichen planus orale, ulcerazioni orali o micosi orale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il paziente dovrebbe informare il medico di qualsiasi recente patologia concomitante o peggioramento della patologia allergica.

Prima di iniziare il trattamento è necessario che i sintomi allergici siano sotto controllo mediante un'appropriate terapia sintomatica, se necessario. Il trattamento dovrebbe essere posticipato in caso di sintomi allergici significativi al momento dell'inizio del trattamento.

In caso di comparsa di sintomi allergici, può essere necessario l'uso di medicinali come corticosteroidi, antistaminici e β 2-agonisti.

L'immunoterapia con allergeni dovrebbe essere considerata con attenzione in pazienti in trattamento con antidepressivi triciclici e inibitori delle monoaminoossidasi (MAOIs)

In caso di micosi, afte, lesioni della mucosa, perdita di denti o chirurgia della bocca, compresa l'estrazione dentale, il trattamento con STALORAL BM dovrebbe essere interrotto fino a completa guarigione.

STALORAL BM dovrebbe essere iniziato con cautela nei pazienti con storia di *esofagite eosinofila*. Se si verificano sintomi gastro-esofagei gravi o persistenti, compresi disfagia o dolore toracico, STALORAL BM dovrebbe essere interrotto e il paziente dovrebbe essere indirizzato da un gastroenterologo per ulteriori indagini. Il trattamento dovrebbe essere ripreso solo su istruzione del medico.

Il medicinale contiene 590 mg di cloruro di sodio per flacone (in una soluzione di 10 ml). Dovrebbe essere considerato per i pazienti che seguono una stretta dieta iposodica, in particolare per i bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

In studi clinici con STALORAL BM, non sono state riportate interazioni.

In caso di reazioni allergiche gravi, può essere necessario l'uso di adrenalina. Nei pazienti in trattamento con antidepressivi triciclici e inibitori delle monoaminoossidasi (MAOIs), il rischio di effetti indesiderati all'adrenalina può aumentare con possibili conseguenze fatali. Tale rischio dovrebbe essere considerato prima di iniziare il trattamento.

L'esperienza clinica relativa alla simultanea vaccinazione durante il trattamento con STALORAL BM è mancante. La vaccinazione può essere somministrata senza sospendere STALORAL BM sotto valutazione medica delle condizioni generali del paziente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici di utilizzo di STALORAL BM in donne in gravidanza.

Studi su animali non hanno indicato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, si raccomanda di non iniziare il trattamento con STALORAL BM durante la gravidanza. In caso si dovesse verificare una gravidanza durante il trattamento, questo può essere continuato sotto attenta supervisione.

Allattamento

Non è noto se STALORAL BM viene escreto nel latte.

Non sono stati condotti studi su animali per investigare l'escrezione di STALORAL BM nel latte.

Non possono essere esclusi rischi per il neonato/bambino.

Si dovrà decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento con STALORAL BM considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio del trattamento per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con STALORAL BM in studi preclinici. Tuttavia, l'esame istopatologico degli organi riproduttivi maschili e femminili non ha rilevato effetti negativi negli studi di tossicità a dosi ripetute con estratti di polline e acari contenuti in STALORAL BM.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

STALORAL BM non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento, i pazienti sono esposti agli allergeni che possono causare reazioni che compaiono immediatamente dopo la somministrazione o tardivamente.

Come con qualsiasi immunoterapia con allergeni, possono verificarsi reazioni allergiche gravi incluse grave patologia laringofagea o reazioni allergiche sistemiche (ovvero insorgenza acuta di una malattia con il coinvolgimento della cute, delle mucose, o di entrambe, compromissione respiratoria, sintomi gastrointestinali persistenti, o riduzione della pressione sanguigna e/o con sintomi associati). Informare i pazienti dei possibili segni e sintomi associati e nel caso si verificano far loro cercare assistenza immediata e interrompere il trattamento. Il trattamento dovrebbe essere ripreso solo su istruzioni del medico.

La tolleranza a una determinata dose in un paziente può variare nel tempo in dipendenza delle sue condizioni e dell'ambiente.

Un pre-trattamento con agenti anti-allergici (per esempio antistaminici) può ridurre la frequenza e la gravità delle reazioni avverse.

In caso di reazione avversa, dovrebbe essere riconsiderato lo schema terapeutico.

Vengono di seguito riportate le reazioni avverse mediante i termini MedDRA, e classificate tramite MedDRA System Organ Class e frequenza in base alla convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)
 Non comune (da $\geq 1/1,000$ a $<1/100$)
 Raro (da $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)
 Molto raro ($<1/10,000$)

Sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sangue e sistema linfatico	Raro	Linfadenopatia
Patologie del sistema immunitario	Non Comune	Ipersensibilità
	Raro	Reazione tipo malattia del siero
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Parestesia
	Raro	Mal di testa
Patologie dell'occhio	Comune	Prurito
	Non comune	Congiuntivite
Patologia dell'orecchio e del labirinto	Comune	Prurito
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Irritazione alla gola, edema della faringe, vesciche orofaringee, rinite, tosse
	Non comune	Asma, dispnea, disfonia, rinofaringite
Patologie gastrointestinali	Comune	Edema delle labbra, edema della lingua, prurito orale, edema della bocca, parestesia orale, fastidio orofaringeo, stomatiti, patologie della ghiandola salivare, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea
	Non comune	Dolore orale, gastrite, spasmo esofageo.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito, eritema
	Non comune	Orticaria
	Raro	Eczema
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	Raro	Artralgia, mialgia
Disordini generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Astenia, febbre

In ogni caso, il paziente deve informare il medico relativamente al manifestarsi di effetti indesiderati durante il trattamento con STALORAL BM.

Inoltre, sono state spontaneamente riportate le seguenti reazioni avverse: bocca secca, disgeusia, gonfiore orofaringeo, edema della laringe, angioedema, vertigini, shock anafilattico, infiammazione dell'esofago.

Segnalazioni di sospette reazioni avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse è importante. Permette di continuare il monitoraggio dell'equilibrio rischio/beneficio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Se sono state assunte dosi più elevate della dose giornaliera raccomandata, il rischio di effetti indesiderati e la gravità possono aumentare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estratto allergenico.

Codice ATC: V01AA

Il preciso meccanismo di azione dell'immunoterapia con allergeni non è perfettamente chiaro.

È stato dimostrato che l'immunoterapia con allergeni induce modificazioni nelle risposte dei linfociti-T, seguite da aumento delle IgG4 allergene-specifiche, e/o IgG1 e talvolta IgA e diminuzione delle IgE specifiche. Una seconda e probabilmente tardiva risposta immunologica è l'immunodeviiazione con uno shift nella risposta T-cellulare allergene specifica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La maggior parte degli allergeni in STALORAL BM sono una miscela di proteine e glicoproteine. Per la natura stessa dell'estratto, non ci si aspetta una diretta biodisponibilità di allergeni integri nel sangue dopo somministrazione sublinguale.

Pertanto, non sono stati effettuati studi di farmacocinetica negli animali o nell'uomo per accertare il profilo farmacocinetico e il metabolismo di STALORAL BM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali condotti con estratti allergenici contenuti in STALORAL BM per valutare la sicurezza farmacologica, la tossicità a dosi ripetute, la genotossicità, la tossicità sulla riproduzione e lo sviluppo.

La somministrazione cronica di elevati livelli di estratti di polline e acari contenuti in STALORAL BM tramite la via orale e/o sottocutanea non ha mostrato segni di tossicità nei ratti.

Gli studi di genotossicità sono stati condotti con numerosi estratti contenuti in STALORAL BM e non hanno mostrato potenziale mutagenicità o clastogenicità nei test *in vitro* (utilizzando cellule non mammarie e mammarie).

Non ci sono evidenze di teratogenicità embrionofetale e giovanile a seguito della somministrazione orale di estratti di polline o acari contenuti in STALORAL BM in ratti gravidi e conigli durante l'organogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Mannitolo
- Cloruro di sodio (0.59 g)
- Glicerolo (5.80 g)
- Acqua purificata (a 10 ml).

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

12 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

- *Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (+2°C - +8°C).*
- *Dopo la prima apertura:*
 - *per i flaconi a 10 e a 100 IR/ml o IC/ml: conservare in frigorifero (+ 2 ° C e + 8 ° C) non oltre 4 mesi;*
 - *per i flaconi a 300 IR/ml: conservare a temperatura ambiente durante l'uso non oltre 1 mese o in frigorifero (+ 2 ° C e + 8 ° C) non oltre 4 mesi;*

In ogni caso, durante il trasporto, i flaconi devono essere tenuti in posizione verticale.

I flaconi di STALORAL BM possono essere trasportati solo nella confezione muniti di anello di sicurezza.

I flaconi di STALORAL BM non possono essere trasportati nel compartimento merci dell'aereo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il contenitore primario è un flacone di vetro di tipo I con un erogatore pre-assemblato.

Ciascun flacone contiene 10 ml di soluzione.

Ciascun flacone è dotato di un erogatore a pressione che rilascia 200 µl di soluzione per pressione.

La confezione contiene il foglietto illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. DATA DI CREAZIONE DEL TESTO

Febbraio 2002.

8. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2015.

(STG158)

