

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ORALAIR 100 IR & 300 IR sublingvální tablety

ORALAIR 300 IR sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Allergenorum pollinum graminium extractum: srha laločnatá (*Dactylis glomerata* L.), tomka vonná (*Anthoxanthum odoratum* L.), jilek vytrvalý (*Lolium perenne* L.), lipnice luční (*Poa pratensis* L.) a bojínek luční (*Phleum pratense* L.)...100 IR* nebo 300 IR* v jedné sublingvální tabletě.

* IR (Index reaktivity): Jednotka IR byla definována jako míra alergenní účinnosti extraktu alergenů. Extrakt alergenů obsahuje 100 IR/ml, jestliže při kožním „prick“ testu s použitím lancety Stallerpoint® vznikne pupen o průměru 7 mm u 30 pacientů senzibilizovaných vůči tomuto alergenu (geometrický průměr). Kožní reaktivita těchto pacientů se současně prokazuje pozitivní odpovědí při kožním „prick“ testu buď jako reaktivita na 9% kodein-fosfát nebo na histamin-dihydrochlorid 10 mg/ml. Jednotka IR používaná společností Stallergenes není srovnatelná s jednotkami používanými jinými výrobci alergenů.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna sublingvální tableta 100 IR obsahuje 83,1 - 83,6 mg monohydrátu laktosy.

Jedna sublingvální tableta 300 IR obsahuje 81,7 - 83,2 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz Bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta.

Tablety 100 IR jsou jemně tečkované, bílé až béžové, s vyraženým číslem “100” na obou stranách.

Tablety 300 IR jsou jemně tečkované, bílé až béžové, s vyraženým číslem “300” na obou stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba alergické rinitidy způsobené pyly trav s konjunktivitidou nebo bez konjunktivitidy u dospělých, dospívajících a dětí (starších 5 let) s klinicky relevantními symptomy a diagnostikované pozitivním kožním testem a/nebo pozitivním titrem IgE, specifickým pro některý z pylů trav homologní skupiny lipnicové (*Pooideae*)¹.

¹ *Pooideae*, homologní skupina trav (mírného pásma): *Phleum pratense* (bojínek luční), *Anthoxanthum odoratum* (tomka vonná), *Avena sativa* (oves setý), *Dactylis glomerata* (srha laločnatá), *Festuca spp.* (kostřava), *Holcus lanatus* (medyněk vlnatý), *Hordeum vulgare* (ječmen obecný), *Lolium perenne* (jilek vytrvalý), *Poa pratensis* (lipnice luční), *Secale cereale* (žito seté), *Triticum aestivum* (pšenice setá).

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem ORALAIR smí předepisovat a zahajovat lékař, který je odpovídajícím způsobem vyškolen a má odpovídající zkušenosti s léčbou alergických onemocnění. V případě pediatrické léčby musí být lékař patřičným způsobem vyškolen a mít odpovídající zkušenost s léčbou dětí.

Pacient má užít první tabletu léčivého přípravku ORALAIR pod dohledem lékaře a má být po dobu 30 minut sledován.

Dávkování

Léčba sestává z úvodní fáze (včetně 3denní fáze navyšování dávky) a udržovací fáze.

Zahájení léčby

Dávka přípravku ORALAIR má být zvýšena během tří dnů, aby se dosáhlo udržovací dávky podle následujícího schématu:

Den 1	1 tableta 100 IR
Den 2	2 tablety 100 IR současně
Den 3	1 tableta 300 IR

Období zvyšování dávky lze prodloužit, pokud to lékař považuje za nutné na základě stavu pacienta.

Udržovací léčba

Dávka pro dospělé, dospívající a děti je 300 IR denně.

Udržovací léčba má pokračovat jednou sublingvální tabletou přípravku ORALAIR 300 IR denně až do konce pylového období.

Léčba by měla být zahájena přibližně 4 měsíce před očekávaným nástupem pylové sezóny a musí pokračovat až do konce pylové sezóny.

Doba léčby

Mezinárodní doporučené postupy pro léčbu uvádějí, že k dosažení dlouhodobé účinnosti po ukončení léčby je třeba podávat alergenovou imunoterapii minimálně 3 roky.

Pokud během první pylové sezóny nedojde k relevantnímu zlepšení příznaků, není k pokračování v léčbě žádná indikace.

Obecně pokud se léčba přeruší na dobu kratší než 7 dní, má se poté v léčbě pokračovat. Pokud by přerušeni trvalo déle než 7 dní, doporučuje se v léčbě pokračovat za lékařského dohledu.

Zvláštní populace

S imunoterapií přípravkem ORALAIR u pacientů starších 65 let nejsou žádné klinické zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ORALAIR u dětí ve věku do 5 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje o léčbě dětí přípravkem ORALAIR po dobu delší než jednu sezónu travních pylů.

U dospívajících a dětí starších než 5 let se používá stejné dávkování jako u dospělých.

Způsob podání

Tableta se má vložit pod jazyk a nechat zcela rozpustit pod jazykem (po dobu alespoň 1 min) a pak spolknout.

Doporučuje se užívat tablety během dne, pokud jsou prázdná ústa. Následujících 5 minut nemá pacient nic jíst a pít.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v Bodě 6.1;
- Závažné nekontrolované nebo nestabilní astma ($FEV_1 < 80$ % předpovídané hodnoty) nebo závažné zhoršení astmatu během předchozích 3 měsíců;
- Pacienti s aktivním nebo nedostatečně kontrolovaným autoimunitním onemocněním, poruchami imunity, imunodeficiencí, imunosupresí nebo maligním neoplastickým onemocněním s relevancí k aktuálnímu onemocnění;
- Závažné záněty v ústní dutině (například lichen planus, vředy v ústní dutině nebo orální mykóza);
- Zahájení alergenové imunoterapie během těhotenství je kontraindikováno (viz Bod 4.6).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné alergické reakce

Stejně jako u každé alergenové imunoterapie může dojít k závažným alergickým reakcím včetně závažných laryngofaryngeálních poruch nebo systémových alergických reakcí (tj. akutní nástup onemocnění s postižením kůže, tkáně sliznice nebo obojího, zhoršení dýchání, přetrvávající gastrointestinální příznaky nebo snížený krevní tlak a/nebo související příznaky). Pacienti mají být poučeni o projevech a příznacích závažných alergických reakcí a v případě závažné alergické reakce by měl pacient vysadit léčbu a okamžitě vyhledat lékařskou péči. Léčba má být znovu zahájena pouze na pokyn lékaře.

Předchozí systémová alergická reakce na alergenovou imunoterapii

Zahájení léčby přípravkem ORALAIR u pacientů, kteří dříve měli systémovou alergickou reakci na předchozí alergenovou imunoterapii, má být pečlivě zváženo a k dispozici mají být prostředky k léčbě případných reakcí.

Astma

Astma je známý rizikový faktor závažných systémových alergických reakcí. Stav astmatu je třeba před zahájením léčby pečlivě vyhodnotit (viz Bod 4.3).

Pacienti s astmatem mají být kontrolováni při zahájení léčby a během celé doby trvání léčby přípravkem ORALAIR. Po zahájení léčby přípravkem ORALAIR se nedoporučuje náhlé vysazení léků pro kontrolu astmatu.

Pacienti se současným astmatem musí být informováni, že v případě náhlého zhoršení jejich astmatu je potřeba okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

U pacientů s astmatem s akutní infekcí dýchacích cest by mělo být zahájení léčby přípravkem ORALAIR odloženo, dokud infekce nevyzímá.

Kardiovaskulární onemocnění

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním může být zvýšené riziko systémových alergických reakcí. To má být zváženo před zahájením léčby přípravkem ORALAIR.

Beta-adrenergní blokátory

Pacienti užívající beta-adrenergní blokátory nemusejí odpovídat na běžné dávky adrenalinu používané k léčbě závažných systémových reakcí, včetně anafylaxe. Beta-adrenergní blokátory antagonizují kardiostimulační a bronchodilatační účinky adrenalinu.

MAOI, tricyklická antidepresíva a inhibitory COMT

Alergenovou imunoterapii je třeba pečlivě zvážít u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), tricyklickými antidepresivy nebo inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT), protože tyto léky mohou zesilovat účinky adrenalinu.

Mírné až středně závažné lokální alergické reakce

Léčba spočívá v expozici alergenům, na které je pacient alergický. Proto lze očekávat mírné nebo středně závažné lokální alergické reakce v orofaryngeální oblasti (např. svědění v ústech, podráždění hrdla, svědění v

uších). Pokud u pacienta dojde k významné reakci v místě aplikace, lze zvážit symptomatickou léčbu (např. antihistaminika).

Léze v ústech

V případech chirurgického zákroku v ústní dutině, včetně extrakce zubů, je třeba zahájení podávání přípravku ORALAIR odložit a probíhající léčbu přerušit až do úplného zahojení ústní dutiny.

Eozinofilní ezofagitida

V souvislosti přípravkem ORALAIR byla hlášena eozinofilní ezofagitida. Pokud se během léčby přípravkem ORALAIR vyskytnou závažné nebo přetrvávající gastroezofageální příznaky, včetně dysfagie nebo bolesti na hrudi, léčba musí být přerušena a pacient vyšetřen svým lékařem. Léčba může být obnovena pouze podle pokynů lékaře.

Autoimunitní onemocnění v remisi

U pacientů s autoimunitním onemocněním v remisi má být přípravek ORALAIR předepisován s opatrností.

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktosy, úplný nedostatek laktasy nebo glukoso-galaktosová malabsorpce nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

V klinických hodnoceních s přípravkem ORALAIR, ve kterých pacienti mohli užívat léčbu alergických symptomů (antihistaminika, steroidy), nebyly hlášeny žádné interakce.

Nejsou k dispozici žádné údaje o možných rizicích souběžné imunoterapie s dalšími alergeny během léčby přípravkem ORALAIR.

Současná léčba symptomatickými antialergiky nebo léky obsahující anti-IgE protilátky, např. omalizumab může zvýšit úroveň tolerance pacienta k imunoterapii. To je třeba vzít v úvahu při vysazení těchto léků.

Klinické zkušenosti týkající se souběžné vakcinace a léčby přípravkem ORALAIR nejsou k dispozici. Očkovat bez přerušení léčby přípravkem ORALAIR lze po lékařském vyhodnocení celkového zdravotního stavu pacienta.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o užívání přípravku ORALAIR u těhotných žen nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz Bod 5.3).

Léčba přípravkem ORALAIR nemá být zahájena během těhotenství (viz Bod 4.3) vzhledem k potenciálnímu riziku závažných systémových alergických reakcí (anafylaktické reakce). Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, lze pokračovat v užívání přípravku ORALAIR pokud je to nutné, avšak za pečlivého dohledu.

Kojení

Není známo, zda se extrakty alergenů pylů 5 trav vylučují do lidského mateřského mléka.

Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se zahájení alergenové imunoterapie v průběhu kojení.

Nicméně systémová expozice léčivé látky přípravku ORALAIR je u kojící matky zanedbatelná, a proto je možné zvážit užívání přípravku ORALAIR během kojení na základě posouzení prospěšnosti léčby pro matku a prospěšnosti kojení pro dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o ovlivnění fertility u člověka.

S účinnou látkou přípravku ORALAIR nebyly provedeny žádné studie fertility na zvířatech. Nicméně histopatologická vyšetření samčích a samičích reprodukčních orgánů ve studiích toxicity po opakovaných dávkách extraktů alergenů pylů 5 trav neukázala žádné nežádoucí nálezy.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ORALAIR nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Při léčbě přípravkem ORALAIR jsou pacienti vystaveni alergenům, které mohou vyvolat reakce v místě aplikace a/nebo systémové alergické symptomy.

Proto lze během terapie očekávat reakce v místě aplikace (např. svědění v ústech a podráždění v krku).

Pokud pacient během léčby zaznamená reakce v místě aplikace, je možné zvážit symptomatickou léčbu (například antihistaminiky).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během placebem kontrolovaných klinických studií byl celkový počet 1 038 dospělých pacientů a 154 pediatrických pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou související s travními pyly léčen přípravkem ORALAIR 300 IR jednou denně. Nežádoucí účinky hlášené u těchto pacientů jsou shrnuty v tabulce níže.

Většina nežádoucích účinků, které vedly k předčasnému ukončení studie, souvisela s reakcí v místě aplikace. Tyto reakce byly mírné až středně závažné, ne závažné.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků je seřazen podle tříd orgánových systémů s následující frekvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$). V každé kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky hlášené během postmarketingového sledování jsou uvedeny v tabulce níže s frekvencí „není známo“.

Orgánový systém	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Nasofaryngitida, rinitida
	Méně časté	Herpes úst, otitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita, syndrom alergie dutiny ústní
	Není známo	Anafylaktická reakce
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závratě, dysgeuzie, somnolence,
	Vzácné	Úzkost
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitida, svědění očí, zvýšené slzení
	Méně časté	Otok očí, oční hyperemie, suché oči
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Svědění uší
	Méně časté	Ušní diskomfort
Cévní poruchy	Vzácné	Zčervenání
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Podráždění v krku
	Časté	Faryngeální otok, astma, dušnost, kašel, dysfonie, alergická rinitida (nasální kongesce, kýchání, rinorea, nosní diskomfort),

		kongesce vedlejších nosních dutin,
	Méně časté	Otok laryngu, sípání, zúžení hrdla, faryngeální hypestezie, ,
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Orální svědění
	Časté	Otok úst, otok jazyka, otok rtů, orofaryngeální puchýřstomatitida, průjem, zvracení, bolest břicha, dyspepsie, dysfagie, nevolnost, glosodynie, hypestezie v ústech, parestezie v ústech, orofaryngeální bolest, orofaryngeální diskomfort, orální diskomfort, svědění jazyka, svědění rtů, sucho v ústech, suché hrdlo
	Méně časté	Otok patra, gastritida, gastroezofageální reflux, vřidky v ústech, ezofageální bolest, bolest úst, cheilitida, říhání, gingivitida, glositida, odynofagie, ústní porucha, zvětšení slinných žláz, zvýšené slinění, poruchy jazyka.
	Není známo	Eozinofilní ezofagitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Kopřivka, atopická dermatitida, svědění
	Méně časté	Angioedém, vyrážka, akné
	Vzácné	Otok tváře
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Hrudní diskomfort
	Méně časté	Pocit knedlíku v krku, astenie, příznaky podobné chřipce
Vyšetření	Vzácné	Zvýšený počet eosinofilů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Exkoriace

Při srovnání nežádoucích účinků hlášených v klinické studii v prvním období léčby, bylo hlášeno méně typů a nižší frekvence nežádoucích účinků v druhém a třetím období léčby, u dospělých pacientů léčených přípravkem ORALAIR během 3 po sobě následujících sezón travních pylů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Během léčby přípravkem ORALAIR jsou pacienti vystaveni alergenům, které mohou způsobit reakce v místě aplikace a/nebo systémové alergické symptomy.

Proto lze během terapie očekávat reakce v místě aplikace (např. svědění v ústech a podráždění v krku). Pokud pacient během léčby zaznamená reakce v místě aplikace, je možné zvážit symptomatickou léčbu (například antihistaminiky).

Tak jako u každé alergenové imunoterapie se mohou objevit závažné alergické reakce včetně závažné laryngofaryngeální poruchy a systémových alergických reakcí (např. náhlé vzplanutí onemocnění postihujícího pokožku, sliznice nebo obojí, útlum dýchání, přetrvávající trávící příznaky nebo snížený krevní tlak a/nebo související příznaky). Informujte pacienta o možných souvisejících příznacích a poučte jej o nutnosti okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a přerušit léčbu při jejich výskytu. Léčbu lze znovu zahájit pouze na radu lékaře.

Pediatrická populace

Obecně, bezpečnostní profil u pediatrické populace je podobný profilu dospělých. Následující uvedené reakce byly hlášeny s vyšším výskytem u pediatrické populace než u dospělých: kašel, nosofaryngitida, otok úst (velmi často), orální alergický syndrom, cheilitida, glositida, sevřené hrdlo, ušní diskomfort (často).

Navíc k tabulkovému přehledu, se u dětí a dospívajících léčených přípravkem ORALAIR vyskytly následující nežádoucí účinky: tonsilitida, bronchitida (často), bolest na hrudi (méně často).

Po uvedení na trh

Po uvedení na trh byly u dospělých, dospívajících a dětí hlášené následující nežádoucí účinky: exacerbace astmatu, systémová alergická reakce, eozinofilní ezofagitida.

Frekvence těchto nežádoucích účinků při léčbě přípravkem ORALAIR není známa.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webová stránka: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Jestliže jsou užívány vyšší než doporučené denní dávky, zvyšuje se riziko nežádoucích účinků včetně systémových nežádoucích účinků nebo závažných místních nežádoucích účinků. V případě výskytu závažných příznaků, například angioedému, obtíží při polykání, obtíží při dýchání, změny hlasu nebo pocitu plnosti v hrdle je nutno ihned vyhledat lékařskou pomoc.

V případě předávkování je třeba tyto nežádoucí účinky léčit symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: extrakt alergenů, pyly trav
ATC kód: V01AA02

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek ORALAIR se používá k léčbě pacientů se specifickými IgE zprostředkovanými symptomy alergické rinitidy s konjunktivitidou nebo bez konjunktivitidy způsobené pyly trav.

Cílem farmakodynamického působení je imunitní systém. Cílem léčby je indukovat odpověď imunitního systému na alergen, jímž má být pacient léčen. Úplný a přesný mechanismus působení, který stojí za klinickým účinkem specifické imunoterapie není plně znám a dokumentován. Ukázalo se, že léčba přípravkem ORALAIR indukuje systémovou kompetitivní protilátkovou odpověď na trávy a vyvolává zvýšení specifického IgG. Klinický význam těchto zjištění nebyl dosud objasněn.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie VO34.04

Byla provedena evropská, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Tato studie zahrnovala 628 dospělých se sezónní alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktivitidou způsobenou pyly trav, jak bylo potvrzeno kožními testy a/nebo pozitivním titrem IgE specifickým pro travní pyly.

Pacienti byli randomizováni do 4 skupin: placebo (n=156), ORALAIR 100 IR/den (n=157), ORALAIR 300 IR/den (n= 155) a ORALAIR 500 IR/den (n=160).

Každý pacient dostával sublingvální dávku jednou denně po dobu zhruba 4 měsíců před začátkem pylové sezóny a dále po celou tuto jednu pylovou sezónu. Analýza výsledků zahrnovala 569 vyhodnotitelných pacientů (placebo, n=148; ORALAIR 100 IR, n=142; ORALAIR 300 IR, n=136; ORALAIR 500 IR, n=143). Účinnost v průběhu této jedné pylové sezóny byla stanovena pomocí Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (Skóre celkových symptomů rinokonjunktivity, RTSS, (podrobnosti viz níže).

Výsledky této studie ukázaly srovnatelnou účinnost dávek 500 a 300 IR, přičemž údaje vztahující se k bezpečnosti byly ve prospěch dávky 300 IR, což vedlo k doporučené dávce 300 IR denně.

Ve skupině 300 IR bylo ve srovnání s placebovou skupinou (do Intent to Treat (ITT) populace bylo zahrnuto 136, resp. 148 pacientů) dosaženo následujících výsledků týkajících se účinnosti:

Studie VO34.04: výsledky týkající se účinnosti (po dobu jedné pylové sezóny)

Primární cílový parametr

Studie VO34.04	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Rhinoconjunctivitis symptom score ^A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09 ; -0,69]	27,3%	0,0001

*Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

** hodnota p ANCOVA

^A Skóre symptomů: Průměrné denní celkové skóre symptomů rinokonjunktivity pro každého pacienta v průběhu pylové sezóny trav. Symptomy rinokonjunktivity zahrnovaly kýčání, výtok z nosu, svědění nosu, nasální kongesci, slzící oči, svědění očí (rozpětí skóre 0 – 18, horní hodnota 18 představuje permanentní, velmi silnou intenzitu všech šesti symptomů).

Sekundární cílové parametry

Studie VO34.04	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota Průměr [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Použití záchranné léčby ^B	19,7% (24,8) 10,6%	27,9 % (29,3) 19,7%	-	-	-
Skóre kvality života ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47 ; -0,04]	21,1%	=0,0199

*Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

** hodnota p ANCOVA

^B Použití záchranné léčby: Procentuální podíl dnů s alespoň jedním užitím záchranné léčby na pacienta, hodnota p' = 0,0194 NS (Wilcoxon).

^C Kvalita života byla hodnocena na vrcholu pylové sezóny pomocí dotazníku k hodnocení kvality života při rinokonjunktivitidě (Quality of Life Questionnaire, RQLQ, rozpětí skóre 0 – 7, vyšší skóre znamená horší kvalitu života).

Globální hodnocení účinnosti léčby pacienty: 119/136 (88%) pacientů ve skupině ORALAIR 300 IR a 108/148 pacientů (73%) v placebo skupině zaznamenalo mírné až středně významné nebo dobré až vynikající zlepšení ve srovnání s tím, jak si vybavovali předchozí pylovou sezónu.

Výsledky ANCOVA pro střední hodnotu skóre každého ze šesti jednotlivých symptomů, jejichž hodnota se mohla pohybovat od 0 do 3, prokázaly lepší výsledky při podávání 300 IR tablet oproti placebo u kýčání (-0,19), výtoku z nosu (-0,23), nasální kongesce (-0,28), svědění očí (-0,24) a slzících očí (-0,21).

Podíly pacientů, kteří nepoužili záchrannou léčbu, činily 35,3% ve skupině s 300 IR skupině a 27,0% v placebo skupině (NS).

Post-hoc cílové parametry (provedeno po odslepení):

Studie VO34.04	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl středních hodnot Průměr [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Průměrné korigované skóre symptomů po úpravě ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66 ; -1,02]	29,1%	<0,0001**
Průměrné skóre záchranné léčby ^E	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29 ; -0,05]	35,0%	0,0047**
PSCD ₂₋₀ ^F	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD ^G	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

* Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

** hodnota p ANCOVA/*** hodnota p Wilcoxon

^D Průměrné skóre symptomů po úpravě (Average Adjusted Symptom Score, AASS): Průměrná skóre symptomů vztažená k použití záchranné léčby (pro každého pacienta, za použití denního skóre symptomů a denního užití záchranné léčby).

^E Průměrné skóre záchranné léčby: Průměrné denní skóre záchranné léčby pro každého pacienta v průběhu pylové sezóny trav. Použitá léčba byla hodnocena následovně: žádná záchranná léčba = 0, antihistaminika (perorální a/nebo oční) = 1, nasální kortikosteroidy = 2 a perorální kortikosteroidy = 3.

^F Procentuální podíl dní s kompenzovanými symptomy (Percentage of Symptom Controlled Days, PSCD₂₋₀): Procentuální podíl dní se skóre symptomů ne vyšším než 2 a bez záchranné léčby.

^G Podíl dní bez symptomů a bez záchranné léčby (Proportion of Symptom and rescue medication-Free days, PSFD): Podíl dní bez symptomů a bez užití záchranné léčby.

Šedesát jedna pacientů (45%) ve skupině 300 IR mělo v průběhu pylové sezóny trav více než 50% dní s kompenzovanými symptomy (Symptom Controlled Days, se skóre symptomů ne vyšším než 2 a bez užití záchranné léčby) oproti 40 pacientům (27%) v placebo skupině.

Pediatriká populace

Studie VO52.06

Byla provedena evropská, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (studie VO52.06). Tato studie zahrnovala 278 pacientů ve věku od 5 do 17 let se sezónní alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktivitidou způsobenou pyly trav, jak bylo potvrzeno kožními testy a pozitivním titrem IgE specifickým na travní pyly.

Pacienti byli randomizováni do 2 skupin: placebo (n=139) nebo ORALAIR 300 IR/den (n=139). Každému pacientovi byla podávána sublingvální dávka jednou denně po dobu zhruba 4 měsíců před zahájením pylové sezóny a dále po celou tuto jednu pylovou sezónu. Po první 3 dny léčebné fáze bylo dodržováno vzestupné schéma dávkování, kdy se dávka zvyšovala o 100 IR za den od výchozí dávky 100 IR až po denní dávku 300 IR. Analýza výsledků zahrnovala 266 vyhodnotitelných pacientů (placebo, n=135 a ORALAIR 300 IR, n=131). Účinnost byla stanovena na základě Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (Skóre celkových symptomů rinokonjunktivity, RTSS, podrobnosti viz níže) v průběhu této jedné pylové sezóny.

Analýza účinnosti porovnávající skupinu, které bylo podáváno 300 IR, se skupinou, které bylo podáváno placebo (do Intent to Treat (ITT) populace bylo zahrnuto 131, resp. 135 pacientů) poskytla následující výsledky:

Studie VO52.06: výsledky týkající se účinnosti (po dobu jedné pylové sezóny):

Primární cílový parametr

Studie VO52.06	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota Průměr [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Rhinoconjunctivitis symptom score ^A	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80 ; -0,46]	28,0%	0,001

*Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

** hodnota p ANCOVA

^A Skóre symptomů: Průměrné denní celkové skóre symptomů rinokonjunktivity pro každého pacienta v průběhu pylové sezóny trav. Symptomy rinokonjunktivity zahrnovaly kýčání, výtok z nosu, svědění nosu, nasální kongesci, slzící oči, svědění v očích (rozpětí skóre 0 – 18, horní hodnota 18 představuje permanentní, velmi závažnou intenzitu všech šesti symptomů).

Sekundární cílové parametry

Studie VO52.06	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota Průměr [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p**
Průměrné skóre záchranné léčby ^B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34 ; -0,06]	24,1%	0,0064
Použití záchranné léčby ^C	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

*Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

** hodnota p ANCOVA

^BPrůměrné skóre záchranné léčby: Průměrné denní skóre záchranné léčby pro každého pacienta v průběhu pylové sezóny trav. Použitá léčba byla hodnocena následovně: žádná záchranná léčba = 0, antihistaminika (perorální a/nebo oční) = 1, nasální kortikosteroidy = 2 a perorální kortikosteroidy = 3.

^CPoužití záchranné léčby: Procentuální podíl dnů s alespoň jedním užitím záchranné léčby na pacienta, hodnota p 0,0194 NS (Wilcoxon).

Skóre pro jednotlivé symptomy: Výsledky ANCOVA pro střední hodnotu skóre každého ze šesti jednotlivých symptomů, jejichž hodnota se mohla pohybovat od 0 do 3, prokázaly lepší výsledky při podávání 300 IR tablet oproti placebo u: výtoku z nosu (-0,16), nasální kongesci (-0,26), svědění očí (-0,33) a slzících očí (-0,21).

Podíly pacientů, kteří nepoužili záchranou léčbu, činily 18,3% ve skupině s 300 IR a 14,8% v placebové skupině (NS).

Post-hoc cílové parametry (provedeno po odslepení):

Studie VO52.06	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Průměrné skóre symptomů po úpravě ^D	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51; -0,78]	29,8%	0,0002**
PSCD ₂₋₀ ^E	33,8% (30,0) 30,0	23,7% (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD ^F	19,2% (24,9) 5,2	10,5% (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

* Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

** hodnota p ANCOVA/*** hodnota p Wilcoxon

^D Průměrné skóre symptomů po úpravě (Average Adjusted Symptom Score, AASS): Průměrná skóre symptomů vztažená k použití záchrané léčby (pro každého pacienta, za použití denního skóre symptomů a denního užití záchrané léčby).

^E Procentuální podíl dní s kompenzovanými symptomy (Percentage of Symptom Controlled Days, PSCD₂₋₀): Procentuální podíl dní se skóre symptomů ne vyšším než 2 a bez záchrané léčby.

^F Podíl dní bez symptomů a bez záchrané léčby (Proportion of Symptom and rescue medication-Free days, PSFD): Podíl dní bez symptomů a bez užití záchrané léčby.

Čtyřicet čtyři pacientů (34%) ve skupině s 300 IR mělo v průběhu pylové sezóny trav více než 50% dní s kompenzovanými symptomy (Symptom Controlled Days, se skóre symptomů ne vyšším než 2 a bez užití záchrané léčby) oproti 26 pacientům (19%) v placebové skupině.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Většina alergenů v přípravku ORALAIR je směsí proteinů a glykoproteinů. Intaktní alergeny nejsou v krvi přímo biologicky dostupné. Proto nebyly prováděny žádné farmakokinetické studie u zvířat ani u člověka pro zjišťování farmakokinetického profilu a metabolismu přípravku ORALAIR.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázové dávce, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, lokální tolerance a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii juvenilní toxicity prováděné na potkanech, s denním dávkováním po dobu 10 týdnů, došlo při podávání nejvyšší dávky (300násobek maximální terapeutické humánní dávky) k signifikantnímu zkrácení APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) pouze u samců, ale nebyly zjištěny žádné klinické známky ani histopatologické nálezy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

- Mikrokrystalická celulóza;
- Sodná sůl kroskarmelosy;
- Monohydrát laktosy;
- Magnesium-stearát;
- Mannitol (E421);
- Koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tyto léčivé přípravky nevyžadují žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

100 IR a 300 IRJeden malý blistr se 3 sublingválními tabletami 100 IR a jeden blistr s 28 sublingválními tabletami 300 IR.

Každý blistr (alu/alu) sestává z filmu (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid) na jedné straně a za horka přitavené fólie (aluminium) pokryté lakem (vinyl) na druhé straně. Kavity blistru jsou očíslovány.

Velikost balení: 31 sublingválních tablet.

300 IR

Jeden blistr s 30 sublingválními tabletami 300 IR.

Blistr (alu/alu) sestávajícím z filmu (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid) na jedné straně a za horka přitavené fólie (aluminium) pokryté lakem (vinyl) na druhé straně. Kavity blistru jsou očíslovány.

Velikosti balení: 30 a 90 sublingválních tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STALLERGENES
6 Rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
Francie
Tel: 0033 (0) 1 55 59 20 00
Fax: 0033 (0) 155 59 21 68

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ORALAIR 100 IR&300 IR - 59/160/10-C
ORALAIR 300 IR - 59/159/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 2. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 7. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 8. 2023