

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ORALAIR 100 IR i 300 IR sublingvalne tablete

ORALAIR 300 IR sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ekstrakt alergena peludi trava od: čvoraste oštrice (*Dactylis glomerata* L.), obične mirisavke (*Anthoxanthum odoratum* L.), višegodišnjeg ljulja (*Lolium perenne* L.), livadne vlasnjače (*Poa pratensis* L.) i livadne mačice (*Phleum pratense* L.)

.....100 IR* ili 300 IR* po sublingvalnoj tableti

* IR (indeks reaktivnosti): jedinica indeksa reaktivnosti (IR) definirana je kao mjera alergnosti ekstrakta alergena. Ekstrakt alergena sadrži 100 IR/ml kad na kožnom ubodnom testu provedenom koristeći Stallerpoint[®] inducira pojavu urtike promjera 7 mm u 30 bolesnika osjetljivih na taj alergen (geometrijska srednja vrijednost). Reakcija kože kod tih se bolesnika istovremeno dokazuje pozitivnim odgovorom na kožni ubodni test s 9%-tnim kodeinfosfatom ili histamin dihidrokloridom koncentracije 10 mg/ml. Jedinica indeksa reaktivnosti (IR) društva Stallergenes nije usporediva s jedinicama koje koriste drugi proizvođači alergena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna sublingvalna tableta od 100 IR sadrži 83,1 – 83,6 mg laktoze hidrata.

Jedna sublingvalna tableta od 300 IR sadrži 81,7 – 83,2 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta.

Tablete od 100 IR blago su prošarane, bijele do bež tablete, s utisnutom oznakom „100“ na obje strane.

Tablete od 300 IR blago su prošarane, bijele do bež tablete, s utisnutom oznakom „300“ na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje alergijskog rinitisa uzrokovanog izlaganjem peludi trava, s konjunktivitisom ili bez njega, u odraslih, adolescenata i djece (starije od 5 godina) s klinički značajnim simptomima, dijagnosticiranog pozitivnim rezultatom kožnog testa i/ili pozitivnim titrom specifičnog imunoglobulina E (IgE) na pelud jedne od trava iz homologne skupine Pooideae¹ trava (klasaste trave).

¹ Homologna skupina Pooideae trava (klasaste trave): *Phleum pratense* (livadna mačica), *Anthoxanthum odoratum* (obična mirisavka), *Avena sativa* (obična zob), *Dactylis glomerata* (čvorasta oštrica), *Festuca* spp. (livadna vlasulja), *Holcus lanatus* (vunenasta medunika), *Hordeum vulgare*

(obični ječam), *Lolium perenne* (višegodišnji ljulj), *Poa pratensis* (livadna vlasnjača), *Secale cereale* (usjevna raž), *Triticum aestivum* (obična pšenica).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom ORALAIR smiju propisati i započeti samo liječnici s odgovarajućom obukom i iskustvom u liječenju alergijskih bolesti. Kod liječenja pedijatrijskih bolesnika liječnici moraju imati odgovarajuću obuku i iskustvo u liječenju djece.

Prvu tabletu lijeka ORALAIR treba uzeti pod liječničkim nadzorom te se bolesnika mora nadzirati tijekom 30 minuta.

Doziranje

Liječenje se sastoji od faze uvodnog liječenja (koja uključuje 3-dnevno povećavanje doze) i faze održavanja.

Uvodno liječenje

Dozu lijeka ORALAIR treba povećavati tijekom 3-dnevnog razdoblja dok se ne dostigne doza održavanja, prema sljedećem rasporedu:

1. dan	1 tableta od 100 IR
2. dan	2 tablete od 100 IR istovremeno
3. dan	1 tableta od 300 IR

Razdoblje povećavanja doze može se produljiti ako liječnik to smatra potrebnim sukladno stanju bolesnika.

Terapija održavanja

Doza za odrasle, adolescente i djecu iznosi 300 IR na dan.

Liječenje terapijom održavanja treba nastaviti jednom sublingvalnom tabletom lijeka ORALAIR 300 IR na dan do kraja peludne sezone.

Liječenje treba započeti približno 4 mjeseca prije očekivanog početka peludne sezone i mora se održavati do kraja peludne sezone.

Trajanje liječenja

Međunarodne smjernice za liječenje navode razdoblje liječenja alergenskom imunoterapijom od najmanje 3 godine kako bi se postigla dugoročna učinkovitost nakon prekida liječenja.

Ako se tijekom prve peludne sezone ne postigne relevantno poboljšanje simptoma, nema indikacije za nastavak liječenja.

Ako se liječenje prekine na manje od 7 dana, u načelu se mora nastaviti. Ako prekid traje dulje od 7 dana, preporučuje se nastaviti liječenje pod liječničkim nadzorom.

Posebne populacije

Nema kliničkog iskustva s imunoterapijom lijekom ORALAIR u bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ORALAIR u djece mlađe od 5 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka o liječenju lijekom ORALAIR u djece dulje od jedne sezone peludi trava.

Doziranje za adolescente i djecu u dobi od 5 ili više godina jednako je kao za odrasle.

Način primjene

Tablete treba staviti ispod jezika dok se potpuno ne rastope (najmanje 1 minutu) i zatim progutati. Preporučuje se uzimati tablete tijekom dana u prazna usta. Hrana i piće ne smiju se konzumirati tijekom narednih 5 minuta.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Teška nekontrolirana ili nestabilna astma ($FEV1 < 80\%$ predviđene vrijednosti) ili teška egzacerbacija astme unutar prethodna 3 mjeseca
- Bolesnici s aktivnom ili loše kontroliranom autoimunom bolešću, poremećajima imunološkog sustava, imunodeficijencijama, imunosupresijom ili zloćudnim neoplastičnim bolestima koje su trenutno relevantne
- Teške upale u usnoj šupljini (npr. oralni *lichen planus*, ulceracije u ustima ili oralna mikoza)
- Kontraindicirano je uvođenje alergenske imunoterapije u trudnoći (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške alergijske reakcije

Kao i kod svake alergenske imunoterapije, mogu se javiti teške alergijske reakcije, uključujući teški laringofaringealni poremećaj ili sistemske alergijske reakcije (tj. akutni nastup bolesti koja zahvaća kožu, sluznično tkivo ili oboje, pogoršanje dišne funkcije, ustrajni gastrointestinalni simptomi ili sniženje krvnog tlaka i/ili povezani simptomi). Bolesnike treba upoznati s povezanim znakovima i simptomima te ih uputiti da odmah zatraže medicinsku pomoć i prekinu terapiju u slučaju njihove pojave. Liječenje se smije nastaviti samo prema uputi liječnika.

Prethodna sistemska alergijska reakcija na alergensku imunoterapiju

Uvođenje lijeka ORALAIR u bolesnika koji su ranije imali sistemska alergijska reakcija na prethodnu alergensku imunoterapiju treba pažljivo razmotriti te osigurati dostupnost mjera za zbrinjavanje mogućih reakcija.

Astma

Astma je poznat faktor rizika za teške sistemske alergijske reakcije. Status astme treba pažljivo procijeniti prije početka terapije (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike koji boluju od astme treba kontrolirati na početku i tijekom cijelog trajanja liječenja lijekom ORALAIR. Ne preporučuje se nagli prekid primjene terapije za kontrolu astme nakon uvođenja liječenja lijekom ORALAIR.

Bolesnici koji istodobno imaju astmu treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju iznenadnog pogoršanja astme.

U bolesnika s astmom koji imaju akutnu infekciju dišnog sustava, početak liječenja lijekom ORALAIR treba odgoditi dok se infekcija ne povuče.

Kardiovaskularne bolesti

Bolesnici s kardiovaskularnom bolešću mogu biti izloženi povećanom riziku u slučaju sistemskih alergijskih reakcija. To treba uzeti u obzir prije uvođenja lijeka ORALAIR.

Blokatori beta-adrenergičkih receptora

Bolesnici liječeni blokatorima beta-adrenergičkih receptora možda neće odgovoriti na uobičajene doze adrenalina koje se koriste za liječenje ozbiljnih sistemskih reakcija, uključujući anafilaksiju.

Konkretno, blokatori beta-adrenergičkih receptora antagoniziraju kardiostimulacijske i bronhodilatacijske učinke adrenalina.

Inhibitori monoamino-oksidge, triciklički antidepresivi i inhibitori katehol-O-metiltransferaze
Alergensku imunoterapiju u bolesnika liječenih inhibitorima monoamino-oksidge, tricikličkim antidepresivima ili inhibitorima katehol-O-metiltransferaze treba pomno razmotriti jer ti lijekovi mogu pojačati učinak adrenalina.

Blage do umjerene lokalne alergijske reakcije

Liječenje se sastoji od izlaganja alergenima na koje je bolesnik alergičan. Stoga se mogu očekivati blage ili umjerene lokalne alergijske reakcije u orofaringealnom području (npr. svrbež u ustima, nadraženost grla, svrbež uha). Ako se u bolesnika pojave značajne reakcije na mjestu primjene, može se razmotriti simptomatsko liječenje (npr. antihistaminici).

Lezije u usnoj šupljini

U slučaju kirurškog zahvata u usnoj šupljini, uključujući vađenje zuba, uvođenje lijeka ORALAIR treba odgoditi, a postojeće liječenje privremeno prekinuti do potpunog zacjeljivanja usne šupljine.

Eozinofilni ezofagitis

Prijavljeni su slučajevi eozinofilnog ezofagitisa povezanih s liječenjem lijekom ORALAIR. Ako se tijekom liječenja lijekom ORALAIR pojave teški ili ustrajni gastroezofagealni simptomi, uključujući disfagiju ili bol u prsištu, primjenu lijeka ORALAIR potrebno je privremeno prekinuti, a bolesnika treba pregledati liječnik. Liječenje se smije nastaviti samo prema uputi liječnika.

Autoimune bolesti u remisiji

U bolesnika s autoimunom bolešću u remisiji ORALAIR treba propisivati uz oprez.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

U kliničkim ispitivanjima lijeka ORALAIR tijekom kojih su bolesnici mogli uzimati lijekove za liječenje simptoma alergije (antihistaminike, steroide) nisu prijavljene nikakve interakcije.

Nema dostupnih podataka o mogućim rizicima istodobne imunoterapije drugim alergenima tijekom liječenja lijekom ORALAIR.

Istodobna primjena terapije simptomatskim antialergijskim lijekovima ili protu-IgE lijekova, npr. omalizumabom, može povisiti bolesnikov prag tolerancije na imunoterapiju. To se treba uzeti u obzir pri prekidu liječenja takvim lijekovima.

Nema kliničkog iskustva s istodobnim cijepljenjem i liječenjem lijekom ORALAIR. Cijepljenje se može provesti bez prekidanja liječenja lijekom ORALAIR nakon medicinske procijene bolesnikova općeg stanja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni lijeka ORALAIR u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Liječenje lijekom ORALAIR ne smije se uvoditi tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3) zbog mogućeg rizika od ozbiljnih sistemskih alergijskih reakcija (anafilaktičke reakcije). Ako bolesnica zatrudni

tijekom liječenja, liječenje lijekom ORALAIR može se nastaviti kad je to potrebno, ali pod strogim nadzorom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ekstrakt alergena peludi 5 trava u majčino mlijeko.

Iz opreza je poželjno izbjegavati uvođenje alergenske imunoterapije tijekom dojenja.

Međutim, budući da je sistemska izloženost dojilja djelatnoj tvari lijeka ORALAIR zanemariva, primjena lijeka ORALAIR tijekom dojenja može se razmotriti, uzimajući u obzir dobrobit terapije za ženu i korist dojenja za dijete.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku na plodnost kod ljudi.

Nisu provedena ispitivanja učinaka djelatne tvari lijeka ORALAIR na plodnost životinja. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza ekstrakta alergena peludi 5 trava histopatološkim pregledom reproduktivnih organa mužjaka i ženki nisu utvrđeni štetni učinci.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ORALAIR ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom liječenja lijekom ORALAIR bolesnici su izloženi alergenima koji mogu uzrokovati reakcije na mjestu primjene i/ili sistemske alergijske simptome.

Stoga se tijekom razdoblja terapije mogu očekivati reakcije na mjestu primjene (npr. svrbež u ustima i nadraženost grla).

U slučaju pojave reakcije na mjestu primjene može se razmotriti simptomatsko liječenje (npr. antihistaminicima).

Tablični prikaz nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja ukupno je 1038 odraslih i 154 pedijatrijska bolesnika s alergijskim rinokonjunktivitisom uzrokovanim izlaganjem peludi trava liječeno lijekom ORALAIR 300 IR jedanput na dan u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Nuspojave prijavljene u tih bolesnika sažete su prikazane u tablici u nastavku.

Većina nuspojava koje su dovele do prijevremenog povlačenja iz ispitivanja odgovarala je reakcijama na mjestu primjene. One su bile blage ili umjerene težine i nisu bile ozbiljne.

Tablični sažetak nuspojava prema organskim sustavima i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u donjoj tablici s učestalosti "nepoznato".

Organski sustav / učestalost / nuspojave lijeka		
Infekcije i infestacije	često manje često	nazofaringitis, rinitis oralni herpes, otitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često nepoznato	preosjetljivost, sindrom alergije usne šupljine anafilaktička reakcija
Psihijatrijski poremećaji	manje često	depresija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često manje često rijetko	glavobolja omaglica, disgeuzija, somnolencija anksioznost
Poremećaji oka	često manje često	konjunktivitis, svrbež oka, pojačano suženje edem oka, očna hiperemija, suhoća oka
Poremećaji uha i labirinta	često manje često	svrbež uha nelagoda u uhu
Krvožilni poremećaji	rijetko	navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	vrlo često često manje često	nadraženost grla edem ždrijela, astma, dispneja, kašalj, disfonija, alergijski rinitis (začepljen nos, kihanje, rinoreja, nelagoda u nosu), začepljenost sinusa edem grkljana, piskanje pri disanju, stezanje u grlu, hipoestezija ždrijela
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često često manje često nepoznato	svrbež u ustima edem usta, edem jezika, edem usana, mjehurići u ustima i ždrijelu, stomatitis, proljev, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija, disfagija, mučnina, glosodinija, oralna hipoestezija, oralna parestezija, orofaringealna bol, orofaringealna nelagoda, nelagoda u ustima, svrbež jezika, svrbež usana, suha usta, suho grlo edem nepca, gastritis, gastroezofagealni refluks, ulceracija u ustima, bol u jednjaku, bol u usnoj šupljini, heilitis, eruktacija, gingivitis, glositis, odinofagija, poremećaj usne šupljine, povećane žlijezde slinovnice, hipersekrecija sline, poremećaj jezika eozinofilni ezofagitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često manje često rijetko	urtikarija, atopijski dermatitis, pruritus angioedem, osip, akne edem lica
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često manje često	nelagoda u prsištu osjećaj knedle u grlu, astenija, bolest nalik gripi
Pretrage	rijetko	povećan broj eozinofila

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

manje često ekskorijacija

U usporedbi s nuspojavama prijavljenima tijekom prvog razdoblja liječenja, odrasli bolesnici liječeni lijekom ORALAIR tijekom tri uzastopne sezone peludi trava u jednom kliničkom ispitivanju prijavili su manje vrsta i manju učestalost nuspojava tijekom drugog i trećeg razdoblja liječenja.

Opis odabranih nuspojava

Tijekom liječenja lijekom ORALAIR bolesnici su izloženi alergenima koji mogu uzrokovati reakcije na mjestu primjene i/ili sistemske alergijske simptome.

Stoga se tijekom razdoblja uzimanja terapije mogu očekivati reakcije na mjestu primjene (npr. svrbež u ustima i nadraženost grla). Ako se u bolesnika pojave reakcije na mjestu primjene može se razmotriti simptomatsko liječenje (npr. antihistaminicima).

Kao i kod svake alergijske imunoterapije, mogu se javiti alergijske reakcije, uključujući teške laringofaringealne reakcije ili anafilaktičke reakcije (tj. akutni nastup bolesti koja zahvaća kožu, sluznično tkivo ili oboje, pogoršanje dišne funkcije, ustrajni gastrointestinalni simptomi ili sniženje krvnog tlaka i/ili povezani simptomi). Bolesnike treba upoznati s povezanim znakovima i simptomima te ih uputiti da odmah zatraže medicinsku pomoć i prekinu terapiju u slučaju njihove pojave. Liječenje se smije nastaviti samo prema uputi liječnika.

Pedijatrijska populacija

Sveukupan profil sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji sličan je onome u odraslih. Sljedeće reakcije navedene u tabličnom sažetku prijavljene su s većom incidencijom u pedijatrijskoj populaciji nego u odraslih: kašalj, nazofaringitis, edem usta (vrlo često), sindrom alergije usne šupljine, heilitis, glositis, osjećaj knedle u grlu, nelagoda u uhu (često).

Uz nuspojave navedene u tablici, u djece i adolescenata liječenih lijekom ORALAIR prijavljene su i sljedeće reakcije: tonzilitis, bronhitis (često), bol u prsištu (manje često).

Nakon stavljanja lijeka u promet

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće nuspojave u odraslih, adolescenata i djece: egzacerbacija astme, sistemska alergijska reakcija, eozinofilni ezofagitis. Učestalost tih reakcija kod liječenja lijekom ORALAIR nije poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

Kod primjene doza većih od preporučene dnevne doze povećava se rizik od nuspojava, uključujući sistemske nuspojave ili teške lokalne nuspojave. U slučaju pojave teških simptoma kao što su angioedem, poteškoće s gutanjem, otežano disanje, promjene boje glasa ili osjećaj punoće u grlu odmah se treba obratiti liječniku.

U slučaju predoziranja nuspojave treba liječiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ekstrakti alergena, pelud trava, ATK oznaka: V01AA02

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

ORALAIR se koristi za liječenje bolesnika sa specifičnim IgE-om posredovanim alergijskim simptomima alergijskog rinitisa, s konjunktivitisom ili bez njega, uzrokovanog izlaganjem peludi trava.

Farmakodinamički učinci ovog lijeka usmjereni su na imunosni sustav. Cilj je inducirati imunosni odgovor protiv alergena kojim se bolesnika liječi. Cjelovit i točan mehanizam djelovanja u pozadini kliničkog učinka specifične imunoterapije nije posve razjašnjen ni dokumentiran. Pokazalo se da liječenje lijekom ORALAIR inducira sistemski kompetitivni odgovor u vidu stvaranja protutijela na pelud trava te porast vrijednosti specifičnog IgG-a. Klinički značaj tih nalaza nije ustanovljen.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje VO34.04

Provedeno je europsko, multicentrično, multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje. Ono je uključivalo 628 odraslih osoba sa sezonskim alergijskim rinitisom i/ili rinokonjunktivitisom uzrokovanim peludi trava, što je potvrđeno pozitivnim rezultatom kožnog ubodnog testa i/ili pozitivnim titrom IgE-a specifičnog za peludi trava.

Bolesnici su bili randomizirani u 4 skupine: placebo (n=156), ORALAIR 100 IR/dan (n=157), ORALAIR 300 IR/dan (n= 155) i ORALAIR 500 IR/dan (n=160).

Svaki je bolesnik primao sublingvalnu dozu jedanput na dan, počevši približno 4 mjeseca prije početka peludne sezone i zatim tijekom cijele jedne peludne sezone. Analiza rezultata temeljila se na 569 bolesnika pogodnih za ocjenu (placebo: n=148; ORALAIR 100 IR: n=142; ORALAIR 300 IR: n=136; ORALAIR 500 IR: n=143). Djelotvornost se utvrđivala temeljem ukupnog rezultata za simptome rinokonjunktivitisa (engl. *Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS*) (detalji u nastavku) tijekom te jedne peludne sezone.

Rezultati tog ispitivanja pokazali su usporedivu djelotvornost doza od 500 IR i 300 IR, no podaci o sigurnosti govorili su u prilog dozi od 300 IR, što je dovelo do preporučene doze od 300 IR na dan.

Analiza djelotvornosti u skupini koja je primala dozu od 300 IR u odnosu na onu koja je primala placebo (broj ispitanika uključenih u populaciju predviđenu za liječenje [ITT; engl. *Intent-To-Treat*] iznosio je 136 odnosno 148 ispitanika) pokazala je sljedeće rezultate:

Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja VO34.04 (tijekom jedne peludne sezone)

Primarna mjera ishoda

Ispitivanje VO34.04	ORALAIR 300 IR Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Placebo Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Apsolutna prilagođena razlika Srednja vrijednost [95% CI]	Relativna razlika* Srednja vrijednost %	p-vrijednost**
Rezultat za simptome rinokonjunktivitisa ^A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09; -0,69]	27,3%	0,0001

*Relativna razlika srednja vrijednost: apsolutna razlika / placebo

** p-vrijednost (ANCOVA)

^A Rezultat za simptome: prosjek vrijednosti ukupnog dnevnog rezultata za simptome rinokonjunktivitisa kod svakog bolesnika tijekom sezone peludi trava. Simptomi rinokonjunktivitisa uključivali su kihanje, curenje iz nosa, svrbež nosa, začepljenost nosa, suzne oči i svrbež očiju (raspon rezultata 0 - 18, gornja granična vrijednost 18 označava trajnu vrlo tešku razinu svih 6 simptoma).

Sekundarne mjere ishoda

Ispitivanje VO34.04	ORALAIR 300 IR Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Placebo Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Apsolutna prilagođena razlika Srednja vrijednost [95% CI]	Relativna razlika* Srednja vrijednost %	p-vrijednost**
Primjena lijeka za brzo ublažavanje simptoma ^B	19,7% (24,8) 10,6%	27,9% (29,3) 19,7%	-	-	-
Rezultat za kvalitetu života ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47; -0,04]	21,1%	= 0,0199

*Relativna razlika srednja vrijednost: apsolutna razlika / placebo

** p-vrijednost (ANCOVA)

^B Primjena lijeka za brzo ublažavanje simptoma: postotak dana po bolesniku s najmanje jednom primjenom lijeka za brzo ublažavanje simptoma; p-vrijednost: 0,0194, nije značajno (Wilcoxonov test).

^C Kvaliteta života ocjenjivala se tijekom vrhunca peludne sezone Upitnikom o kvaliteti života kod rinokonjunktivitisa (RQLQ; engl. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) (raspon rezultata 0 - 7, veći rezultat odražava lošiju kvalitetu života).

Opća bolesnikova ocjena djelotvornosti liječenja: 119/136 bolesnika (88%) u skupini koja je primala ORALAIR 300 IR i 108/148 bolesnika (73%) u skupini koja je primala placebo primijetilo je blago do umjereno ili dobro do odlično poboljšanje u odnosu na vlastito prisjećanje prethodne peludne sezone.

Rezultati analize ANCOVA za svaki od šest pojedinačnih srednjih rezultata za simptome u rasponu od 0 do 3 pokazali su razliku u korist tablete od 300 IR u odnosu na placebo kod kihanja (-0,19), curenja iz nosa (-0,23), svrbeža nosa (-0,23), začepljenosti nosa (-0,28), svrbeža očiju (-0,24) i suznih očiju (-0,21).

Udio bolesnika koji nisu primijenili lijek za brzo ublažavanje simptoma iznosio je 35,3% u skupini koja je primala dozu od 300 IR odnosno 27,0% u onoj koja je primala placebo (nije značajno).

Post-hoc mjere ishoda (provedene nakon otkrivanja slijepe šifre u ispitivanju)

Ispitivanje VO34.04	ORALAIR 300 IR Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Placebo Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Apsolutna prilagođena razlika Srednja vrijednost [95% CI]	Relativna razlika* Srednja vrijednost %	p-vrijednost
Prosječan prilagođen rezultat za simptome ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84[-2,66; -1,02]	29,1%	< 0,0001**
Prosječan rezultat primjene lijeka za hitno ublažavanje simptoma ^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***

*Relativna razlika srednja vrijednost: apsolutna razlika / placebo

** p-vrijednost (ANCOVA)/*** p-vrijednost (Wilcoxonov test)

^D Prosječan prilagođen rezultat za simptome: prosječni rezultati za simptome prilagođeni za primjenu lijeka za brzo ublažavanje simptoma (za svakog bolesnika, na temelju dnevnih rezultata za simptome i dnevne primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma).

^E Prosječan rezultat primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma: prosječan dnevni rezultat primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma kod svakog bolesnika tijekom sezone peludi trava. Primijenjeni lijekovi bodovali su se na sljedeći način: bez primjene lijeka = 0, antihistaminici (oralni i/ili očni) = 1, intranazalni kortikosteroidi = 2 i oralni kortikosteroidi = 3.

^F Postotak dana s kontroliranim simptomima (PSCD; engl. *Percentage of Symptom Controlled Days*)₂₋₀: postotak dana s rezultatom za simptome koji nije veći od 2 i bez primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma.

^G Udio dana bez simptoma i primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma (PSFD; engl. *Proportion of Symptom and rescue medication-Free days*): postotak dana bez simptoma i bez primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma.

U skupini koja je primala dozu od 300 IR 61 bolesnik (45%) imao je više od 50% dana s kontroliranim simptomima (uz rezultat za simptome koji nije bio veći od 2 i bez primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma) tijekom sezone peludi trava u odnosu na 40 bolesnika (27%) u skupini koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje VO52.06

Provedeno je europsko, multicentrično, multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje (VO52.06). Ono je uključivalo 278 bolesnika u dobi od 5 do 17 godina sa sezonskim alergijskim rinitisom i/ili rinokonjunktivitisom uzrokovanim peludi trava, što je potvrđeno pozitivnim rezultatom kožnog ubodnog testa i/ili pozitivnim titrom IgE-a specifičnog za pelud trava.

Bolesnici su bili randomizirani u dvije skupine: placebo (n=139) ili ORALAIR 300 IR na dan (n=139). Svaki je bolesnik primao sublingvalnu dozu jedanput na dan, počevši približno 4 mjeseca prije početka peludne sezone i zatim tijekom cijele jedne peludne sezone. Bolesnici su slijedili režim

postupnog povećanja doze tijekom prva 3 dana faze liječenja, pri čemu se početna doza od 100 IR povećavala za 100 IR na dan do dnevne doze od 300 IR. Analiza rezultata temeljila se na 266 bolesnika pogodnih za ocjenu (placebo: n=135 i ORALAIR 300 IR: n=131). Djelotvornost se utvrđivala temeljem RTSS rezultata (detalji u nastavku) tijekom te jedne peludne sezone.

Analiza djelotvornosti u skupini koja je primala dozu od 300 IR u odnosu na onu koja je primala placebo (broj ispitanika uključenih u ITT populaciju iznosio je 131 odnosno 135 ispitanika) pokazala je sljedeće rezultate:

Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja VO52.06 (tijekom jedne peludne sezone):

Primarna mjera ishoda

Ispitivanje VO52.06	ORALAIR 300 IR Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Placebo Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Apsolutna prilagođena razlika Srednja vrijednost [95% CI]	Relativna razlika* Srednja vrijednost %	p-vrijednost**
Rezultat za simptome rinokonjunktivitisa ^A	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80; -0,46]	28,0%	0,001

*Relativna razlika srednja vrijednost: apsolutna razlika / placebo

** p-vrijednost (ANCOVA)

^A Rezultat za simptome: prosjek vrijednosti ukupnog dnevnog rezultata za simptome rinokonjunktivitisa kod svakog bolesnika tijekom sezone peludi trava. Simptomi rinokonjunktivitisa uključivali su kihanje, curenje iz nosa, svrbež nosa, začepljenost nosa, suzne oči i svrbež očiju (raspon rezultata 0 – 18, gornja granična vrijednost 18 označava trajnu vrlo tešku razinu svih 6 simptoma).

Sekundarne mjere ishoda

Ispitivanje VO52.06	ORALAIR 300 IR Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Placebo Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Apsolutna prilagođena razlika Srednja vrijednost [95% CI]	Relativna razlika* Srednja vrijednost %	p-vrijednost**
Prosječan rezultat primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma ^B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34; -0,06]	24,1%	0,0064
Primjena lijeka za brzo ublažavanje simptoma ^C	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

*Relativna razlika srednja vrijednost: apsolutna razlika / placebo

** p-vrijednost (ANCOVA)

^B Prosječan rezultat primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma: prosječan dnevni rezultat primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma kod svakog bolesnika tijekom sezone peludi trava. Primijenjeni lijekovi bodovali su se na sljedeći način: bez primjene lijeka = 0, antihistaminici (oralni i/ili za oko) = 1, intranazalni kortikosteroidi = 2 i oralni kortikosteroidi = 3.

^C Primjena lijeka za brzo ublažavanje simptoma: postotak dana po bolesniku s najmanje jednim unosom lijeka za brzo ublažavanje simptoma; p-vrijednost: 0,0146 nije značajno (Wilcoxonov test).

Rezultati za pojedinačne simptome: Rezultati analize ANCOVA za svaki od šest pojedinačnih srednjih vrijednosti rezultata za simptome u rasponu od 0 do 3 pokazali su razliku u korist tablete od 300 IR u odnosu na placebo kod svrbeža nosa (-0,16), začepjenosti nosa (-0,26), svrbeža očiju (-0,33) i suznih očiju (-0,21).

Udio bolesnika koji nisu koristili lijek za brzo ublažavanje simptoma iznosio je 18,3% u skupini koja je primala dozu od 300 IR odnosno 14,8% u onoj koja je primala placebo (nije značajno).

Post-hoc mjere ishoda (provedene nakon otkrivanja slijepe šifre u ispitivanju)

Ispitivanje VO52.06	ORALAIR 300 IR Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Placebo Srednja vrijednost (SD) <i>Medijan</i>	Apsolutna prilagođena razlika Srednja vrijednost [95% CI]	Relativna razlika* Srednja vrijednost %	p-vrijednost
Prosječan prilagođen rezultat za simptome ^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***

*Relativna razlika srednja vrijednost: apsolutna razlika / placebo

** p-vrijednost (ANCOVA)/*** p-vrijednost (Wilcoxonov test)

^D Prosječan prilagođen rezultat za simptome: prosječni rezultati za simptome prilagođeni za primjenu lijeka za brzo ublažavanje simptoma (za svakog bolesnika, na temelju dnevnih rezultata za simptome i dnevne primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma).

^E PSCD₂₋₀: postotak dana s rezultatom za simptome koji nije veći od 2 i bez primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma.

^F PSFD: postotak dana bez simptoma i bez primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma.

U skupini koja je primala dozu od 300 IR 44 bolesnika (34%) imala su više od 50% dana s kontroliranim simptomima (uz rezultat za simptome koji nije bio veći od 2 i bez primjene lijeka za brzo ublažavanje simptoma) tijekom sezone peludi trava u odnosu na 26 bolesnika (19%) u skupini koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Većina alergena u lijeku ORALAIR kombinacija je proteina i glikoproteina. Alergeni nisu izravno bioraspoloživi u krvi u nepromijenjenom obliku. Stoga nisu provedena farmakokinetička ispitivanja na životinjama ni u ljudi kojima bi se istražili farmakokinetički profil i metabolizam lijeka ORALAIR.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, lokalne podnošljivosti i embriofetalnog razvoja.

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima svakodnevna primjena najveće doze (300 puta veća od najveće preporučene doze u ljudi) tijekom 10 tjedana bila je povezana sa značajno kraćim aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (aPTV) samo u mužjaka, no nisu utvrđeni ni klinički znakovi ni histopatološki nalazi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- celuloza, mikrokristalična
- karmelozanatrij, umrežena
- laktoza hidrat
- magnezijev stearat
- manitol (E421)
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

100 IR i 300 IR

Jedan mali blister s 3 sublingvalne tablete od 100 IR i jedan blister s 28 sublingvalnih tableta od 300 IR.

Jedan blister (alu/alu) sastoji se od filma (poliamid/aluminij/polivinilklorid) s jedne strane i toplinski zavarene folije (aluminij) premazane lakom (vinil) s druge strane. Tablete su označene brojevima na blisteru.

Veličina pakiranja : 31 sublingvalna tableta

300 IR

Jedan blister s 30 sublingvalnih tableta od 300 IR.

Blister (alu/alu) se sastoji od filma (poliamid/aluminij/polivinilklorid) s jedne strane i toplinski zavarene folije (aluminij) premazane lakom (vinil) s druge strane.

Veličine pakiranja : 30 i 90 sublingvalnih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STALLERGENES

6 rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Francuska

Tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00

Fax 0033 (0) 155 59 21 68

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ORALAIR 100 IR i 300 IR sublingvalne tablete: HR-H-086623922

ORALAIR 300 IR sublingvalne tablete: HR-H-592791526

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19.01.2023. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. prosinac 2023.