SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ORYLMYTE 100 IR i 300 IR sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Standardizirani alergeni ekstrakti grinja kućne prašine od: *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae* u jednakim dijelovima, 100 IR*ili 300 IR* po sublingvalnoj tableti.

*IR (indeks reaktivnosti): jedinica indeksa reaktivnosti (IR) definirana je kao mjera alergenosti alergenog ekstrakta. Alergeni ekstrakt sadrži 100 IR/mL kada, na kožnom testu ubodom s pomoću Stallerpointa®, inducira pojavu urtike promjera 7 mm u 30 bolesnika osjetljivih na taj alergen (geometrijska srednja vrijednost). Reakcija kože u ovih se bolesnika istovremeno demonstrira pozitivnim kožnim testom ubodom bilo na 9 %-tni kodein fosfat ili 10 mg/mL histamin dihidroklorida. Jedinica indeksa reaktivnosti (IR) Stallergenesa nije usporediva s jedinicama koje koriste ostali proizvođači alergena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Svaka sublingvalna tableta od 100 IR sadrži 82,8 – 83,3 mg laktoza hidrata.
Svaka sublingvalna tableta od 300 IR sadrži 80,8 – 82,3 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta.

Tablete od 100 IR su bijele do bež boje, okrugle i bikonveksne, sa smeđim točkicama i urezanim slovima „SAC” s jedne strane i brojem „100” s druge.

Tablete od 300 IR su bijele do bež boje, okrugle i bikonveksne, sa smeđim točkicama i urezanim slovima „SAC” s jedne strane i brojem „300” s druge.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ORYLMYTE je indiciran u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) i odraslih za liječenje umjerenog do teškog alergijskog rinitisa ili rinokonjunktivitisa uzrokovanog grinjama kućne prašine, dijagnosticiranim na temelju povijesti bolesti i pozitivnog testa osjetljivosti na grinje kućne prašine (kožnog testa ubodom i/ili specifičnog IgE).

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početak liječenja

Dozu lijeka ORYLMYTE trebalo bi povećavati u razdoblju od tri dana sve dok se ne postigne doza održavanja prema sljedećem rasporedu:

Dan 1	1 tableta od 100 IR
Dan 2	2 tablete od 100 IR istovremeno
Dan 3	1 tableta od 300 IR

Razdoblje povećavanja doze može se produljiti po potrebi, prema procjeni liječnika te ovisno o stanju bolesnika.

Terapija održavanja

Doza za odrasle i adolescente je 300 IR dnevno.

Trajanje liječenja

Početak kliničkog učinka očekuje se oko 8-16 tjedana nakon uvođenja *liječenja*.
Međunarodne smjernice za liječenje za postizanje modifikacije bolesti alergenskom imunoterapijom upućuju na razdoblje liječenja od 3 godine, ali podaci o djelotvornosti lijeka ORYLMYTE za adolescente (u dobi od 12 do 17 godina) i odrasle dostupni su samo za razdoblje liječenja od 12 mjeseci (vidjeti dio 5.1). Ako se tijekom prve godine liječenja lijekom ORYLMYTE ne uoči napredak, treba razmotriti prekid terapije.

Pedijatrijska populacija

Doziranje je jednako za adolescente (u dobi od 12 do 17 godina) i odrasle. Djelotvornost lijeka ORYLMYTE u djece u dobi do 12 godina nije još ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Starija populacija

Kliničko iskustvo u području imunoterapije lijekom ORYLMYTE u odraslih osoba starijih od 65 godina još nije ustanovljeno. ORYLMYTE nije namijenjen primjeni u odraslih osoba starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

ORYLMYTE se propisuje bolesnicima koji imaju dokumentiranu dijagnozu, na inicijativu liječnika s iskustvom u liječenju alergijskih bolesti.
Liječnik bi bolesniku trebao dati odgovarajuće informacije o liječenju i uputiti ga na moguće nuspojave.
Prvu tabletu lijeka ORYLMYTE trebalo bi uzeti pod nadzorom liječnika te se bolesnika mora nadzirati barem 30 minuta.
ORYLMYTE treba davati tijekom dana, u prazna usta.
Prije nego se proguta ORYLMYTE tabletu treba staviti i držati ispod jezika da se rastopi. Sljedećih 5 minuta ne uzimati hranu ili piće.

Prekid liječenja

Ako se liječenje lijekom ORYLMYTE prekine na razdoblje koje nije dulje od 7 dana, bolesnik može nastaviti liječenje. Ako se liječenje prekine na dulje od 7 dana, prije nastavka liječenja preporučuje se kontaktirati liječnika.

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Teška, nekontrolirana ili nestabilna astma (FEV1 < 80 % predviđene vrijednosti) ili jaka egzacerbacija astme u prethodna tri mjeseca..
Bolesnici s aktivnom ili slabo kontroliranom autoimunom bolešću, imunološkim defektom, imunodeficijencijom, imunosupresijom ili malignim neoplastičnim bolestima s trenutnom relevantnošću bolesti.
Teške upale usne šupljine (poput oralnog lichena planus-a, čireva u ustima ili mikoze usta).
Uvođenje alergenske imunoterapije u trudnoći je kontraindicirano (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške alergijske reakcije
Kao i kod svih sublingvalnih imunoterapija alergenom, mogu se pojaviti teške alergijske reakcije, uključujući teške laringofaringealne poremećaje ili sistemske alergijske reakcije.
Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome teških alergijskih reakcija. U slučaju teških alergijskih reakcija bolesnici trebaju prekinuti liječenje i odmah zatražiti medicinsku pomoć tamo gdje postoji mogućnost zbrinjavanja teške alergijske reakcije. Liječenje bi se trebala nastaviti samo prema uputi liječnika.

Ranija sistemska alergijska reakcija na alergensku imunoterapiju
Uvođenje lijeka ORYLMYTE u bolesnika koji su ranije imali sistemsku alergijsku reakciju na raniju alergensku imunoterapiju treba pažljivo razmotriti i trebaju uvijek biti dostupne mjere za liječenje potencijalnih reakcija.

Astma
Astma je poznati rizični faktor teških sistemskih alergijskih reakcija. Status astme treba se pažljivo procijeniti prije početka terapije (vidjeti dio 4.3).
Bolesnici koji boluju od astme trebaju se kontrolirati prilikom uvođenja i tijekom trajanja liječenja lijekom ORYLMYTE. Nagli prekid uzimanja lijeka za kontrolu astme nakon uvođenja lijeka ORYLMYTE se ne preporučuje.
Bolesnike koji istodobno boluju od astme treba informirati da, u slučaju naglog pogoršanja astme moraju odmah potražiti liječničku pomoć.

Kardiovaskularne bolesti
Bolesnici sa kardiovaskularnim bolestima mogu u slučaju sistemskih alergijskih reakcija biti izloženi većem riziku. To je potrebno razmotriti prije uvođenja lijeka ORYLMYTE.

Blokatori beta-adrenergičkih receptora
Bolesnici koji uzimaju blokatore beta-adrenergičkih receptora možda neće reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se koriste u liječenju ozbiljnih sistemskih reakcija, uključujući anafilaksiju. Blokatori beta-adrenergičkih receptora naročito ometaju učinke adrenalina na kardiostimulaciju i bronhodilataciju.

Inhibitori monoaminoksidaze (MAOI), triciklički antidepresivi i COMT inhibitori
Alergensku imunoterapiju u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoaminoksidaze (MAOI), tricikličkim antidepresivima ili COMT inhibitorima treba pažljivo razmotriti jer ti lijekovi mogu pojačati učinak adrenalina.

Blage do umjerene lokalne alergijske reakcije
Liječenje uključuje izlaganje alergenima na koje je bolesnik alergičan. Stoga je moguće očekivati blage ili umjerene lokalne alergijske reakcije u orofaringealnom području (npr. svrbež u ustima,

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

nadraženost grla, svrbež u ušima). Ako bolesnik osjeti značajne reakcije na mjestu primjene, može se razmotriti simptomatsko liječenje (npr. antihistaminicima).
Oralne lezije
U slučaju kirurškog zahvata u usnoj šupljini, uključujući vađenje zuba, uvođenje lijeka ORYLMYTE trebalo bi odgoditi, a trenutačno liječenje prekinuti do potpunog ozdravljenja usne šupljine.

Eozinofilni ezofagitis
Slučajevi eozinofilnog ezofagitisa prijavljeni su povezano s liječenjem lijekom ORYLMYTE. Ako nastupe teški ili perzistirajući gastroezofagealni simptomi, uključujući disfagiju ili bol u prsima, primjenu lijeka ORYLMYTE se mora prekinuti, a bolesnike mora pregledati liječnik. Liječenje se treba nastaviti samo prema uputi liječnika.

Autoimune bolesti u remisiji
U bolesnika s autoimunim bolestima u remisiji, ORYLMYTE bi trebalo propisivati uz oprez.

Laktoza
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malpsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.
Istodobna terapija antialergijskim simptomatskim lijekovima ili anti-IgE lijekovima npr. omalizumabom može povećati razinu tolerancije bolesnika na imunoterapiju. To treba uzeti u obzir kod prekida primjene tih lijekova.
Ne postoje dostupni podaci o mogućim rizicima istodobne imunoterapije s drugim alergenima tijekom liječenja lijekom ORYLMYTE.
Ne postoji kliničko iskustvo u pogledu istodobnog cijepljenja i liječenja lijekom ORYLMYTE. Cjepivo se može dati bez prekida liječenja lijekom ORYLMYTE nakon medicinske procjene općeg stanja bolesnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Postoji ograničena količina podataka o primjeni alergenih ekstrakata grinja kućne prašine u trudnica. Provedena ispitivanja na životinjama ne upućuju na povećani rizik za fetus. No relevantnost tih ispitivanja na životinjama za primjenu u ljudi je ograničena, obzirom da se put primjene u testnih vrsta razlikovao u odnosu na sublingvalnu primjenu u ljudi.
Liječenje lijekom ORYLMYTE se ne smije uvoditi tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Ako trudnoća nastupi tijekom liječenja, liječenje se može nastaviti nakon procjene općeg stanja bolesnice i reakcija na raniju primjenu lijeka ORYLMYTE.

Dojenje
Ne postoje dostupni klinički podaci o uzimanju lijeka ORYLMYTE tijekom dojenja. Ne predviđaju se nikakvi učinci na novorođenčad/djecu koju majke doje, jer se pretpostavlja da je sistemska izloženost dojilja na lijek ORYLMYTE zanemariva.

Plodnost
Ne postoje dostupni podaci o učinku lijeka ORYLMYTE na plodnost u ljudi.
Ispitivanja plodnosti životinja s djelatnom tvari lijeka ORYLMYTE nisu provedena. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze s alergenima ekstrakta grinja nisu uočeni učinci na reproduktivne organe oba spola.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena nuspojava prema podacima kliničkih ispitivanja temelji se na ispitivanjima u kojima je 3007 bolesnika primilo barem jednu dozu sublingvalnih tableta grinja kućne prašine. Najčešće nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene: svrbež u ustima, edem usne šupljine, nadraženost grla i svrbež u ušima.

Nuspojave su općenito bile blage ili umjerene. Većinom su se javljale u prvim danima liječenja i povukle tijekom sljedeća 3 mjeseca.

Tablični prikaz popisa nuspojava

Od 1583 odraslih i adolescenata s alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjama kućne prašine koji su dobivali lijek ORYLMYTE u skupini liječenja 300 IR, 909 bolesnika (57 %) je prijavilo nuspojave. Navedene su u nastavku, prema klasi organskih sustava i učestalosti prema MedDRA-i [vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); manje često (≥1/1000 do <1/100); rijetko (≥1/10000 do <1/1000)]; u svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu ozbiljnosti od najveće prema najnižoj:

Klasa organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave na lijek**
Infekcije i infestacije	**manje često**	gastroenteritis, nazofaringitis, usna kandidijaza
	rijetko	bronhitis, periodontitis
Poremećaji imunološkog sustava	**manje često**	sindrom alergije usne šupljine
	rijetko	sezonska alergija
Psihijatrijski poremećaji	**manje često**	anksioznost
	rijetko	razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	**često**	disgeuzija
	manje često	omaglica, glavobolja, parestezija
	rijetko	poremećaj pažnje, hipoestezija, somnolencija, poremećaj govora, tremor
Poremećaji oka	**često**	pruritus oka
	manje često	konjunktivitis, edem oka, pojačano suzenje oka
	rijetko	očna hiperemija, blefaritis, blefarospazam, iritacija oka
Poremećaji uha i labirinta	**vrlo često**	svrbež uha
	manje često	vrtoglavica, bol u uhu, parestezija uha
	rijetko	začepljenost uha, tinitus
Srčani poremećaji	**rijetko**	tahikardija, palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	**vrlo često**	nadraženost grla

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

	često	edem ždrijela, dispneja, kašalj
	manje često	edem grkljana, poremećaj ždrijela, astma, bronhospazam, piskanje, stezanje grla, disfonija, epistaksa, nelagoda u grkljanu, parestezija ždrijela, rinitis (začepljen nos, svrbež nosa, iscjedak iz nosa, kihanje)
	rijetko	hiperventilacija, nadraženost grkljana, nelagoda u nosu, hipoestezija ždrijela, začepljenost sinusa
Poremećaji probavnog sustava	**vrlo često**	edem usta, svrbež u ustima
	često	edem jezika, edem usana, čir u usnoj šupljini, stomatitis, proljev, bolovi u abdomenu, dispepsija, disfagija, mučnina, orofaringealna bol, orofaringealna nelagoda, parestezija usne šupljine, svrbež jezika, svrbež usana
	manje često	eozinofilni ezofagitis, nepčani edem, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), orofaringealni mjehurići, bol u jednjaku, heilitis, suha usta, suho grlo, glositis, glosodinija, hipoestezija usne šupljine, poremećaj usne šupljine, poremećaj žlijezda slinovnica, povraćanje
	rijetko	edem jednjaka, krvarenje u ustima, sindrom iritabilnog crijeva, učestali pokreti crijeva, zadah iz usta, podrigivanje, vjetrovi, bolno gutanje (odinofagija)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	**često**	svrbež
	manje često	angioedem, dermatitis, osip, urtikarija
	rijetko	multiformni eritem, mjehurići, eritem, prurigo
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	**rijetko**	spazam mišića, mišićno-koštana nelagoda
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	**rijetko**	hitan nagon na mokrenje

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	**rijetko**	bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	**često**	bol u prsnom košu
	manje često	edem lica, lokalizirani edem, nelagoda u prsima, osjećaj knedle u grlu, astenija, malaksalost, žeđ
Pretrage	**manje često**	abnormalne vrijednosti laboratorijskih pretraga (hematološke, jetrene, mokraćna kiselina)

Opis odabranih nuspojava
Mogu nastupiti teške alergijske reakcije, uključujući teški laringofaringealni poremećaj, ili sistemske alergijske reakcije kao što su ozbiljne anafilaktičke reakcije (tj. akutno izbijanje bolesti koja zahvaća kožu, sluznicu ili oboje, ugroženo disanje, perzistirajući gastrointestinalni simptomi ili niski tlak i/ili povezane simptome) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Lijek ORYLMYTE nije indiciran za primjenu u djece (< 12 godina).Iskustvo sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji temelji se na kliničkim ispitivanjima koja su obuhvatila 270 djece u dobi od 5 do 11 godina starosti s alergijskim rinitisom potaknutim grinjama kućne prašine koji su primali ORYLMYTE u dozi od 300 IR. U cjelini, sigurnosni profil lijeka ORYLMYTE u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan onome u odraslih bolesnika i adolescenata.
Osim reakcija navedenih u tabličnom prikazu, prijavljene su i sljedeće reakcije:
manje često: enterokolitis, bol u oku, smanjeni apetit, pireksija i seboreja
Nadalje, sljedeće nuspojave prijavljene su s većom incidencijom nego kod odraslih i adolescenata:
često: nelagoda u grkljanu, povraćanje, urtikarija i abnormalne vrijednosti laboratorijskih pretraga (hematoloških, jetrenih, mokraćne kiseline).
manje često: očna hiperemija i nadraženost grkljana.

Bolesnici uključeni u ispitivanja alergijske astme
Iskustvo sigurnosti u bolesnika s alergijskom astmom temelji se na kliničkim ispitivanjima koja su obuhvatila 589 bolesnika u dobi od 6 do 50 godina s anamnezom alergijske astme potaknutom grinjama kućne prašine kontroliranim terapijama astme koje su u skladu s GINA smjernicama liječenja, 2., 3. ili 4. korak, s ili bez cjelogodišnjeg rinitisa te koji su primali lijek ORYLMYTE u dozama do najviše 2000 IR. U cjelini, sigurnosni profil lijeka ORYLMYTE u bolesnika s alergijskom astmom uzrokovanom grinjama kućne prašine bio je sličan onome u bolesnika s alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjama kućne prašine.
Osim reakcija navedenih u tabličnom prikazu, prijavljene su i sljedeće reakcije na ORYLMYTE 300 IR:
često: parestezija u nosu

Nakon puštanja lijeka u promet
Slučajevi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući ozbiljne anafilaktičke reakcije prijavljeni su nakon puštanja lijeka u promet i smatraju se učinkom skupine.

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.

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

4.9 Predoziranje

Doze do najviše 1000 IR primjenjivane su na bolesnicima do najviše 28 dana i prijavljeno je predoziranje od najmanje 600 IR do najviše 324 dana. Kod tih se bolesnika nije pojavio nikakav neočekivani sigurnosni rizik. Doze do najviše 2000 IR u bolesnika s astmom ispitane su bez ikakvih novih pitanja u pogledu sigurnosti.
U slučaju predoziranja, nuspojave se moraju liječiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ekstrakt alergena, grinje iz kućne prašine, ATK oznaka: V01AA03

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci
ORYLMYTE je alergenski proizvod namijenjen imunoterapiji. Alergena imunoterapija uključuje ponovljenu primjenu alergena na alergičnim osobama u cilju induciranja održive promjene imunološkog odgovora na alergen tijekom idućeg prirodnog izlaganja alergenu.
Farmakodinamički učinci alergene imunoterapije djeluju na imunološki sustav, međutim točan mehanizam djelovanja na kojem se temelji njena klinička djelotvornost nisu u cijelosti poznati. Nekoliko je ispitivanja pokazalo da imunološki odziv na alergenu imunoterapiju karakterizira induciranje IgG_4 specifičnog za alergen koji se natječe s IgE radi vezivanja na alergene, čime se smanjuje aktivacija imunoloških stanica. Pokazalo se da liječenje lijekom ORYLMYTE potiče sistemski odgovor antitijela na alergene grinja kućne prašine, uz rano i prolazno povećanje specifičnih IgE antitijela, nakon čega slijedi postupno smanjenje i povećanje specifičnog IgG_4.

Klinička djelotvornost i sigurnost
ORYLMYTE djeluje na uzrok respiratorne alergijske bolesti uzrokovane grinjama kućne prašine i dokazan je njegov klinički učinak tijekom liječenja. Osnovna zaštita koja se stvara primjenom lijeka ORYLMYTE omogućuje bolju kontrolu bolesti i bolju kvalitetu života, što se demonstrira naglim smanjenjem simptoma te smanjenom potrebom za uzimanjem simptomatskih lijekova (oralnih antihistaminika ili kortikosteroida koji se primjenjuju u nos).
Budući da ne postoje podaci za liječenje dulje od 12 mjeseci, nije utvrđena dugotrajna djelotvornost i modificirajući učinci na bolest.
Djelotvornost lijeka ORYLMYTE prikazana je u dva, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja u polju prirodnih znanosti. U tim je ispitivanjima randomizirano ukupno 2116 bolesnika s alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjama kućne prašine.

Ispitivanje SL75.14

Adolescenti (u dobi ≥12) i odrasli bolesnici s dijagnosticiranim umjerenim do teškim alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjama kućne prašine bili su uključeni u međunarodno, dvostruko-slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze III u trajanju liječenja od oko 12 mjeseci primjenom placeba ili sublingvalne tablete 300 IR HDM (grinje kućne prašine od eng. *house dust mites*).

Randomizirano je ukupno 1607 sudionika. Otprilike 38 % bolesnika je u trenutku uključivanja u ispitivanje patilo od istodobne, blage, kontrolirane astme, a njih 46 % je bilo polisenzibilizirano.

Primarna mjera ishoda bio je prosječan ukupni kombinirani rezultat postignut u 4 tjedna na kraju razdoblja liječenja.

SL75.14	**ORYLMYTE 300 IR** **Srednja vrijednost LS**	**Placebo** **Srednja vrijednost LS**	**Apsolutna razlika u odnosu na placebo**	**Relativna* razlika u odnosu na placebo**	**p-vrijednost****

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

Primarna mjeraishoda (modificiran FAS)	**N=586**	**N=676**			
Ukupan kombinirani rezultat[1] (Raspon: 0-15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9 %	<0,0001
Ključne sekundarne mjere ishoda					
Modificiran FAS	**N=586**	**N=676**			
Rezultat kombinacije simptoma i lijeka[2] (Raspon: 0-6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0 %	<0,0001
Rezultat svih simptoma rinitisa[3] (Raspon: 0-12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8 %	<0,0001
Rezultat svih simptoma rinokonjunktivitisa[4] (Raspon: 0-18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1 %	0,0002
Rezultat lijeka za hitne intervencije (Raspon: 0-3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7 %	0,0004
$PSCD_{2-0}$[5]	**Srednja vrijednost/*medijan*** 31,82/*4,35*	**Srednja vrijednost/*medijan*** 25,44/*0,00*	-	-	0,0082
FAS	**N=711**	**N=765**			
	n **Srednja vrijednost LS**	**n** **Srednja vrijednost LS**			
Upitnik o kvaliteti života bolesnika s rinokonjunktivitisom Ukupan rezultat[6] (Raspon: 0-6)	625 1,42	678 1,62	-0,19	-12,0 %	0,0004
Opće ocjenjivanje djelotvornosti liječenja od strane bolesnika[7]	Broj bolesnika koji je prijavio poboljšanje simptoma (%) 529 (80,8 %)	522 (72,4 %)	-	-	0,0003

FAS: engl. *Full Analysis Set* (skupina za kompletnu analizu); LS Mean: engl. *Least Squares mean* (srednja vrijednost najmanjih kvadrata); Modificirani FAS: bolesnici unutar skupine za kompletnu analizu nad kojima je tijekom primarnog razdoblja ocjenjivanja obavljeno ocjenjivanje predmetne varijable; N: broj bolesnika u svakoj skupini liječenja; n: broj bolesnika čiji su podaci dostupni za analizu

*Relativna razlika: Apsolutna razlika / placebo

**p-vrijednost ANCOVA na apsolutnim vrijednostima svih rezultata, Wilcoxon rank-sum test za $PSCD_{2-0}$ i Chi-Square test za opću ocjenu djelotvornosti liječenja

[1]Ukupan kombinirani rezultat je zbroj rezultata simptoma (zbroj rezultata kihanja, rinoreje, svrbeža u nosu i začepljenog nosa) i rezultata lijeka za hitne intervencije.

[2] Rezultat kombinacije simptoma i lijeka jednakomjerno usklađuje rezultate simptoma i rezultate lijeka za hitne intervencije.

[3]Ukupan rezultat simptoma rinitisa je zbroj rezultata četiri simptoma rinitisa.

[4]Ukupan rezultat simptoma rinokonjunktivitisa je zbroj rezultata šest pojedinačnih simptoma rinokonjunktivitisa.

[5] Udio dana kontroliranih simptomima$_{2-0}$: Postotak dana u kojima rezultat simptoma nije veći od 2 i nema lijeka za hitne intervencije.

[6]Upitnik o kvaliteti života bolesnika s rinokonjunktivitisom koji je obuhvaćao 7 područja ocijenjen je na kraju razdoblja terapije.

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

[7]Opće ocjenjivanje djelotvornosti liječenja od strane bolesnika provedeno je na kraju razdoblja liječenja na Likertovoj ljestvici s 15 tvrdnji.

Razlika od -0,26 u unaprijed definiranoj sekundarnoj mjeri ishoda ACSMS (*Average Combined Symtom and Medication Score*) (0-6) (uravnotežen rezultat kojeg je objavilo Europsko društvo EAACI (Europska akademija za alergiju i kliničku imunologiju od eng. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) pokazuje učinak HDM tablete u usporedbi s placebom jedne klase ozbiljnosti u jednom simptomu tijekom cijele godine, u modificiranom skupu populacije FAS.
Uz to, vrlo sličan učinak prikazan je u post-hoc analizi korištenjem uravnoteženog ATCRS (*Average Total Combined Rhinitis Score*) (0-24) rezultata (srednja vrijednost LS: -1,07 [-1,35; -0,79] u modificiranom skupu populacije FAS).

Ispitivanje VO57.07
Odrasli bolesnici s dijagnosticiranim alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjama kućne prašine randomizirani su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II/III, kako bi godinu dana, jednom na dan primali sublingvalnu tabletu 500 IR HDM, tabletu 300 IR ili placebo te kako bi ih se i nadalje pratilo još godinu dana. Randomizirano je 509 sudionika, a 427 ih je bilo uključeno u godinu dana bez imunoterapije. Otprilike 30 % bolesnika je u trenutku uključivanja u studiju imalo astmu, a 52 % je bilo polisenzibilizirano.

Primarna mjera ishoda bio je prosječan prilagođeni rezultat simptoma tijekom posljednja 3 mjeseca u Godini 1.

VO57.07	**ORYLMYTE 300 IR** **Srednja vrijednost LS**	**Placebo** **Srednja vrijednost LS**	**Apsolutna razlika u odnosu na placebo**	**Relativna* razlika u odnosu na placebo**	**p-vrijednost****
Primarna mjera ishoda (modificiran FAS_{Y1})	**N=141**	**N=153**			
Prilagođeni rezultat simptoma[1] (Raspon: 0-12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9 %	0,0150
Ključne sekundarne mjere ishoda					
Modificiran FAS_{Y1}	**N=141**	**N=153**			
Rezultat svih simptoma rinitisa[2] (Raspon: 0-12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5 %	0,0067
Rezultat lijeka za hitne intervencije (Raspon: 0-3)	0,33	0,32	0,01	1,8 %	0,9241
$PSCD_{2-0}$[3]	**Srednja vrijednost/*medijan*** 51,49/*57,78*	**Srednja vrijednost/*medijan*** 41,83/*38,04*	-	-	0,0140
FAS_{Y1}	**N=153**	**N=163**			
	n **Srednja vrijednost LS**	**n** **Srednja vrijednost LS**			
Upitnik o kvaliteti života bolesnika s rinokonjunktivitisom Ukupan rezultat[4] (Raspon: 0-6)	135 1,05	144 1,37	-0,31	-23,0 %	0,0040
	Broj bolesnika koji je prijavio poboljšanje				

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

	simptoma (%)				
Opće ocjenjivanje djelotvornosti liječenja od strane bolesnika[5]	120 (80,5 %)	96 (59,6 %)	-	-	0,0001

FAS_{Y1}: eng. *Full Analysis Set Year 1* (skupina za kompletnu analizu Godina 1); LS Mean: eng. *Least Squares mean* (srednja vrijednost najmanjih kvadrata); Modificirani FAS_{Y1}: bolesnici unutar skupine za kompletnu analizu, FAS_{Y1}, nad kojima je tijekom Godine 1 primarnog razdoblja ocjenjivanja obavljeno ocjenjivanje predmetne varijable; N: broj bolesnika u svakoj skupini liječenja; n: broj bolesnika čiji su podaci dostupni za analizu

*Relativna razlika: Apsolutna razlika / placebo

**p-vrijednost ANCOVA na apsolutnim vrijednostima svih rezultata, Wilcoxon rank-sum test za $PSCD_{2-0}$ Cochran-Mantel-Haenszel test za opću ocjenu djelotvornosti liječenja

[1]Prilagođenim rezultatom simptoma prilagođava se rezultat simptoma (zbroj rezultata kihanja, rinoreje, svrbeža u nosu i začepljenog nosa) radi korištenja lijeka za hitne intervencije (npr. antihistamina i kortikosteroida).

[2]Ukupan rezultat simptoma rinitisa je zbroj rezultata četiri simptoma rinitisa.

[3] Udio dana kontroliranih simptomima$_{2-0}$: Postotak dana u kojima rezultat simptoma nije veći od 2 i nema lijeka za hitne intervencije.

[4]Upitnik o kvaliteti života bolesnika s rinokonjunktivitisom koji je obuhvaćao 7 područja ocijenjen je na kraju razdoblja liječenja.

[5]Opće ocjenjivanje djelotvornosti liječenja od strane bolesnika provedeno je na kraju razdoblja liječenja na Likertovoj ljestvici s 5 tvrdnji.

U odraslih, nakon jedne godine provođenja liječenja učinak lijeka ORYLMYTE zadržao se godinu dana nakon završetka liječenja.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanjem SL75.14 obuhvaćen je 341 adolescent, ispitivanjem 1207D1731 obuhvaćen je 181 adolescent i ispitivanjem 1501D1732 obuhvaćeno je 156 adolescenata, u dobi od 12 do 17 godina. Od toga je njih 312 (300 IR: 155, placebo: 157) u ispitivanju SL75.14, 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, placebo: 59) u ispitivanju 1207D1731 i 154 (300 IR: 75, placebo: 79) u ispitivanju 1501D1732 ocjenjivano na djelotvornost. Iako se ovim ispitivanjma nije mogla dokazati djelotvornost u dobnim podskupinama, učinak liječenja u adolescenata uvijek je bio u korist 300 IR, što je uočeno u cijeloj populaciji uz relativnu razliku ukupnog kombiniranog rezultata u odnosu na placebo od -15,5 % u ispitivanju SL75.14 i relativnu razliku prilagođenog rezultata simptoma u odnosu na placebo od -26,9 % u ispitivanju 1207D1731 i -13,6 % u ispitivanju 1501D1732.

U drugom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom pedijatrijskom ispitivanju VO64.08, 471 dijete i adolescent (u dobi od 5-17 godina) primali su ORYLMYTE u dozi do najviše 300 IR (n=241) ili placebo (n=230). Nije zabilježen nikakav značajan učinak liječenja lijekom ORYLMYTE u usporedbi s placebom. Bolesnici u obje skupine su prijavili samo nekoliko simptoma tijekom i nakon liječenja te je ispitivanje na preporuku Odbora za nadzor podataka i sigurnosti (DSMB; engl. *Data and Safety Monitoring Board*) završeno ranije.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata studija s lijekom ORYLMYTE za djecu mlađu od 5 godina koja boluju od alergijskog rinitisa uzrokovanog grinjama kućne prašine.

Na djeci i adolescentima (u dobi od 5 do 12 godina) provedeno je kliničko ispitivanje VO64.08, planirano razvojnim programom u području pedijatrije. Europska agencija za lijekove potvrdila je sukladnost s razvojnim planom u području pedijatrije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakološki učinak djelatne tvari tablete grinja kućne prašine ne povezuje se s razinama alergena u krvi. Alergeni su velike molekule koje teško mogu proći kroz biomembranu pasivnom difuzijom pa se pretpostavlja da je opseg sistemske apsorpcije ekstrakata grinja kućne prašine vrlo mali ili zanemariv. Stoga se na životinjama ili ljudima nisu provodile farmakokinetička ispitivanja kojima bi se istražio farmakokinetički profil lijeka ORYLMYTE.

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i lokalne tolerancije. Nema dovoljno podataka za zaključke u vezi s toksičnošću za reprodukciju i razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

mikrokristalična celuloza
natrij kroskarmeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
manitol (E421)
laktoza hidrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/aluminijski/PVC blister s aluminijskom folijom u vanjskoj kartonskoj kutiji.

Veličina pakiranja: Pakiranje od 3 sublingvalne tablete od 100 IR i 28 sublingvalnih tableta od 300 IR

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
Francuska
Tel. +33 (0) 1 55 59 20 00
Faks +33 (0) 1 155 59 21 68

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

HR-H-839244660

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. srpanj 2021.
Datum obnove odobrenja: 03. studenoga 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. studenoga 2025.

HALMED
03 - 11 - 2025
ODOBRENO