

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ORALAIR 100 IR in 300 IR podjezične tablete  
začetno zdravljenje

ORALAIR 300 IR podjezične tablete  
nadaljevalno zdravljenje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Alergenski izvleček iz cvetnega prahu naslednjih trav: pasje trave (*Dactylis glomerata* L.), dišeče boljke (*Anthoxanthum odoratum* L.), trpežne ljuljke (*Lolium perenne* L.), travniške latovke (*Poa pratensis* L.) in mačjega repa (*Phleum pratense* L.).....100 IR\* ali 300 IR\* na podjezično tableto.

\* IR (indeks reaktivnosti): Enota IR je bila opredeljena za merjenje alergenosti alergenskega izvlečka. Alergenski izvleček vsebuje 100 IR/ml, kadar pri kožnem vbodnem testu s pripomočkom Stallerpoint® povzroči urtiko s premerom 7 mm pri 30 bolnikih, senzibiliziranih na ta alergen (geometrična srednja vrednost). Kožna reaktivnost teh bolnikov se sočasno dokaže s kožnim vbodnim testom, pozitivnim za 9 % kodeinfosfat ali 10 mg/ml histamina. Enota IR družbe Stallergenes ni primerljiva z enotami, ki jih uporabljajo drugi proizvajalci alergenov.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Ena podjezična tableta 100 IR vsebuje 83,1–83,6 mg laktoze monohidrata.  
Ena podjezična tableta 300 IR vsebuje 81,8–83,1 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Tablete 100 IR so rahlo pikčaste bele do bež z oznako »100« na obeh straneh.  
Tablete 300 IR so rahlo pikčaste bele do bež z oznako »300« na obeh straneh.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok (starejših od 5 let) z alergijskim rinitisom zaradi cvetnega prahu trav, s konjunktivitisom ali brez njega, s klinično pomembnimi simptomi, ki se potrdi s pozitivnim kožnim testom in/ali pozitivnim titrom specifičnih protiteles IgE proti cvetnemu prahu trav.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom ORALAIR lahko predpiše in začne samo ustrezno usposobljen zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem alergijskih bolezni. Pri pediatričnem zdravljenju morajo imeti usposobljeni zdravniki ustrezne izkušnje pri otrocih.

Priporoča se, da se prva tableta zdravila ORALAIR vzame pod zdravnikovim nadzorom in da se bolnika spremlja 30 minut.

### Odmerjanje

Terapijo sestavlja začetno (vključno s 3-dnevnim povečevanjem odmerka) in nadaljevalno zdravljenje.

Začetno zdravljenje traja prvi mesec zdravljenja z zdravilom ORALAIR 100 IR in 300 IR podjezične tablete:

Majhen pretisni omot	}	1. dan	1 x tableta 100 IR
		2. dan	2 x tableta 100 IR
		3. dan	1 x tableta 300 IR
Velik pretisni omot	}	4. dan	1 x tableta 300 IR
		5. dan	1 x tableta 300 IR
		.	
		.	
		30. dan	1 x tableta 300 IR

Od drugega meseca naprej se nadaljuje z nadaljevalnim zdravljenjem z eno podjezično tableto ORALAIR 300 IR na dan do konca sezone cvetnega prahu.

Zdravljenje je treba začeti vsako leto približno 4 mesece pred pričakovanim začetkom sezone cvetnega prahu in ga je treba vzdrževati do konca sezone cvetnega prahu.

Če se med prvo sezono cvetnega prahu ne pojavi pomembno izboljšanje simptomov, ni indikacije za nadaljevanje zdravljenja.

Če je zdravljenje prekinjeno za manj kot 7 dni, se lahko zdravljenje nadaljuje. Če je prekinitve daljša kot 7 dni, se priporoča, da se zdravljenje nadaljuje pod nadzorom zdravnika.

### *Posebne populacije*

Pri bolnikih starejših od 50 let, so izkušnje z imunoterapijo z zdravilom ORALAIR omejene.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila ORALAIR pri otrocih mlajših od pet let še nista bili dokazani. Podatkov o zdravljenju otrok več kot eno sezono cvetnega prahu, ni.

Odmerjanje pri mladostnikih in otrocih starejših od 5 let je enako odmerjanju pri odraslih.

### Način uporabe

Tableto je potrebno položiti pod jezik, dokler se popolnoma ne raztopi (za vsaj eno minuto), nato pogoltniti.

Priporočamo, da se tableta položi v prazna usta tekom dneva.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1;

- huda in/ali nestabilna astma ( $FEV_1 < 70$  % predvidene vrednosti);
- huda imunska pomanjkljivost ali avtoimunska bolezen;
- maligne bolezni (npr. rak);
- oralna vnetja (kot je oralni lichen planus, oralne ulceracije ali oralna mikoza).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri oralnem kirurškem posegu, vključno z izruvanjem zoba, je treba zdravljenje z zdravilom ORALAIR prekiniti, dokler se ustna votlina popolnoma ne zaceli.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepressivi in inhibitorji monoaminoksidaze (MAO), kar je treba upoštevati pred začetkom specifične imunoterapije.

Ker zdravilo vsebuje laktozo, ga bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati.

Poročali so o eozinofilnem ezofagitisu v povezavi z imunoterapijo s podjezičnimi tabletami. Če se med zdravljenjem z zdravilom ORALAIR pojavijo hudi ali trdovratni gastroezofagalni simptomi, vključno z disfagijo ali bolečino v prsih, je treba zdravljenje z zdravilom ORALAIR prekiniti, stanje bolnika pa naj oceni njegov zdravnik. Zdravljenje se lahko nadaljuje le po zdravnikovih navodilih.

Bolniki, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, so lahko neodzivni na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo za zdravljenje resne sistemske reakcije, vključno z anafilaksijo. Natančneje, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zavirajo kardiostimulativne in bronhodilatatorske učinke adrenalina.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih preskušanjih z zdravilom ORALAIR, med katerimi so lahko bolniki jemali zdravila za zdravljenje simptomov alergije (antihistaminike, steroide), niso poročali o nobenih interakcijah.

O morebitnih tveganjih sočasne imunoterapije z drugimi alergeni med zdravljenjem z zdravilom ORALAIR ni podatkov.

Hude alergijske reakcije se lahko zdravijo z adrenalinom. Učinek adrenalina je lahko močnejši pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepressivi in inhibitorji monoaminoksidaze (MAO), kar lahko povzroči smrt; to je treba upoštevati pred začetkom specifične imunoterapije.

Kliničnih izkušenj, povezanih s sočasnim cepljenjem in zdravljenjem z zdravilom ORALAIR, ni. Cepljenje, brez prekinitve zdravljenja z zdravilom ORALAIR, se lahko opravi po zdravstveni oceni splošnega stanja bolnika.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Kliničnih podatkov o jemanju zdravila ORALAIR med nosečnostjo, ni na voljo.

Študije pri živalih ne kažejo direktne ali indirektno reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih ukrepov je zaželeno, da se uvajanju imunoterapije med nosečnostjo izognete. Če bolnica med zdravljenjem zanosi, jemanje zdravila ORALAIR lahko nadaljuje, če je potrebno, vendar je potrebno skrbno spremljanje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se alergenski izvlečki cvetnega prahu 5 trav izločajo v mleko.

Iz previdnostnih ukrepov je zaželeno, da se uvajanju imunoterapije v času dojenja izognete. Čeprav se pričakuje, da bo sistemska izpostavitve alergenskim izvlečkom zdravila zelo majhna, je potrebno pred

vpeljevanjem zdravila ORALAIR pri materah, ki dojijo, upoštevati koristi terapije za matere in koristi dojenja za otroka.

#### Plodnost

Ni podatkov o učinkih na plodnost.

Raziskave o učinku alergenskih izvlečkov zdravila ORALAIR na plodnost pri živalih niso izvedli. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih alergenskih izvlečkov cvetnega prahu 5 trav po histopatoloških preiskavah reproduktivnih organov samcev in samic niso pokazale škodljivih vplivov.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo ORALAIR nima oziroma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8. Neželeni učinki**

##### *Povzetek varnostnega profila*

Med zdravljenjem z zdravilom ORALAIR so bolniki izpostavljeni alergenom, ki lahko povzročajo alergijske reakcije v področju vnosa in/ali sistemske alergijske simptome, zato se lahko med zdravljenjem pričakujejo blage do zmerne alergijske reakcije v področju vnosa (tj. oralni pruritus in draženje v grlu).

Če ima bolnik med zdravljenjem alergijske reakcije v področju vnosa, je smiselno razmisliti o simptomatičnem zdravljenju (npr. z antihistaminiki).

Kot pri vsaki specifični imunoterapiji, se lahko pojavijo resne alergijske reakcije vključno z laringofaringealno motnjo ali sistemskimi alergijskimi reakcijami (t.j. pojav akutnih kožnih bolezni, tkiv sluznice ali obojega, težave z dihanjem, perzistentni gastrointestinalni simptomi, znižan krvni pritisk in/ali simptomi povezani s prej omenjenim stanjem). Poučite bolnike o teh znakih in simptomih in povejte, da nemudoma poiščejo zdravniško pomoč ter prekinejo terapijo v kolikor opazijo te znake in simptome. Zdravljenje se lahko ponovno prične le po navodilih zdravnika.

##### *Tabelarni prikaz neželenih učinkov*

Med kliničnim preskušanjem, v s placebom kontrolirani klinični študiji, je bilo zdravljenih 1038 odraslih in 154 pediatričnih bolnikov z alergijskim rinokonjunktivitisom povezanim s cvetnim prahom trav, ki so prejeli ORALAIR 300 IR enkrat dnevno. Neželeni učinki, o katerih so poročali bolniki, so povzeti v spodnji tabeli.

Večina neželenih učinkov, zaradi katerih je bila študija predčasno prekinjena, je bila v povezavi z reakcijami v področju vnosa. Opisani neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni.

Tabelarni pregled neželenih učinkov zdravila glede na organski sistem, pogostnost [Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ )]. V vsaki kategoriji pogostosti so hude reakcije podane prve.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Infekcije in parazitske bolezni	<i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	nazofaringitis, rinitis oralni herpes, otitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Občasni</i>	limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	<i>Občasni</i>	hipersenzitivnost, oralni alergijski sindrom
Psihiatrične motnje	<i>Občasni</i>	depresija
Bolezni živčevja	<i>Zelo pogosti</i> <i>Občasni</i> <i>Redki</i>	glavobol disgevizija, somnolenca, omotičnost anksioznost
Očesne bolezni	<i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	očesni pruritus, konjunktivitis, okrepljena lakrimacija rdečica oči, očesni edem, suhost oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	ušesni pruritus neugodje v ušesih
Žilne bolezni	<i>Redki</i>	rdečica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Zelo pogosti</i> <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	draženje grla astma, alergijski rinitis (nosna kongestija, kihanje, rinoreja, neugodje v nosu), kašelj, orofaringealna bolečina, faringealni edem, sinusna kongestija, dispneja, disfonija, suho grlo, orofaringealni mehurji, orofaringealno neugodje hipestezija žrela, zožitev grla, sopenje, laringealen edem
Bolezni prebavil	<i>Zelo pogosti</i> <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	oralni pruritus bolečina v trebuhu, diareja, bruhanje, ustni edem, pruritus jezika, edem na ustnici, oralna parestezija, dispepsija, edem na jeziku, oralna hipestezija, stomatitis, pruritus ustnic, neugodje v ustih, slabost, glosodinija, suha usta, disfagija bolečina v ustih, gingivitis, heilitis, gastritis, glositis, povečanje žlez slinavk, gastroezofagealen refluks, motnje jezika, hipersekrecija slin, ulkusne spremembe v ustih, ezofagealna bolečina, palatalni edem, oralne bolezni, odinofagija, spahovanje
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti</i>	urtikarija, pruritus, atopični dermatitis

	<i>Občasni</i>	angioedem, izpuščaj, akne
	<i>Redki</i>	obrazni edem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti</i>	neugodje v prsnem košu
	<i>Občasni</i>	občutek tujka v grlu, astenija, počutje podobno gripi
Preiskave	<i>Redki</i>	povečanje števila eozinofilnih granulocitov
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri zaužitju	<i>Občasni</i>	ekskoriacija

V primerjavi z neželenimi učinki v prvem obdobju zdravljenja, o katerih so poročali odrasli bolniki zdravljeni z zdravilom ORALAIR v klinični študiji v treh zaporednih sezonah cvetnega prahu trav, se je v drugem in tretjem obdobju zdravljenja pojavilo manj neželenih učinkov, ki so bili tudi manj pogosti.

#### ***Opis izbranih neželenih učinkov***

Med zdravljenjem z zdravilom ORALAIR so bolniki izpostavljeni alergenom, kateri lahko izzovejo alergijsko reakcijo na mestu aplikacije in/ali sistemsko alergijsko reakcijo.

V času zdravljenja lahko pričakujemo reakcijo na mestu apliciranja (npr. srbenje v ustih, draženje grla). Če ima bolnik reakcijo na mestu apliciranja, je smiselno razmisliti o simptomatičnem zdravljenju (npr. z antihistaminiki).

Kot pri vsaki imunoterapiji z alergeni, se lahko pojavijo alergijske reakcije vključno s hudimi laringo-faringealnimi ali anafilaktičnimi reakcijami (npr. akutni pojav bolezni s prizadetostjo kože, sluznice ali obojega, težave pri dihanju, konstantni gastrointestinalni simptomi ali znižan krvni tlak in/ali povezani simptomi). Bolnike je potrebno obvestiti o spremljajočih znakih in simptomih in jim svetovati naj v primeru njihovega pojava takoj poiščejo zdravniško pomoč in prenehajo z zdravljenjem. Zdravljenje se lahko ponovno prične le po navodilih zdravnika.

#### Pediatrična populacija

V celoti, je varnostni profil zdravila med pediatrično populacijo primerljiv z varnostnim profilom med odraslimi. Med pediatrično populacijo so se pogosteje pojavile sledeče reakcije, podane v tabelarnem pregledu: kašelj, nazofaringitis, ustni edem (zelo pogost), oralni alergijski sindrom, heilitis, glositis, občutek tujka v grlu, neugodje v ušesih (pogosto).

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri otrocih, ki so prejeli ORALAIR, so bili naslednji: tonzilitis, bronhitis (pogost), bolečina v prsnem košu (občasno).

#### Post-marketinške izkušnje

Po začetku trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri odraslih, mladostnikih in otrocih: poslabšanje astme, sistemska alergijska reakcija, eozinofilni ezofagitis. Pogostnost teh učinkov pri zdravljenju z zdravilom ORALAIR ni znana.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Če bolnik vzame odmerek, ki je večji od priporočenega dnevnega odmerka, se poveča tveganje neželenih učinkov, vključno s sistemskimi neželenimi učinki ali hudimi lokalnimi neželenimi reakcijami. Če se pojavijo hudi simptomi, kot je angioedem, težave pri požiranju, težave pri dihanju, spremembe glasu ali občutek tiščanja v grlu, se je treba takoj posvetovati z zdravnikom.

Pri prevelikem odmerjanju je treba neželene učinke zdraviti simptomatično.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: alergenski ekstrakti, cvetni prah trav,  
Oznaka ATC: V01AA02

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo ORALAIR se uporablja za zdravljenje bolnikov z alergijskimi simptomi, sproženimi s specifičnimi protitelesi IgE, kot je rinitis s ali brez konjunktivitisa povzročen s cvetnim prahom trav.

Farmakodinamični učinek je usmerjen na imunski sistem. Cilj je sprožiti imunski odziv proti alergenu, s katerim se zdravi bolnik. Popolnega in natančnega mehanizma delovanja glede učinka posamezne imunoterapije ne razumejo popolnoma in ni dokumentiran. Pokazali so, da zdravljenje z zdravilom ORALAIR sproži sistemski odziv kompetitivnih protiteles proti cvetnemu prahu trav in povzroči povečanje specifičnih protiteles IgG. Klinična pomembnost teh ugotovitev ni bila dokazana.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Študija VO34.04

Izvedli so evropsko, multicentrično, multinacionalno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo. Študija je vključevala 628 odraslih s sezonskim alergijskim rinitisom in/ali

rinokonjunktivitisom, ki ju povzroča cvetni prah trav in so ju potrdili s kožnimi testi in/ali pozitivnimi titri protiteles IgE, specifičnih za cvetni prah trav.

Bolnike so naključno razporedili v 4 skupine: placebo (n = 156), ORALAIR 100 IR/dan (n = 157), ORALAIR 300 IR/dan (n = 155) in ORALAIR 500 IR/dan (n = 160).

Vsak bolnik je podjezični odmerek enkrat na dan prejemal približno 4 mesece pred začetkom sezone cvetnega prahu in z njim nadaljeval skozi eno sezono cvetnega prahu. Analiza rezultatov je temeljila na 569 bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti (placebo – n = 148, ORALAIR 100 IR – n = 142, ORALAIR 300 IR – n = 136, ORALAIR 500 IR – n = 143). Učinkovitost se je določila glede na skupni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa (RTSS – Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score) (podrobnosti si oglejte spodaj) med eno sezono cvetnega prahu.

Rezultati te študije so pokazali primerljivo učinkovitost odmerka 500 in 300 IR, pri čemer so bili podatki o varnosti boljši pri odmerku 300 IR, zato je priporočeni odmerek 300 IR na dan.

Učinkovitost v skupini s 300 IR je v primerjavi s skupino s placebom (število preiskovancev, vključenih v populacijo, ki so jo nameravali zdraviti (ITT), je bilo 136 za 300 IR in 148 za placebo) pokazala naslednje rezultate:

Študija VO34.04 Rezultati za učinkovitost (med eno sezono cvetnega prahu)

#### Primarna končna točka

Študija VO34.04	ORALAIR 300 IR, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Placebo, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Absolutna prilagojena razlika, srednja vrednost [IZ 95 %]	Relativna srednja razlika* %	Vrednost p**
Rezultat simptomov rinokonjunktivitisa <sup>A</sup>	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09; -0,69]	27,3 %	0,0001

\* Relativna srednja razlika: absolutna razlika/placebo

\*\* Vrednost p pri analizi ANCOVA

<sup>A</sup> Rezultat simptomov: povprečni dnevni skupni rezultati simptomov rinokonjunktivitisa pri posameznih bolnikih med sezono cvetnega prahu. Simptomi rinokonjunktivitisa vključujejo kihanje, izcedek iz nosu, srbeč nos, zamašen nos, solzenje in srbeče oči (vrednosti rezultatov od 0 do 18; največja vrednost 18 kaže na stalno, zelo hudo stopnjo vseh šestih simptomov).

#### Sekundarne končne točke

Študija VO34.04	ORALAIR 300 IR, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Placebo, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Absolutna prilagojena razlika, srednja vrednost [IZ 95 %]	Relativna srednja razlika* %	Vrednost p**
Uporaba olajševalca <sup>B</sup>	19,7% (24,8) 10,6 %	27,9 % (29,3) 19,7 %	-	-	-
Rezultat kakovosti življenja <sup>C</sup>	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47; -0,04]	21,1 %	< 0,0199

\* Relativna srednja razlika: absolutna razlika/placebo

\*\* Vrednost p pri analizi ANCOVA

<sup>B</sup> Uporaba olajševalca: odstotek dni na bolnika z vsaj eno uporabo olajševalca, vrednost p 0,0194 (nepomembno; po Wilcoxonu).

<sup>C</sup> Kakovost življenja so ocenili na vrhuncu sezone cvetnega prahu z vprašalnikom o kakovosti življenja pri rinoconjunktivitisu (RQLQ) (vrednosti rezultatov od 0 do 7; višji rezultat kaže na slabšo kakovost življenja).

Bolnikova globalna ocena učinkovitosti zdravljenja: 119/ 135 bolnikov (88 %) v skupini z zdravilom ORALAIR 300 IR in 108/ 147 bolnikov (73 %) v skupini s placebom je opazilo izboljšanje (rahlo do odlično) v primerjavi s predhodno sezono cvetnega prahu.

Rezultati analize ANCOVA za srednje rezultate posameznih šestih simptomov od 0 do 3 so pokazali razliko v korist tablete 300 IR v primerjavi s placebom za kihanje (-0,19), izcedek iz nosu (-0,23), srbeč nos (-0,23), zamašen nos (-0,28), srbeče oči (-0,24) in solzenje oči (-0,21).

Delež bolnikov, ki niso uporabili olajševalca, je bil 35,3 % v skupini s 300 IR in 27,0 % v skupini s placebom (statistično neznačilno).

### Končne točke pri analizi *post hoc* (opravljeni po razkritju):

Študija VO34.04	ORALAIR 300 IR, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Placebo, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Absolutna prilagojena razlika, srednja vrednost [IZ 95 %]	Relativna srednja razlika* %	Vrednost p
Povprečni prilagojeni rezultat simptomov <sup>D</sup>	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66; -1,02]	29,1 %	< 0,0001**
Povprečni rezultat uporabe olajševalca <sup>E</sup>	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29; -0,05]	35,0 %	0,0047**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>F</sup>	43,5 % (33,8) 38,6	28,7 % (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD <sup>G</sup>	25,3 % (30,2) 10,9	14,9 % (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

\* Relativna srednja razlika: absolutna razlika/placebo

\*\* Vrednost p pri analizi ANCOVA/\*\*\* vrednost p po Wilcoxonu

<sup>D</sup> Povprečni prilagojeni rezultat simptomov (AASS): povprečni rezultati simptomov, prilagojeni glede na uporabo olajševalca (za vsakega bolnika, z uporabo dnevnih rezultatov simptomov in dnevno uporabo olajševalca).

<sup>E</sup> Povprečni rezultat uporabe olajševalca: povprečni rezultat dnevne uporabe olajševalca pri posameznih bolnikih med sezono cvetnega prahu. Uporabo olajševalca so ocenili na naslednji način: brez olajševalca = 0, antihistaminiki (peroralni in/ali očesni) = 1, nosni kortikosteroidi = 2 in peroralni kortikosteroidi = 3.

<sup>F</sup> Odstotek dni z nadzorovanimi simptomi (PSCD<sub>2-0</sub>): odstotek dni z rezultatom simptomov, manjšim od 2, in brez olajševalca.

<sup>G</sup> Odstotek dni brez simptomov in uporabe olajševalca (PSFD): odstotek dni brez simptomov in uporabe olajševalca.

Enainšestdeset bolnikov (45 %) v skupini s 300 IR je imelo v eni sezoni cvetnega prahu več kot 50 % dni z nadzorovanimi simptomi (z rezultatom simptomov, manjšim od 2, in brez olajševalca) v primerjavi s 40 bolniki (27 %) v skupini s placebom.

### Pediatrična populacija

## Študija VO52.06

Izvedli so evropsko, multicentrično, multinacionalno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo (študija VO52.06). Študija je vključevala 278 bolnikov, starih od 5 do 17 let, s sezonskim alergijskim rinitisom in/ali rinokonjunktivitisom, ki ju povzročata cvetni prah trav in so ju potrdili s kožnimi testi in pozitivnim titrom protiteles IgE, specifičnih za cvetni prah trav.

Bolnike so naključno razporedili v 2 skupini: placebo (n = 139) ali zdravilo ORALAIR 300 IR/dan (n = 139). Vsak bolnik je podjezični odmerek enkrat na dan prejemal približno 4 mesece pred začetkom sezone cvetnega prahu in z njim nadaljeval skozi eno sezono cvetnega prahu. Prve 3 dni faze zdravljenja so uporabili shemo odmerjanja s postopnim povečevanjem odmerka, pri čemer so začetni odmerek 100 IR vsak dan povečali za 100 IR do dnevnega odmerka 300 IR. Analiza rezultatov je temeljila na 266 bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti (placebo – n = 135 in ORALAIR 300 IR – n = 131). Učinkovitost so določili glede na skupni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa (RTSS – Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score) (podrobnosti si oglejte spodaj) med eno sezono cvetnega prahu.

Analiza učinkovitosti v skupini s 300 IR je v primerjavi s skupino s placebom (število preiskovancev, vključenih v populacijo, ki so jo nameravali zdraviti (ITT), je bilo 131 za 300 IR in 135 za placebo) pokazala naslednje rezultate:

Študija VO52.06 Rezultati za učinkovitost (med eno sezono cvetnega prahu):

### Primarna končna točka

Študija VO52.06	ORALAIR 300 IR, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Placebo, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Absolutna prilagojena razlika, srednja vrednost [IZ 95 %]	Relativna srednja razlika* %	Vrednost p**
Rezultat simptomov rinokonjunktivitisa <sup>A</sup>	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80; -0,46]	28,0 %	0,001

\* Relativna srednja razlika: absolutna razlika/placebo

\*\* Vrednost p pri analizi ANCOVA

<sup>A</sup> Rezultat simptomov: povprečni dnevni skupni rezultati simptomov rinokonjunktivitisa pri posameznih bolnikih med sezono cvetnega prahu. Simptomi rinokonjunktivitisa vključujejo kihanje, izcedek iz nosu, srbeč nos, zamašen nos, solzenje oči in srbeče oči (vrednosti rezultatov od 0 do 18; največja vrednost 18 kaže na stalno, zelo hudo stopnjo vseh šestih simptomov).

### Sekundarne končne točke

Študija VO52.06	ORALAIR 300 IR, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Placebo, srednja vrednost (SD) <i>Mediana</i>	Absolutna prilagojena razlika, srednja vrednost [IZ 95 %]	Relativna srednja razlika* %	Vrednost p**
Povprečni rezultat uporabe olajševalca <sup>B</sup>	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34; -0,06]	24,1 %	0,0064
Uporaba olajševalca <sup>C</sup>	35,4 % (33,2) 26,8 %	46,5 % (34,6) 49,0 %	-	-	-

\* Relativna srednja razlika: absolutna razlika/placebo

\*\* Vrednost p pri analizi ANCOVA

<sup>B</sup> Povprečni rezultat uporabe olajševalca: povprečni rezultat dnevne uporabe olajševalca pri posameznih bolnikih med sezono cvetnega prahu. Uporabo olajševalca so ocenili na naslednji način: brez olajševalca = 0, antihistaminiki (peroralni in/ali očesni) = 1, nosni kortikosteroidi = 2 in peroralni kortikosteroidi = 3.

<sup>C</sup> Uporaba olajševalca: odstotek dni na bolnika z vsaj eno uporabo olajševalca, vrednost p 0,0146 (nepomembno; po Wilcoxonu).

Rezultati posameznih simptomov: rezultati analize ANCOVA za srednje rezultate posameznih šestih simptomov od 0 do 3 so pokazali razliko v korist tablete 300 IR v primerjavi s placebom za izcedek iz nosu (-0,16), zamašen nos (-0,26), srbeče oči (-0,33) in solzenje oči (-0,21).

Delež bolnikov, ki niso uporabili olajševalca, je bil 18,3 % v skupini s 300 IR in 14,8 % v skupini s placebom (statistično neznačilno).

#### Končne točke pri analizi *post hoc* (opravljeni po razkritju):

Študija VO52.06	ORALAIR 300 IR, srednja vrednost (SD)  <i>Mediana</i>	Placebo, srednja vrednost (SD)  <i>Mediana</i>	Absolutna prilagojena razlika, srednja vrednost [IZ 95 %]	Relativna srednja razlika* %	Vrednost p
Povprečni prilagojeni rezultat simptomov <sup>D</sup>	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51; -0,78]	29,8 %	0,0002**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>E</sup>	33,8 % (30,0) 30,0	23,7 % (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD <sup>F</sup>	19,2 % (24,9) 5,2	10,5 % (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

\* Relativna srednja razlika: absolutna razlika/placebo

\*\* Vrednost p pri analizi ANCOVA/\*\*\* Vrednost p po Wilcoxonu

<sup>D</sup> Povprečni prilagojeni rezultat simptomov (AASS): povprečni rezultati simptomov, prilagojeni glede na uporabo olajševalca (za vsakega bolnika, z uporabo dnevnih rezultatov simptomov in dnevno uporabo olajševalca).

<sup>E</sup> Odstotek dni z nadzorovanimi simptomi (PSCD<sub>2-0</sub>): odstotek dni z rezultatom simptomov, manjšim od 2, in brez olajševalca.

<sup>F</sup> Odstotek dni brez simptomov in uporabe olajševalca (PSFD): odstotek dni brez simptomov in uporabe olajševalca.

Štiriinštirideset bolnikov (34 %) v skupini s 300 IR je imelo v eni sezoni cvetnega prahu več kot 50 % dni z nadzorovanimi simptomi (z rezultatom simptomov, manjšim od 2, in brez olajševalca) v primerjavi s 26 bolniki (19 %) v skupini s placebom.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Večina alergenov v zdravilu ORALAIR je mešanica proteinov in glikoproteinov. Nespremenjeni alergeni v krvi niso neposredno biološko uporabni, zato pri živalih ali ljudeh niso opravili nobenih farmakokinetičnih študij, ki bi preučevale farmakokinetični profil in presnovo zdravila ORALAIR.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti enkratnega odmerka, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, lokalne tolerance in razvoja zarodka/ploda ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študija juvenilne toksičnosti pri podganah, ki so jim 10 tednov dajali največji odmerek (300-kratni največji terapevtski odmerek pri človeku), je bila povezana s pomembno skrajšanim APTT (aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom) pri samcih, vendar ni pokazala nobenih kliničnih znakov in histopatoloških ugotovitev.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- manitol (E421)
- mikrokristalna celuloza
- premreženi natrijev karmelozat
- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- magnezijev stearat
- laktoza monohidrat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne zamrzujte.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Začetno zdravljenje

1 x 3 podjezične tablete s 100 IR v majhnem pretisnem omotu + 1 x 28 podjezičnih tablet s 300 IR v pretisnem omotu. Vsak pretisni omot (alu/alu) je sestavljen iz filma (poliamid/aluminij/polivinilklorid) na eni strani in toplotno zatesnjene folije (aluminij), prevlečene z lakom (vinil), na drugi strani.

#### Nadaljevalno zdravljenje

1 x 30 podjezičnih tablet s 300 IR v pretisnem omotu (alu/alu), ki je sestavljen iz filma (poliamid/aluminij/polivinilklorid) na eni strani in toplotno zatesnjene folije (aluminij), prevlečene z lakom (vinil), na drugi strani. Pakiranje po 1 ali 3.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STALLERGENES  
6 rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Francija

tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00

faks 0033 (0) 155 59 21 68

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01187/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 05.05.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 02.04.2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA Z ZDRAVILOM**

17. 1. 2020