

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

#### **ORALAIR 100 IR & 300 IR sublingvální tablety**

Úvodní léčba

#### **ORALAIR 300 IR sublingvální tablety**

Udržovací léčba

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.

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

Jedna sublingvální tableta 300 IR obsahuje 81,8 - 83,1 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta.

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

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Léčba alergické rinitidy způsobené pyly trav s konjunktivitidou nebo bez konjunktivitidy u dospělých, dospívajících a dětí (starších 5 let) s klinicky relevantními symptomy a potvrzené pozitivním kožním testem a/nebo pozitivním titrem IgE, specifickým pro pyly trav.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

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

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

#### Dávkování

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

Úvodní léčba odpovídá prvnímu měsíci léčby přípravkem ORALAIR 100 IR a 300 IR sublingvální tablety:

Malý blister	Den 1	1 x 100 IR tableta
	Den 2	2 x 100 IR tablety
	Den 3	1 x 300 IR tableta
	Den 4	1 x 300 IR tableta
	Den 5	1 x 300 IR tableta
	.	
	.	
Velký blister	Den 30	1 x 300 IR tableta

Od druhého měsíce následuje udržovací léčba jednou sublingvální tabletou přípravku ORALAIR 300 IR denně až do konce pylového období.

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

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

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

#### *Zvláštní populace*

S imunoterapií přípravkem ORALAIR u pacientů starších 50 let nejsou žádné klinické zkušenosti.

#### *Pediatrická populace*

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

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

#### Způsob podání

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

Doporučuje se užívat tablety během dne, pokud jsou prázdná ústa.

#### **4.3. Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Závažné a/nebo nestabilní astma ( $FEV_1 < 70\%$  předpovídané hodnoty);
- Závažná imunitní nedostatečnost nebo autoimunitní onemocnění;
- Maligní onemocnění (například karcinom);
- Záněty v ústní dutině (například lichen planus, vředy v ústní dutině nebo orální mykóza);

#### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V případech chirurgického zákroku v ústní dutině, včetně extrakce zubů, je třeba léčbu přípravkem ORALAIR přerušit až do úplného zahojení.

Specifická imunoterapie u pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) by se měla vždy pečlivě zvážit.

Vzhledem k přítomnosti laktosy, pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktosy, úplný nedostatek laktasy nebo glukoso-galaktosová malabsorpce nemají tento přípravek užívat.

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

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

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

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

Závažné alergické reakce mohou být léčeny adrenalinem. Účinky adrenalinu mohou být potencovány u pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) s možnými smrtelnými následky.

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

#### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

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

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

Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se zahájení alergenové imunoterapie v těhotenství. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, lze pokračovat v užívání přípravku ORALAIR pokud je to nutné, avšak za pečlivého dohledu.

##### Kojení

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

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

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

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o ovlivnění fertility u člověka.

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

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## 4.8. Nežádoucí účinky

### *Souhrn bezpečnostního profilu*

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

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

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

Během placebem kontrolovaných klinických studií byl celkový počet 1 038 dospělých pacientů a 154 pediatrických pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou související s travními pyly léčen přípravkem ORALAIR 300 IR jednou denně. Nežádoucí účinky hlášené u těchto pacientů jsou shrnuty v tabulce níže. Většina nežádoucích účinků, které vedly k předčasnému ukončení studie, souvisela s reakcí v místě aplikace. Tyto reakce byly mírné až středně závažné, ne závažné.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků je seřazen podle tříd orgánových systémů s následující frekvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ). V každé kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle závažnosti.

<b>Orgánový systém</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	Časté	Nasofaryngitida, rinitida
	Méně časté	Herpes úst, otitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita, syndrom alergie dutiny ústní
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Dysgeuzie, somnolence, závratě
	Vzácné	Úzkost
Poruchy oka	Časté	Svědění očí, konjunktivitida, zvýšené slzení
	Méně časté	Oční hyperemie, otok očí, suché oči
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Svědění uší
	Méně časté	Ušní diskomfort
Cévní poruchy	Vzácné	Zčervenání
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Podráždění v krku
	Časté	Astma, alergická rinitida (nasální kongesce, kýchání, rinorea, nosní diskomfort), kašel, orofaryngeální bolest, faryngeální otok, kongesce vedlejších nosních dutin, dušnost, dysfonie, sucho v krku, orofaryngeální puchýřky, orofaryngeální diskomfort
	Méně časté	Faryngeální hypestezie, zúžení

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

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

#### **Popis vybraných nežádoucích účinků**

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

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

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

#### Pediatrická populace

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

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

#### Po uvedení na trh

Navíc byly po uvedení na trh u dospělých, dospívajících a dětí hlášené následující nežádoucí účinky: exacerbace astmatu, systémová alergická reakce, eozinofilní ezofagitida. Frekvence těchto nežádoucích účinků při léčbě přípravkem ORALAIR není známa.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

### **4.9. Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

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

V případě předávkování je třeba tyto nežádoucí účinky léčit symptomaticky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek ORALAIR se používá k léčbě pacientů se specifickými symptomy alergie zprostředkované IgE, jako jsou rinitida s konjunktivitidou nebo bez konjunktivitidy způsobená pyly trav.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Studie VO34.04

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

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

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

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

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

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

### Primární cílový parametr

Studie VO34.04	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Rhinoconjunctivitis symptom score <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

\*Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

\*\* hodnota p ANCOVA

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

### Sekundární cílové parametry

Studie VO34.04	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota Průměr [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Použití záchranné léčby <sup>B</sup>	19,7% (24,8) 10,6%	27,9 % (29,3) 19,7%	-	-	-
Skóre kvality života <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

\*Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

\*\* hodnota p ANCOVA

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

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

Globální hodnocení účinnosti léčby pacienty: 119/135 (88 %) pacientů ve skupině ORALAIR 300 IR a 108/147 pacientů (73%) v placebo skupině zaznamenalo mírné až středně významné nebo dobré až vynikající zlepšení ve srovnání s tím, jak si vybavovali předchozí pylovou sezónu.

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

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

#### Post-hoc cílové parametry (provedeno po odslepení):

Studie VO34.04	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl středních hodnot Průměr [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Průměrné korigované skóre symptomů po úpravě <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**
Průměrné skóre záchranné léčby <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***

\* Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

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

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

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

<sup>F</sup> Procentuální podíl dní s kompenzovanými symptomy (Percentage of Symptom Controlled Days, PSCD<sub>2-0</sub>): Procentuální podíl dní se skóre symptomů ne vyšším než 2 a bez záchranné léčby.

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

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

#### Pediatriká populace:

##### Studie VO52.06

Byla provedena evropská, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (studie VO52.06). Tato studie zahrnovala 278 pacientů ve věku od 5 do 17 let se sezónní



alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktivitidou způsobenou pyly trav, jak bylo potvrzeno kožními testy a pozitivním titrem IgE specifickým na travní pyly.

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

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

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

### Primární cílový parametr

Studie VO52.06	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota Průměr [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Rhinoconjunctivitis symptom score <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

\*Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

\*\* hodnota p ANCOVA

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

### Sekundární cílové parametry

Studie VO52.06	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota Průměr [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p**
Průměrné skóre záchranné léčby <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
Použití záchranné léčby <sup>C</sup>	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

\*Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

\*\* hodnota p ANCOVA

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

<sup>C</sup> Použití záchranné léčby: Procentuální podíl dnů s alespoň jedním užitím záchranné léčby na pacienta, hodnota p 0,0194 NS (Wilcoxon).

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

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

#### Post-hoc cílové parametry (provedeno po odslepení):

Studie VO52.06	ORALAIR 300 IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
Průměrné skóre symptomů po úpravě <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***

\* Relativní rozdíl středních hodnot: absolutní rozdíl / placebo

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

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

<sup>E</sup> Procentuální podíl dní s kompenzovanými symptomy (Percentage of Symptom Controlled Days, PSCD<sub>2-0</sub>): Procentuální podíl dní se skóre symptomů ne vyšším než 2 a bez záchrané léčby.

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

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

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

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

## 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1. Seznam pomocných látek

- Mannitol (E421);
- Mikrokrystalická celulóza;
- Sodná sůl kroskarmelosy;

- Koloidní bezvodý oxid křemičitý;
- Magnesium-stearát;
- Monohydrát laktosy.

## 6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3. Doba použitelnosti

3 roky

## 6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

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

## 6.5. Druh obalu a obsah balení

### Úvodní léčba

1 x 3 sublingvální tablety 100 IR v malém blistru + 1 x 28 sublingválních tablet 300 IR v blistru. Každý blister (Alu/alu) sestává z filmu (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid) na jedné straně a za horka přitavené fólie (aluminium) pokryté lakem (vinyl) na druhé straně.

### Udržovací léčba

1 x 30 sublingválních tablet 300 IR v blistru (Alu/alu) sestávajícím z filmu (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid) na jedné straně a za horka přitavené fólie (aluminium) pokryté lakem (vinyl) na druhé straně. Balení s 1 nebo 3 blistry.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## 6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 2. 2010  
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 7. 2013

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 1. 2020