

## 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

Graminis pollinis extraktum: 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 alergenů (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: monohydát 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.

Doporučuje se, aby pacient užil první tabletu pod dohledem lékaře a pacient má být po dobu 30 minut sledován. Tento postup umožní pacientovi, aby s lékařem prodiskutoval případné nežádoucí účinky a možné účinky tohoto přípravku.

*Dávkování a způsob podání u dospělých, dospívajících a dětí (starších 5 let):*

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

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

Malý blistr	[	Den 1	1 x 100 IR tableta
		Den 2	2 x 100 IR tablety
		Den 3	1 x 300 IR tableta
Velký blistr	]	Den 4	1 x 300 IR tableta
		Den 5	1 x 300 IR tableta
		.	
		.	
		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.

Tableta se musí vložit pod jazyk a nechat zcela rozpustit pod jazykem (po dobu alespoň 1 min) a pak spolknout. Druhý den léčby musí být pod jazyk současně umístěny 2 tablety 100 IR a poté spolknuty.

Doporučuje se užívat tablety ráno nalačno.

Léčba by měla být zahájena přibližně 4 měsíce před očekávaným nástupem pylové sezóny a musí pokračovat po celé období pylové sezóny.

Dosud nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti přípravku ORALAIR, podávaném po více než jednu pylovou sezónu. Pokud během první pylové sezóny nedojde k relevantnímu zlepšení příznaků, není k pokračování v léčbě žádná indikace.

S imunoterapií přípravkem ORALAIR u malých dětí (< 5 let) a u pacientů nad 45 let nejsou žádné klinické zkušenosti.

#### 4.3. Kontraindikace

- Přecitlivělost na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku;
- Současná léčba beta-blokátory;
- 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 na 7 dnů, aby se umožnilo hojení v ústní dutině. Poté lze léčbu znovu zahájit předchozí dávkou. Pokud by přerušení trvalo déle, doporučuje se léčbu znovu zahájit předchozí dávkou za lékařského dohledu.

Závažné alergické reakce mohou být léčeny adrenalinem. Účinky adrenalinu mohou být potencovány u pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) s možnými smrtelnými následky; to je nutné vzít před zahájením specifické imunoterapie v úvahu.

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.

Vzhledem k přítomnosti laktózy by pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce neměli tento léčivý přípravek užívat.

#### **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 nejsou k dispozici žádné údaje.

#### **4.6. Těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

Klinické údaje o podávání přípravku ORALAIR během těhotenství nejsou k dispozici. Během těhotenství se nedoporučuje zahajovat imunoterapii. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, léčba může pokračovat za pečlivého dohledu.

##### *Kojení*

O podávání přípravku ORALAIR během kojení nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Vliv na kojené dítě se neočekává. Nedoporučuje se zahajovat imunoterapii v průběhu kojení. Nicméně, pokud je pacientka léčena v době porodu, může za pečlivého lékařského dohledu kojit.

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

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

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Během léčby přípravkem ORALAIR jsou pacienti vystaveni alergenům, které mohou způsobit lokální a/nebo systémové alergické symptomy.

Proto lze během terapie očekávat mírné až středně závažné místní alergické reakce (tj. otoky nebo nepříjemný pocit v ústech). 50 % z těchto reakcí nastává v průběhu prvních třech dnů léčby (navyšování dávky).

Pokud pacient během léčby zaznamená závažné místní nežádoucí účinky, je třeba zvážit symptomatickou léčbu (například antihistaminiky).

Ve velmi vzácných případech mohou objevit silnější alergické reakce s pocitem otoku hrdla, obtížného polykání či dýchání a změnami hlasu. V takových případech se situace musí neprodleně konzultovat s lékařem a léčba se musí okamžitě přerušit. Léčbu lze znovu zahájit pouze na radu lékaře.

Nežádoucí účinky se klasifikují na základě konvence MedDRA podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu následujícím způsobem :

- velmi časté ( $\geq 1/10$ );
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );
- méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ );
- vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ );
- velmi vzácné ( $< 1/10000$ ),
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

***Klinické zkušenosti u dospělých (studie VO34.04):***

Během klinické studie prováděné u dospělých pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou, kteří dostávali dávku 300 IR denně, hlásilo nežádoucí účinky 97/155 pacientů (63 %), oproti 76/159 pacientům (49 %), kteří dostávali placebo.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených dávkou 300 IR bylo svědění v ústech u 26 % pacientů (5 % ve skupině s placebem).

V léčené skupině předčasně ukončilo léčbu v důsledku výskytu nežádoucího účinku 6/155 (4 %) pacientů a 0/156 pacientů ve skupině s placebem.

U dospělých pacientů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Bolest hlavy, parestezie
	<i>Méně časté</i>	Dysgeuzie, závrať
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Konjunktivitida, svědění oka
	<i>Méně časté</i>	Svědění očních víček
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Časté</i>	Ušní pruritus
	<i>Méně časté</i>	Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Podráždění v krku
	<i>Časté</i>	Dyspnoe, otok orofaryngu, nazální překrvení, rinorea, rinitida, suché hrdlo, kýčání, nazální diskomfort
	<i>Méně časté</i>	Pocit stažení hrdla, bolest faryngolaryngeální, podráždění laryngu, suchost v nose
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Svědění úst
	<i>Časté</i>	Bolest horní poloviny břicha, nevolnost, dyspepsie, glositida, glosodynie, zduřelý jazyk, otok jazyka, puchýře ústní sliznice, parestezie v ústech, otok úst, bolest úst, diskomfort v ústech, suchá ústa
	<i>Méně časté</i>	Kolitida, stomatitida, ezofagitida, gastritida, dysfagie, hyperchlorhydrie, hypersekrece slin, břišní diskomfort, průjem, říhání, orální

		hypoestezie, otok patra, puchýře jazyka, porucha jazyka, puchýř rtu
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	Edém tváře, otok obličeje, pruritus, kopřivka Angioedém, lokalizovaná kopřivka
Infekce a infestace	<i>Časté</i>	Rinitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	Únava, pocit přítomnosti cizího tělesa v ústech Bolest v místě aplikace, lokální otok, hrudní diskomfort, periferní edém
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté</i>	Přecitlivělost
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté</i>	Úzkost

Tyto reakce se obvykle vyskytly během prvních třech dnů léčby (navyšování dávky) a byly všechny reverzibilní.

***Klinické zkušenosti u dětí a dospívajících (studie VO52.06):***

Během klinické studie prováděné u dětí a dospívajících (ve věku 5 až 17 let) s alergickou rinokonjunktivitidou, kteří dostávali dávku 300 IR denně, hlásilo 118/139 pacientů (85 %) nežádoucí účinky oproti 114/139 pacientům (82 %), kteří dostávali placebo.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u dětí a dospívajících léčených dávkou 300 IR bylo svědění v ústech u 32 % pacientů (1 % ve skupině s placebem).

Ve skupině, které byla podávána dávka 300 IR předčasně ukončilo léčbu v důsledku výskytu nežádoucího účinku 6/139 (4 %) pacientů a 1/139 (1,5 %) ve skupině s placebem.

U dětí a dospívajících (5 až 17 let) byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy nervového systému	<i>Méně časté</i>	Bolest hlavy
Poruchy oka	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	Svědění oka Oční hyperemie
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	Pruritus ucha Otok ucha, ušní diskomfort
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	Podráždění v hrdle, nazální překrvení, astma, kýčání, nazální diskomfort, dyspnoe, podráždění laryngu, pocit stažení hrdla Kašel, rinorea, dysfonie, laryngeální edém, faryngeální edém
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i> <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	Svědění úst, otok úst Otok rtu, otok jazyka, puchýře na sliznici úst, stomatitida, zvracení, cheilitida, glositida, diskomfort v ústech Bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, nevolnost, dyspepsie, dysfagie, hypestezie úst, odynofagie, bolest úst, otok jazyka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	Atopická dermatitida, pruritus Ekzém, edém v okolí úst
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Méně časté</i>	Růstové bolesti
Infekce a infestace	<i>Méně časté</i>	Nazofaryngitida, tonzilitida, bronchitida, chřipka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	Hrudní diskomfort Astenie, bolest na hrudi
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté</i>	Přecitlivělost

#### 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 působení*

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.

##### ***Klinické zkušenosti u dospělých (studie VO34.04):***

Byla provedena evropská, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaspená, placebem kontrolovaná studie.

Tato studie zahrnovala 628 pacientů 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 300IR střední hodnota (SD)	Placebo střední hodnota (SD)	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota [CI <sub>95%</sub> ]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p**
	<i>Medián</i>	<i>Medián</i>			
Rhinoconjunctivitis symptom score <sup>A</sup>	3,58 (2,98) <i>2,91</i>	4,93 (3,23) <i>4,62</i>	-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 300IR střední hodnota (SD)	Placebo střední hodnota (SD)	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota Průměr [CI <sub>95%</sub> ]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p**
	<i>Medián</i>	<i>Medián</i>			
Použití záchranné léčby <sup>B</sup>	19,7% (24,8) <i>10,6%</i>	27,9% (29,3) <i>19,7%</i>	-	-	-
Skóre kvality života <sup>C</sup>	1,15 (0,99) <i>0,90</i>	1,45 (1,04) <i>1,27</i>	-0,26 [-0,36 ; -0,16]	20,7%	<0,0001

\*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<sup>C</sup>= 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 (88 %) pacientů ve skupině ORALAIR 300 IR a 108 pacientů (73%) v placebo skupině zaznamenalo mírné až středně významné nebo dobré až vynikající zlepšení ve srovnání s tím, jak si vybavovali předchozí pylovou sezónu.

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

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

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

Studie VO34.04	ORALAIR 300IR střední hodnota (SD)	Placebo střední hodnota (SD)	Korigovaný absolutní rozdíl středních hodnot Průměr [CI 95%]	Relativní rozdíl* středních hodnot %	Hodnota p **
	Medián	Medián			
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 300IR 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.

### **Klinické zkušenosti u dětí a dospívajících (studie VO52.06):**

Byla provedena evropská, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. 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 porovnávající skupinu, které bylo podáváno 300 IR se skupinou, které bylo podáváno placebo (do Intent to Treat (ITT) populace bylo zahrnuto 131, resp. 135 pacientů) poskytla následující výsledky:

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

### Primární cílový parametr

Studie VO52.06	ORALAIR 300IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota Průměr [CI <sub>95%</sub> ]	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 kýčání, výtok z nosu, svědění nosu, nasální kongesci, slzící oči, svědění v očích (rozpětí skóre 0 – 18, horní hodnota 18 představuje permanentní, velmi závažnou intenzitu všech šesti symptomů).

### Sekundární cílové parametry

Studie VO52.06	ORALAIR 300IR střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Placebo střední hodnota (SD) <i>Medián</i>	Korigovaný absolutní rozdíl střední hodnota Průměr [CI <sub>95%</sub> ]	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: výtoku z nosu (-0,16), nasální kongescie (-0,26), svědění očí (-0,33) a slzících očí (-0,21).

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

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

Studie VO52.06	ORALAIR 300IR 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 vztahovaná k použití záchranné léčby (pro každého pacienta, za použití denního skóre symptomů a denního užití záchranné 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 záchranné léčby.

<sup>F</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.

Čtyřicet čtyři pacientů (34%) ve skupině s 300IR 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 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 významnému zkrácení APTT (aktivovaný parciální trombotoplastinový čas) pouze u samců, ale nebyly zjištěny žádné klinické známky ani histopatologické nálezy.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1. Seznam pomocných látek

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

## **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3. Doba použitelnosti**

2 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 velikost balení**

K dispozici jsou následující velikosti 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/polvinylchlorid) 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/polvinylchlorid) 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 všechny velikosti balení.

## **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

10.2.2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10.2.2010