

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORALAIR 100 IR & 300 IR comprimate sublinguale
ORALAIR 300 IR comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Extract de alergen din polen de graminee: golomăț (*Dactylis glomerata* L.), vițelar (*Anthoxanthum odoratum* L.), zâzanie (*Lolium perenne* L.), firuță (*Poa pratensis* L.) și timoftică (*Phleum pratense* L.) 100 IR* sau 300 IR* per comprimat sublingual.

* IR (indice de reactivitate): unitatea IR a fost definită pentru a măsura gradul de alergenicitate al unui extract de alergen. Extractul de alergen conține 100 IR/ml atunci când, în urma unui test de provocare efectuat prin înțepare a pielii, utilizând un Stallerpoint, produce o maculă cu diametrul de 7 mm la 30 de pacienți sensibilizați cu alergenul respectiv (medie geometrică). Reactivitatea cutanată a acestor pacienți este demonstrată, simultan, printr-un rezultat pozitiv la testul de înțepare cutanată utilizând fie fosfat de codeină 9%, fie diclorhidrat de histamină 10 mg/ml. Unitatea IR a firmei Stallergenes nu este comparabilă cu unitățile folosite de alți fabricanți de alergeni.

Excipient cu efect cunoscut:

Un comprimat sublingual de 100 IR conține lactoză monohidrat 83,1 – 83,6 mg.
Un comprimat sublingual de 300 IR conține lactoză monohidrat 81,7 – 83,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual

Comprimatele de 100 IR sunt de culoare alb-bej, ușor pestrițe, gravate cu „100” pe ambele fețe.
Comprimatele de 300 IR sunt de culoare alb-bej, ușor pestrițe, gravate cu „300” pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul rinitei alergice cu sau fără conjunctivită, determinate de polenul de graminee, la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta peste 5 ani) care prezintă simptome relevante din punct de vedere clinic, confirmate printr-un test cutanat pozitiv și/sau un titru pozitiv al IgE specifice pentru unul dintre polenurile de graminee din grupul omolog al gramineelor Pooidae¹.

¹ Pooidae (temperat) grup omolog de graminee: *Phleum pratense* (Timoftică), *Anthoxanthum odoratum* (vițelar), *Avena sativa* (Ovăz), *Dactylis glomerata* (Golomăț), *Festuca* spp. (specii de Festuca), *Holcus*

lanatus (iarba cailor), Hordeum vulgare (orz), Lolium perenne (raigras peren/englezesc), Poa pratensis (floarea fânului/iarbă albastră de Kentucky), Secale cereale (secară), Triticum aestivum (grâu).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ORALAIR trebuie prescris și inițiat numai de către medici cu pregătire adecvată și experiență în tratamentul bolilor alergice. În cazul tratamentului pediatric, medicii trebuie să aibă pregătirea și experiența adecvată cu privire la administrarea la copii și adolescenți.

Se recomandă ca primul comprimat de ORALAIR să fie administrat sub supraveghere medicală, după care pacientul să fie monitorizat timp de 30 de minute.

Doze

Tratamentul constă dintr-o fază de inițiere (incluzând o creștere treptată a dozei, timp de 3 zile) și o fază de întreținere.

Tratamentul de inițiere

Doza de ORALAIR trebuie crescută pe o perioadă de trei zile pentru a ajunge la doza de întreținere, conform următoarei scheme:

Ziua 1	1 comprimat de 100 IR
Ziua 2	2 comprimate de 100 IR administrate simultan
Ziua 3	1 comprimat de 300 IR

Perioada de creștere a dozei poate fi prelungită când medicul consideră că este necesar, în funcție de starea pacientului.

Tratament de întreținere

Doza pentru adulți, adolescenți și copii este de 300 IR zilnic.

Tratamentul de întreținere trebuie continuat cu un comprimat sublingual ORALAIR 300 IR pe zi, până la sfârșitul sezonului în care este prezent polenul.

Tratamentul trebuie inițiat cu aproximativ 4 luni înainte de perioada în care se anticipează începerea sezonului în care este prezent polenul și trebuie menținut până la sfârșitul acestui sezon.

Durata tratamentului

Ghidurile internaționale de tratament se referă la o perioadă de tratament de minim 3 ani pentru imunoterapia cu alergeni (ITA) pentru a obține eficacitate de lungă durată după oprirea tratamentului.

Dacă nu se obține o îmbunătățire relevantă a simptomelor în cursul primului sezon în care este prezent polenul, nu este indicată continuarea tratamentului.

În general, dacă tratamentul este întrerupt pe o perioadă mai mică de 7 zile, acesta poate fi continuat ulterior. Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai mare de 7 zile, se recomandă reluarea tratamentului sub supraveghere medicală.

Grupe speciale de pacienți

Nu există experiență clinică în ceea ce privește imunoterapia cu ORALAIR la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea ORALAIR la copiii cu vârsta sub 5 ani.

Nu sunt disponibile date privind tratamentul cu ORALAIR la copii, mai mult de un sezon în care este prezent polenul.

Dozele care trebuie folosite pentru adolescenți și copii după vârsta de 5 ani sunt aceleași cu cele pentru adulți.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie plasate sub limbă, până la dizolvarea completă (cel puțin 1 minut) și apoi înghițite. Se recomandă administrarea comprimatelor în timpul zilei, în cavitatea bucală goală. Nu trebuie să consumați alimente și băuturi în următoarele 5 minute, după administrare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Astm bronșic sever, necontrolat și/sau instabil ($FEV1 < 80\%$ din valoarea anticipată) sau exacerbare severă a astmului bronșic în ultimele 3 luni;
- Pacienți cu boală autoimună activă sau slab controlată, defecte imune, imunodeficiențe, imunosupresie sau boli neoplazice maligne cu relevanță actuală a bolii;
- Inflamații orale severe (cum sunt lichenul plan oral, ulcerațiile orale sau micozele orale).
- Inițierea tratamentului cu imunoterapie alergenică în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții alergice severe

Ca și în cazul oricărei imunoterapii alergene, pot să apară reacții alergice severe care includ tulburări larigofaringiene severe sau reacții alergice sistemice (adică, debut acut al unei afecțiuni cutanate, la nivelul mucoaselor, sau al ambelor, afectarea respirației, simptome gastro-intestinale persistente sau scăderea tensiunii arteriale și/sau simptome asociate). Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome asociate care pot să apară, instruiți să solicite îngrijiri medicale imediat și să întrerupă tratamentul. Reluarea tratamentului se poate face numai la recomandarea medicului.

Reacție alergică sistemică anterioară la imunoterapia cu alergeni

Inițierea tratamentului cu ORALAIR la pacienții care au avut anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia anterioară cu alergeni trebuie evaluată cu atenție și trebuie să existe măsuri disponibile pentru tratamentul unor reacții alergice posibile.

Astm bronșic

Astmul bronșic este un factor de risc cunoscut pentru reacții alergice sistemice severe. Statusul asmatic trebuie evaluat cu atenție înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Pacienții diagnosticați cu astm bronșic trebuie evaluați la inițierea și pe toată durata tratamentului cu ORALAIR. Nu se recomandă întreruperea bruscă a medicamentelor pentru controlul astmului după inițierea tratamentului cu ORALAIR.

Pacienții cu astm bronșic concomitent cu tratamentul trebuie instruiți să solicite imediat îngrijiri medicale dacă starea lor se deteriorează brusc.

La pacienții cu astm bronșic care prezintă o infecție acută a tractului respirator, inițierea tratamentului cu ORALAIR trebuie amânată până la remiterea infecției.

Boli cardiovasculare

Pacienții cu boli cardiovasculare pot avea risc crescut în cazul reacțiilor alergice sistemice. Acest aspect trebuie luat în considerare înainte de a iniția tratamentul cu ORALAIR.

Betablocante adrenergice

Pacienții care iau betablocante adrenergice pot fi neresponsivi la dozele uzuale de adrenalină utilizate pentru tratamentul reacțiilor sistemice grave, care includ anafilaxia. În mod specific betablocantele adrenergice antagonizează efectul cardiostimulator și bronhodilatator al adrenalinei.

IMAO, antidepressive triciclice și inhibitori COMT

Imunoterapia cu alergeni la pacienții tratați cu inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO), antidepressive triciclice sau inhibitori ai catecol-O-metiltransferazei (COMT) trebuie evaluată atent, deoarece aceste tratamente ar putea accentua efectul adrenalinei.

Reacții alergice locale ușoare până la moderate

Tratamentul constă în expunerea la alergeni la care pacientul este alergic. Prin urmare, pot fi de așteptat reacții alergice locale ușoare sau moderate în zona orofaringiană (de exemplu, prurit oral, iritație a gâtului, prurit otic). Dacă pacientul prezintă reacții semnificative la locul aplicării, poate fi luat în considerare tratamentul simptomatic (de exemplu, antihistaminice).

Leziuni bucale

În cazul unei intervenții chirurgicale la nivelul cavității bucale, care includ extracția dentară, inițierea tratamentului cu ORALAIR trebuie amânată și tratamentul aflat în desfășurare trebuie întrerupt până la vindecarea completă a cavității bucale.

Esofagită eozinofilică

A fost raportată, în asociere cu ORALAIR, esofagita eozinofilică. Dacă în timpul tratamentului cu ORALAIR apar simptome gastro-esofagiene severe sau persistente, care includ disfagie sau dureri toracice, ORALAIR trebuie întrerupt și pacientul trebuie evaluat de către medicul curant. Tratamentul trebuie întrerupt numai la recomandarea medicului.

Boli autoimune în remisie

ORALAIR trebuie prescris cu prudență la pacienții cu boală autoimună în remisie

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii cu privire la interacțiuni.

În studiile clinice cu ORALAIR, în cadrul cărora pacienții au utilizat medicamente pentru tratamentul simptomelor alergice (antihistaminice, corticosteroizi), nu au fost raportate interacțiuni.

Nu sunt disponibile date privind posibilele riscuri pe care le implică imunoterapia cu alți alergeni administrată concomitent cu tratamentul cu ORALAIR.

Terapia concomitentă cu medicamentele antialergice simptomatice sau medicamente anti-IgE, de exemplu omalizumab, poate crește nivelul de toleranță al pacientului la imunoterapie. Acest aspect trebuie considerat la întreruperea unor astfel de medicamente.

Nu există experiență clinică în ceea ce privește vaccinările simultane cu tratamentul cu ORALAIR. După evaluarea clinică a stării generale a pacientului, vaccinarea poate fi efectuată fără întreruperea tratamentului cu ORALAIR.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice privind utilizarea ORALAIR la femeile gravide.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu ORALAIR nu trebuie inițiat în timpul sarcinii (vezi pct.4.3) din cauza riscului potențial de reacții alergice sistemice grave (reacții anafilactice).

Dacă sarcina apare în cursul tratamentului, utilizarea ORALAIR poate continua, dacă este necesar, dar numai sub strictă supraveghere medicală.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă extractele de alergen din polen din 5 graminee se excretă în lapte.

Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite inițierea unei imunoterapii alergene în timpul alăptării.

Oricum, deoarece expunerea sistemică la substanța activă din ORALAIR a unei femei care alăptează este neglijabilă, utilizarea ORALAIR în timpul alăptării poate fi luată în considerare, ținând cont de beneficiul tratamentului pentru femeie și beneficiul alăptării pentru copil.

Fertilitatea

La om, nu există date disponibile privind fertilitatea.

La animal, nu au fost efectuate studii asupra fertilității cu substanța activă din ORALAIR. Oricum, examinarea histopatologică a organelor reproducătoare masculine și feminine nu au revelat efecte adverse în studiile de toxicitate cu doză repetată cu extractul de alergen din polen din 5 graminee.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ORALAIR nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

În cursul tratamentului cu ORALAIR, pacienții sunt expuși la alergeni care pot determina simptome alergice la nivelul locului de aplicare și/sau sistemice.

Ca urmare, în cursul perioadei de tratament este de așteptat apariția unor reacții alergice la nivelul locului de aplicare ușoare până la moderate (adică, prurit sau iritație la nivelul gâtului).

Dacă un pacient prezintă reacții adverse la nivelul locului de aplicare în cursul tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unui tratament simptomatic (de exemplu, cu antihistaminice).

Sumarul profilului de siguranță:

În studiile clinice controlate placebo au fost incluși 1038 de pacienți adulți și 154 de pacienți copii cu rinoconjunctivită alergică determinată de polenul de graminee, cărora li s-a administrat o doză de ORALAIR 300 IR pe zi. Reacțiile adverse raportate de acești pacienți sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Majoritatea reacțiilor adverse care au condus la retragerea prematură din studiu au fost în concordanță cu reacțiile de la locul de aplicare. Acestea au fost non-grave, de intensitate ușoară sau medie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Lista tabelară a reacțiilor adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe, și în funcție de frecvența de apariție [foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)]. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea severității acestora. Reacțiile adverse la medicamente raportate în timpul supravegherii după punerea pe piață sunt prezentate în tabelul de mai jos cu o frecvență "necunoscută".

Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Rinofaringită, rinită Herpes oral, otită
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Mai puțin frecvente</i>	Limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente</i> <i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hipersensibilitate, sindrom de alergie orală Reacție anafilactică
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente</i>	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Foarte frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i> <i>Rare</i>	Cefalee Amețeală, disgeuzie, somnolență, Anxietate
Tulburări oculare	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Conjunctivită, prurit ocular, lacrimație excesivă Edem ocular, hiperemie oculară, ochi uscat
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Prurit otic Disconfort otic
Tulburări vasculare	<i>Rare</i>	Înroșirea bruscă a feței și gâtului
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Foarte frecvente</i> <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Iritație la nivelul gâtului Edem faringian, astm bronșic, dispnee, tuse, disfonie, rinită alergică (congestie nazală, strănut, rinoree, disconfort nazal), congestia sinusurilor Edem laringian, wheezing, senzație de constricție a gâtului, hipoestezie faringiană,
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente</i> <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i> <i>Cu frecvență necunoscută</i>	Prurit oral Edem oral, edem lingual, edem labial, vezicule orofaringiene, stomatită, diaree, vărsături, durere abdominală, dispepsie, disfagie, greață, glosodinie, hipo- și parestezie orală, durere și disconfort orofaringian, disconfort oral, prurit lingual și labial, xerostomie, uscăciune faringiană Edemul palatin, gastrită, reflux gastroesofagian, ulcerații bucale, durere esofagiană, durere orală, cheilită, eructații, gingivită, glosită, odinofagie, afectare orală, hipertrofia glandelor salivare, hipersecreție salivară, boli ale limbii Esofagită eozinofilică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i> <i>Rare</i>	Urticarie, dermatită atopică, prurit, Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, acnee Edem facial
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Disconfort toracic Senzație de nod în gât, astenie, simptome asemănătoare gripei
Investigații diagnostice	<i>Rare</i>	Valori crescute ale numărului de eozinofile
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	<i>Mai puțin frecvente</i>	Excoriații

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți adulți tratați cu ORALAIR pe parcursul a trei sezoane consecutive în care este prezent polenul s-a observat că reacțiile adverse raportate în timpul sezonelor doi și trei (de tratament) au fost mai puține și au avut o frecvență mult mai redusă în comparație cu cele raportate în primul sezon de tratament.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cursul tratamentului cu ORALAIR, pacienții sunt expuși la alergeni care pot determina simptome alergice la nivelul locului de aplicare și/sau sistemice.

Ca urmare, în cursul perioadei de tratament este de așteptat apariția unor reacții alergice la nivelul locului de aplicare (de exemplu, prurit sau iritație la nivelul gâtului). Dacă un pacient prezintă reacții adverse la nivelul locului de aplicare în cursul tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unui tratament simptomatic (de exemplu, cu antihistaminice).

Similar cu orice imunoterapie alergenă, pot să apară reacții alergice severe, inclusiv tulburări larigofaringiene severe sau reacții anafilactice (adică, instalarea acută a unor simptome la nivelul pielii și/sau la nivelul mucoaselor, deprimare respiratorie, simptome gastro-intestinale persistente sau reducerea presiunii sanguine și/sau simptome asociate). Pacienții trebuie să primească informații despre semnele și simptomele asociate care pot să apară și în asemenea cazuri, este necesar un consult medical imediat, iar tratamentul trebuie imediat întrerupt. Reluarea tratamentului se poate face numai la indicația medicului.

Copii și adolescenți

În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți este similar cu cel pentru adulți. Următoarele reacții prezentate în lista tabelară au fost raportate cu o incidență mai mare la copii și adolescenți: tuse, rinofaringită, edem la nivelul cavității bucale (foarte frecvente), sindrom de alergie orală, cheilită, glosită, senzație de nod în gât, disconfort la nivelul urechilor (frecvente).

Următoarele reacții au fost raportate la copii și adolescenți suplimentar față de cele incluse în lista tabelară: tonsilită, bronșită (frecvente), dureri toracice (mai puțin frecvente).

Reacții adverse raportate după punerea pe piață a medicamentului

Următoarele reacții adverse au fost raportate la adulți, adolescenți și copii în perioada de după punerea pe piață a medicamentului: exacerbarea astmului bronșic, reacții alergice sistemice, esofagite eosinofilice. Frecvența acestor reacții la tratamentul cu ORALAIR este necunoscută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

Dacă sunt utilizate doze mai mari decât doza zilnică recomandată, riscul de reacții adverse, incluzând reacții adverse sistemice sau reacții adverse locale severe, este crescut. În cazul apariției unor simptome severe cum sunt angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii sau senzație de plenitudine la nivelul gâtului, este necesar un consult medical imediat.

În caz de supradozaj, reacțiile adverse trebuie tratate simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: extracte de alergen, polen de graminee, codul ATC: V01AA02

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

ORALAIR este utilizat pentru tratamentul pacienților cu simptome specifice de alergie, mediate prin IgE, cum este rinita alergică însoțită sau nu de conjunctivită, determinată de polenul de graminee.

Sistemul imunitar reprezintă ținta efectului farmacodinamic. Scopul este acela de a induce un răspuns imun împotriva alergenului cu care este tratat pacientul. Mecanismul de acțiune complet și exact privind efectul clinic al imunoterapiei specifice nu este pe deplin înțeles și documentat. S-a demonstrat că tratamentul cu ORALAIR induce un răspuns imun sistemic de tip competitiv împotriva polenului de graminee, precum și o creștere a IgG specifice. Relevanța clinică a acestor constatări nu a fost stabilită.

Eficacitate clinică și siguranță

Studiul VO34.04:

A fost efectuat un studiu european, multicentric, multinațional, randomizat, dublu-orb, controlat placebo. Studiul a inclus 628 de adulți cu rinită alergică sezonieră și/sau rino-conjunctivită determinate de polenurile de graminee, confirmate prin testele cutanate și/sau un titru pozitiv al IgE specifice polenurilor de graminee.

Pacienții au fost randomizați în 4 grupuri: placebo (n=156), ORALAIR 100 IR pe zi (n=157), ORALAIR 300 IR pe zi (n= 155) și ORALAIR 500 IR pe zi (n=160).

La fiecare pacient s-a administrat o doză sublinguală o dată pe zi, timp de aproximativ 4 luni, înainte de începerea sezonului în care este prezent polenul, acest tratament continuând pe toată durata acestui sezon. Analiza rezultatelor a avut la bază 569 de pacienți evaluabili (placebo n=148; ORALAIR 100 IR n=142; ORALAIR 300 IR n=136; ORALAIR 500 IR n=143). Determinarea eficacității s-a făcut conform Scorului total al simptomelor de rino-conjunctivită STSR (a se vedea detaliile mai jos), în decursul acestui sezon în care este prezent polenul.

Rezultatele acestui studiu au indicat o eficacitate comparabilă a dozelor de 500 IR și 300 IR, iar datele privind siguranța au indicat un avantaj pentru doza de 300 IR, ceea ce a condus la recomandarea dozei de 300 IR pe zi.

Comparația de eficacitate între grupul tratat cu 300 IR și grupul la care s-a administrat placebo (numărul de subiecți incluși în populația în intenție de tratament (ITT) a fost de 136, respectiv 148) a arătat următoarele rezultate:

Studiul VO34.04: rezultatele cu privire la eficacitate (în decursul aceluși sezon în care este prezent polenul)
Criteriul final principal de evaluare

Studiul VO34.04	ORALAIR 300 IR Valoare medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Placebo Valoare medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Diferența medie absolută corectată [Î 95%]	Diferența medie relativă* %	Valoarea p**
Scorul simptomelor de rino-conjunctivită ^A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09;-0,69]	27,3%	0,0001

*Diferența medie relativă: Diferența absolută / Placebo

** Valoarea p ANCOVA

^A Scorul simptomelor: scorurile medii totale pe zi, pentru fiecare pacient, în decursul sezonului în care este prezent polenul de graminee. Simptomele de rino-conjunctivită au inclus strănutul, rinoreea, pruritul nazal, congestia nazală, scurgerile apoase oculare și pruritul ocular (intervalul de scor 0-18, valoarea superioară 18 indicând un nivel permanent foarte sever în ceea ce privește toate cele șase simptome).

Criteriile finale secundare de evaluare

Studiul VO34.04	ORALAIR 300 IR Valoarea medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Placebo Valoarea medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Diferența medie absolută corectată [Î 95%]	Diferența medie relativă* %	Valoarea p**
Utilizarea de medicamente pentru tratamentul episodului acut ^B	19,7% (24,8) 10,6%	27,9 % (29,3) 19,7%	-	-	-
Scorul de calitate a vieții ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47 ; -0,04]	21,1%	<0,0199

* Diferența medie relativă: Diferența absolută / Placebo

** Valoarea p ANCOVA

^B Utilizarea de medicamente pentru tratamentul episodului acut: procentajul de zile per pacient, care cuprinde cel puțin o administrare de medicamente pentru tratamentul episodului acut, valoarea p 0,0194 NS (Wilcoxon).

^C Calitatea vieții a fost evaluată la punctul culminant al sezonului în care este prezent polenul, utilizând Chestionarul de calitate a vieții în rino-conjunctivită CCVR (intervalul de scor 0-7, un scor mai mare reflectând un interval al calității vieții mai deteriorat).

Evaluarea globală a eficacității tratamentului de către pacienți a arătat că 119/136 pacienți (88%) din grupul tratat cu ORALAIR 300 IR și 108/148 pacienți (73%) din grupul la care s-a administrat placebo au observat o îmbunătățire ușoară până la moderată sau bună până la excelentă a simptomatologiei, comparativ cu antecedentele lor referitoare la sezonul cu polen anterior.

Rezultatele analizei ANCOVA în ceea ce privește fiecare dintre cele șase scoruri individuale medii ale simptomelor, cu valori de la 0 la 3, au demonstrat o diferență în favoarea comprimatului 300 IR comparativ cu placebo pentru strănut (-0,19), rinoree (-0,23), prurit nazal (-0,23), congestie nazală (-0,28), prurit ocular (-0,24) și scurgeri apoase oculare (-0,21).

Proporția pacienților care nu au utilizat medicamente pentru tratamentul episodului acut a fost de 35,3% în grupul tratat cu 300 IR și de 27,0% în grupul la care s-a administrat placebo (NS).

Criteriile finale de evaluare post-hoc (evaluate după revelarea datelor):

Studiul VO34.04	ORALAIR 300 IR Valoarea medie (SD) <i>Valoarea mediană</i>	Placebo Valoarea medie (SD) <i>Valoarea mediană</i>	Diferența medie absolută corectată [ÎI 95%]	Diferența medie relativă * %	Valoarea p
Scorul mediu corectat al simptomelor ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66;-1,02]	29,1%	<0,0001**
Scorul mediu de utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut ^E	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29;-0,05]	35,04%	0,0047**
PZCS ₂₋₀ ^F	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PZFS ^G	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

* Diferența medie relativă: Diferența absolută / Placebo

** Valoarea p ANCOVA/*** Valoarea p Wilcoxon

^D Scorul Mediu Corectat al Simptomelor (SMCS): scorurile medii de simptome corectate, în funcție de utilizarea de medicamente pentru tratamentul episodului acut (pentru fiecare pacient, utilizând scorurile simptomelor pe zile și utilizarea pe zi a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut).

^E Scorul mediu de utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut: scorul mediu pe zi al utilizării medicamentelor pentru tratamentul episodului acut, pentru fiecare pacient în parte, în decursul sezonului în care este prezent polenul de graminee. Tratamentele utilizate au fost evaluate sub formă de scor, după cum urmează: fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut = 0, utilizare de antihistaminice (pe cale orală și/sau intraoculară) = 1, utilizare de corticosteroizi pe cale nazală = 2 și utilizare de corticosteroizi pe cale orală = 3.

^F Procentajul Zilelor cu Control al Simptomelor (PZCS₂₋₀): procentajul zilelor cu un scor al simptomelor nu mai mare de 2 și fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut.

^G Procentajul Zilelor Fără Simptome și fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut (PZFS): procentajul zilelor fără simptome și fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut.

Șaizeci și unu de pacienți (45%) din grupul de tratament cu doza de 300 IR a prezentat mai mult de 50% de zile cu Control al Simptomelor (cu un scor al simptomelor nu mai mare de 2 și fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut) în decursul sezonului în care este prezent polenul de graminee, comparativ cu 40 de pacienți (27%) din grupul la care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Studiul V052.06

A fost efectuat un studiu european, multicentric, multinațional, randomizat, dublu-orb, controlat placebo (studiul VO52.06). Studiul a inclus 278 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani, cu rinită alergică sezonieră și/sau rino-conjunctivită, cauzate de polenurile de graminee, după cum o confirmă testele cutanate și un titru pozitiv al IgE specifice polenurilor de graminee.

Pacienții au fost randomizați în 2 grupuri: placebo (n=139) și ORALAIR 300 IR pe zi (n= 139). La fiecare pacient s-a administrat o doză sublinguală o dată pe zi, timp de aproximativ 4 luni, înainte de începerea sezonului în care este prezent polenul, acest tratament continuând pe toată durata acestui sezon. În primele 3 zile ale fazei de tratament a fost utilizată o schemă de creștere treptată a dozei, prin care aceasta a fost mărită cu câte 100 IR pe zi, începând de la o doză inițială de 100 IR și mergând până la o doză zilnică de 300 IR. Analiza rezultatelor a avut la bază 266 de pacienți evaluabili (placebo n=135 și Oralair 300 IR n=131). Determinarea eficacității s-a făcut conform Scorului total al simptomelor de rino-conjunctivită STSR (vezi detaliile de mai jos) în decursul acestui sezon în care este prezent polenul.

Analiza eficacității în grupul tratat cu doza de 300 IR comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (numărul de subiecți incluși în populația în intenție de tratament (ITT) a fost de 131, respectiv 135) a arătat următoarele rezultate:

Studiul VO52.06: rezultate cu privire la eficacitate (în decursul aceluși sezon în care este prezent polenul):

Criteriul final principal de evaluare

Studiul VO52.06	ORALAIR 300 IR Valoare medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Placebo Valoare medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Diferența medie absolută corectată [Î 95%]	Diferența medie relativă* %	Valoarea p**
Scorul simptomelor de rino-conjunctivită ^A	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80 ; -0,46]	287,09%	0,001

*Diferența medie relativă: Diferența absolută/Placebo

** Valoarea p ANCOVA

^A Scorul simptomelor: scorurile medii totale pe zi ale simptomelor de rino-conjunctivită, pentru fiecare pacient în parte, în decursul sezonului în care este prezent polenul de graminee. Simptomele de rino-conjunctivită au inclus strănutul, rinoreea, pruritul nazal, congestia nazală, scurgerile apoase oculare și pruritul ocular (intervalul de scor 0-18, valoarea superioară 18 indicând un nivel permanent foarte sever în ceea ce privește toate cele șase simptome).

Criteriile finale secundare de evaluare

Studiul VO52.06	ORALAIR 300 IR Valoare medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Placebo Valoare medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Diferența medie absolută corectată [Î 95%]	Diferența medie relativă* %	Valoarea p**
Scorul mediu de utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut ^B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34; -0,06]	24,10%	0,0064
Utilizarea de medicamente pentru tratamentul episodului acut ^C	35,4% (33,2)	46,5% (34,6)	-	-	-

	26,8%	49,0%			
--	-------	-------	--	--	--

*Diferența medie relativă: Diferența absolută / Placebo

** Valoarea p ANCOVA

^B Scorul mediu de utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut: scorul mediu de utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut pentru fiecare pacient în parte, în decursul sezonului în care este prezent polenul de graminee. Tratamentele utilizate au fost evaluate ca scor după cum urmează: fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut = 0, utilizare de antihistaminice (pe cale orală și/sau intraoculară) = 1, utilizare de corticosteroizi pe cale nazală = 2 și utilizare de corticosteroizi pe cale orală = 3.

^C Utilizare de medicamente pentru tratamentul episodului acut: procentajul zilelor per pacient cu cel puțin o administrare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut, valoarea p 0,0146 NS (Wilcoxon).

Scorurile individuale ale simptomelor: rezultatele analizei ANCOVA aplicate fiecăruia dintre cele șase scoruri medii ale simptomelor individuale cuprinse între 0 și 3 au indicat o diferență în favoarea comprimatului de 300 IR, comparativ cu placebo, pentru rinoree (-0,16), congestie nazală (-0,26), prurit ocular (-0,33) și scurgeri apoase oculare (-0,21).

Proporția de pacienți care nu au utilizat medicamente pentru tratamentul episodului acut a fost de 18,3% în grupul tratat cu doza de 300 IR și de 14,8% în grupul la care s-a administrat placebo (NS).

Criteriile finale de evaluare post-hoc (evaluate după relevarea datelor):

Studiul VO52.06	ORALAIR 300 IR Valoare medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Placebo Valoare medie (DS) <i>Valoarea mediană</i>	Diferența medie absolută corectată [Î 95%]	Diferența medie relativă* %	Valoarea p
Scorul mediu corectat al simptomelor ^D	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51 ; -0,78]	29,8%	0,0002**
PZCS ₂₋₀ ^E	33,8% (30,0) 30,0	23,7% (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PZFS ^F	19,2% (24,9) 5,2	10,5% (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

* Diferența medie relativă: Diferența absolută/Placebo

** Valoarea p ANCOVA/*** Valoarea p Wilcoxon

^D Scorul mediu corectat al simptomelor (SMCS): scorurile medii de simptome corectate în funcție de utilizarea medicamentelor pentru tratamentul episodului acut (pentru fiecare pacient, utilizând scorurile simptomelor pe zi și utilizarea pe zi a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut).

^E Procentajul Zilelor cu Control al Simptomelor (PZCS₂₋₀): procentajul zilelor cu un scor al simptomelor nu mai mare de 2 și fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut.

^F Proporția Zilelor Fără Simptome și fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut (PZFS): procentajul zilelor fără simptome și fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut.

Patruzeci și patru de pacienți (34%) din grupul tratat cu doza de 300 IR a prezentat mai mult de 50% Zile cu Control al Simptomelor (cu un scor al simptomelor nu mai mare de 2 și fără utilizare a medicamentelor pentru tratamentul episodului acut) în decursul sezonului în care este prezent polenul de graminee, comparativ cu 26 de pacienți (19%) din grupul la care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Majoritatea alergenilor aflați în compoziția ORALAIR reprezintă un amestec de proteine și glicoproteine. Nu există o biodisponibilitate directă a alergenilor intacti în sânge. De aceea, nu au fost efectuate studii farmacocinetice la animale sau la om pentru a investiga profilul farmacocinetic și metabolizarea ORALAIR.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după administrarea unei doze unice, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toleranța locală și dezvoltarea embriofetală.

În studiile de toxicitate juvenilă efectuate la șobolan, administrarea zilnică timp de 10 săptămâni a celei mai mari doze (de 300 de ori mai mare decât doza maximă terapeutică utilizată la om) a fost asociată cu o valoare semnificativ redusă a APTT (timpul de tromboplastină parțial activată) numai la masculi, dar nu au fost găsite nici semne clinice nici dovezi histopatologice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- Celuloză microcristalină;
- Croscarmeloză sodică;
- Lactoză monohidrat
- Stearat de magneziu;
- Manitol (E421);
- Dioxid de siliciu coloidal anhidru;

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Aceste medicamente nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejate de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

100 IR și 300 IR

Un blister mic cu 3 comprimate sublinguale de 100 IR și un blister cu 28 de comprimate sublinguale de 300 IR.

Fiecare blister (Al/Al) este compus dintr-un film (poliamidă-aluminiu-clorură de polivinil) pe o parte și o folie termosudată (aluminiu) acoperită cu un lac (vinil), pe cealaltă parte. Celulele blisterului sunt numerotate.

Mărimea ambalajului: 31 comprimate sublinguale.

300 IR

Un blister cu 30 de comprimate sublinguale de 300 IR.

Blisterul (Al/Al) este compus dintr-un film (poliamidă-aluminiu-clorură de polivinil) pe o parte și o folie termosudată (aluminiu) acoperită cu un lac (vinil), pe cealaltă parte.

Celulele blisterului sunt numerotate.

Mărimea ambalajului: 30 și 90 de comprimate sublinguale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STALLERGENES

6 rue Alexis de Tocqueville

92160 Antony

Franța

Tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00

Fax 0033 (0) 155 59 21 68

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORALAIR 100 IR & 300 IR - 5858/2013/01

ORALAIR 300 IR - 5859/2013/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare- Martie 2010

Data ultimei reînnoiri – Octombrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023