

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА - Продължение I

20100376/77

В6/МА/МР-50 635-6

02-06-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ОРАЛАИР 100 IR и 300 IR сублингвални таблетки
Първоначално лечение
ORALAIR 100 IR & 300 IR sublingual tablets
Initiation treatment

ОРАЛАИР 300 IR сублингвални таблетки
Продължаващо лечение
ORALAIR 300 IR sublingual tablets
Continuation treatment

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка сублингвална таблетка ОРАЛАИР съдържа съответно 100 IR* или 300 IR* от следните алергенни екстракти от тревни полени: Ежова главица (*Dactylis glomerata* L.), обикновена миризливка (*Anthoxanthum odoratum* L.), пасищен (английски) райграс (*Lolium perenne* L.), гладкостеблена ливадна метлица (*Poa pratensis* L.) и тимотейка (*Phleum pratense* L.)

*IR (Индекс на реактивност): Мерната единица IR отразява алергения потенциал на екстракт от алергени, произведен от Stallergènes: екстрактът от алергени съдържа 100 IR/ml, когато при кожен прик тест (проба с убождане) чрез Stallerpoint® върху 30 сензитизирани към алергена лица, причинява папула със средногеаметричен диаметър 7 mm. Кожната реактивност на тези лица се демонстрира едновременно чрез положителен отговор на прик тест с 9% разтвор на кодеинов фосфат или с 10 mg/ml хистамин. Мерната единица IR на Stallergènes не е сравнима с мерните единици, използвани от други производители на алергени.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Една сублингвална таблетка ОРАЛАИР 100 IR съдържа 83,1 – 83,6 mg лактоза монохидрат.
Една сублингвална таблетка ОРАЛАИР 300 IR съдържа 81,8 – 83,1 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сублингвална таблетка

Таблетките от 100 IR са леко петнисти, бели до бежови таблетки с релефен надпис "100" от двете страни.

Таблетките от 300 IR са леко петнисти, бели до бежови таблетки с релефен надпис "300" от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на причинен от тревни полени алергичен ринит и/или конюнктивит при възрастни юноши и деца (над 5-годишна възраст) с клинично значими симптоми, потвърдени чрез положителен кожен тест и/или положителен титър на специфичния към тревни полени



4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с ОРАЛАИР трябва да се предпише и започне единствено от лекар със съответното обучение и опит в лечението на алергични заболявания. В случай, че се лекуват деца, лекарят трябва да има съответното обучение и опит с деца.

Първата таблетка ОРАЛАИР трябва да се приеме под медицинско наблюдение и пациентът да бъде проследяван за 30 минути.

Дозировка

Лечението се състои от фаза на първоначално лечение (включваща 3-дневно нарастване на дозите) и фаза на продължаващо лечение.

Фазата на първоначално лечение съответства на първия месец от лечението с ОРАЛАИР 100 IR и 300 IR сублингвални таблетки:

Малък блистер	[Ден 1	1 x 100 IR таблетка
		Ден 2	2 x 100 IR таблетки
		Ден 3	1 x 300 IR таблетка
Голям блистер]	Ден 4	1 x 300 IR таблетка
		Ден 5	1 x 300 IR таблетка
		.	.
		.	.
		.	.
		.	.
		Ден 30	1 x 300 IR таблетка

От втория месец нататък, лечението трябва да се продължи с една ОРАЛАИР 300 IR сублингвална таблетка на ден до края на поленовия сезон.

Лечението трябва да се започва около 4 месеца преди очакваното начало на поленовия сезон и трябва да се поддържа до края на поленовия сезон.

Ако не се постигне съответно подобрение на симптомите по време на първия поленов сезон, няма показания за продължаване на лечението.

Най-общо, ако лечението се прекъсне за по-малко от 7 дни, то може да се продължи. Ако периодът на прекъсване е по-дълъг от 7 дни, се препоръчва лечението да се продължи под лекарско наблюдение.

Специални популации

Липсва клиничен опит от имунотерапия с ОРАЛАИР при пациенти по-възрастни от 50 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ОРАЛАИР при деца на възраст под 5 години не са установени.

Липсват данни за лечението с ОРАЛАИР при деца за повече от един сезон на тревни полени.

Дозировката, която се прилага при юноши и деца на възраст от и над 5 години, е същата като при възрастни.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се държат под езика до пълното им разтваряне (за по-малко от 5 минути) и след това да се глътнат.

Препоръчва се таблетката да се приема през деня, в празна устна кухина.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежка и/или нестабилна астма ($FEV_1 < 70\%$ от прогнозната стойност);
- Тежко имунодефицитно или аутоимунно заболяване;
- Злокачествени заболявания (напр. рак);
- Възпаления на устната кухина (като орален *lichen planus*, улцерации в устата или орална микоза).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В случай на хирургични интервенции в устната кухина, включително екстракция на зъби, лечението с ОРАЛАИР трябва да се преустанови до пълно оздравяване.

Трябва да се обмисли внимателно специфичната имунотерапия при пациенти на лечение с трициклически антидепресанти и с инхибитори на моноаминооксидазата (МАОІ).

Поради съдържанието на лактоза, пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Има съобщения за еозинофилен езофагит във връзка с прилагането на имунотерапия със сублингвални таблетки. Ако по време на лечението с ОРАЛАИР настъпят тежки или персистиращи гастроезофагеални симптоми, включително дисфагия или болка в гърдите, лечението с ОРАЛАИР трябва да се прекъсне, а състоянието на пациента - да се оцени от лекар. Лечението трябва да се възобнови само по указание на лекаря.

Пациенти, които приемат бета-адренергични блокери могат да не се повлияят от обичайните дози епинефрин, прилагани при лечение на сериозни системни реакции, включително анафилаксия. По-конкретно, бета-адренергичните блокери са антагонисти на кардиостимулиращите и бронхоразширяващите ефекти на епинефрина.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са съобщавани взаимодействия при клинични проучвания с ОРАЛАИР, по време на които пациентите са можели да приемат медикаменти за лечение на симптоми на алергия (антихистамини, стероиди).

Липсват данни за възможни рискове от едновременно провеждане на имунотерапия с други алергени по време на лечението с ОРАЛАИР.

Тежките алергични реакции могат да се лекуват с адреналин. Ефектът на адреналина може да се потенцира при пациенти на лечение с трициклически антидепресанти и с инхибитори на моноаминооксидазата (МАОІ) с възможни фатални последици.

Липсва клиничен опит по отношение на едновременно ваксиниране и лечение с ОРАЛАИР. Ваксинациите могат да се прилагат без да се прекъсва лечението с ОРАЛАИР след медицинска оценка на общото състояние на пациента.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват клинични данни от употребата на ОРАЛАИР при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).



Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва започване на алергенна имунотерапия по време на бременност. Ако по време на лечението настъпи бременност, употребата на ОРАЛАИР може да се продължи, ако е необходимо, но под строго наблюдение.

Кърмене

Не е известно дали алергенните екстракти от 5 тревни полена се екскретират в кърмата.

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва започване на алергенна имунотерапия по време на кърмене.

При все това, тъй като системната експозиция на кърмеща жена към активното вещество на ОРАЛАИР е пренебрежима, употребата на ОРАЛАИР може да се обмисли по време на кърмене, вземайки предвид ползата от лечението за жената и ползата от кърменето за детето.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора.

Не са провеждани проучвания на фертилитета при животни с активното вещество на ОРАЛАИР. Хистопатологичното изследване на мъжки и женски репродуктивни органи, обаче, не разкрива нежелани находки при проучванията за токсичност при многократно прилагане с 5 алергенни екстракта на тревни полени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ОРАЛАИР не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

По време на лечението с ОРАЛАИР, пациентите са изложени на алергени, които могат да предизвикат реакции на мястото на приложение и/или системни алергични симптоми.

Поради това могат да се очакват реакции на мястото на приложение (напр. сърбеж в устата и дразнене в гърлото) през периода на лечение.

Ако пациентът получи реакция на мястото на приложение, може да се обмисли симптоматично лечение (напр. с антихистамини).

Както при всяка имунотерапия с алерген, могат да настъпят тежки алергични реакции, включително тежко ларинго-фарингеално нарушение или системни алергични реакции (напр. остро начало на заболяване със засягане на кожата, лигавиците или и двете, влошаване на дишането, упорити стомашно-чревни симптоми или понижено кръвно налягане и/или свързани симптоми). Информирайте пациентите за свързаните признаци и симптоми и ги накарайте да потърсят незабавна медицинска помощ и да преустановят лечението, ако настъпят такива. Лечението може да се възобнови само по указание на лекаря.

Таблично представен списък на нежеланите лекарствени реакции

По време на клиничните изпитвания общо 1 038 възрастни и 154 педиатрични пациенти с алергичен риноконюнктивит, свързан с тревни полени, са били лекувани с ОРАЛАИР 300 IR един път дневно при плацебо-контролирани клинични проучвания. Нежеланите лекарствени реакции са обобщени в таблицата по-долу.

Болшинството от нежеланите реакции, довели до преждевременно изключване от проучването са съответствали на реакции на мястото на приложение. Те са били с лека или умерена тежест и са били несериозни.

Таблично представено обобщение на нежеланите лекарствени реакции по системни органични класове и по честота [много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)]. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Системо-органен клас / Честота / Нежелани лекарствени реакции

Инфекции и инфестации

Чести Назофарингит, ринит
Нечести Херпес в устната кухина, отит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести Лимфаденопатия

Нарушения на имунната система

Нечести Свръхчувствителност, алергичен синдром в устната кухина

Психични нарушения

Нечести Депресия

Нарушения на нервната система

Много чести Главоболие
Нечести Дисгеузия, сомнолентност, замаяност
Редки Безпокойство

Нарушения на очите

Чести Сърбеж в очите, конюнктивит, прекомерно съзотделяне
Нечести окуларна хиперемия, оток на очите, сухо око

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести Сърбеж в ушите
Нечести Дискомфорт в ушите

Съдови нарушения

Редки Зачервяване

Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения

Много чести Дразнене в гърлото
Чести Астма, алергичен ринит (назална конгестия, кихане, ринорея, назален дискомфорт), кашлица, орофарингеална болка, фарингеален оток, конгестия на синусите, диспнея, дисфония, сухота в гърлото, образуване на мехури в орофаринкса, дискомфорт в орофаринкса
Нечести Фарингеална хипоестезия, стягане в гърлото, хриптене, ларингеален оток



Стомашно-чревни нарушения

Много чести	Сърбеж в устната кухина
Чести	Болка в корема, диария, повръщане, оток в устната кухина, сърбеж на езика, оток на устните, парестезия в устната кухина, диспепсия, оток на езика, хипоестезия в устната кухина, стоматит, сърбеж на устните, дискомфорт в устната кухина, гадене, глосодиния, сухота в устата, дисфагия
Нечести	Болка в устната кухина, гингивит, хейлит, гастрит, глосит, уголемяване на слюнчените жлези, гастроэзофагеален рефлукс, промени по езика, свръхсекреция на слюнка, улцерации в устната кухина, езофагеална болка, оток на твърдото небце, промени в устната кухина, одинофагия, оригване

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести	Уртикария, пруритус, атопичен дерматит
Нечести	Ангиедем, обрив, акне
Редки	Оток на лицето

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести	Дискомфорт в гръдния кош
Нечести	Усещане за бучка в гърлото, астения, грипоподобно заболяване

Изследвания

Редки	Увеличен брой на еозинофилите
-------	-------------------------------

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Нечести	Екскориация
---------	-------------

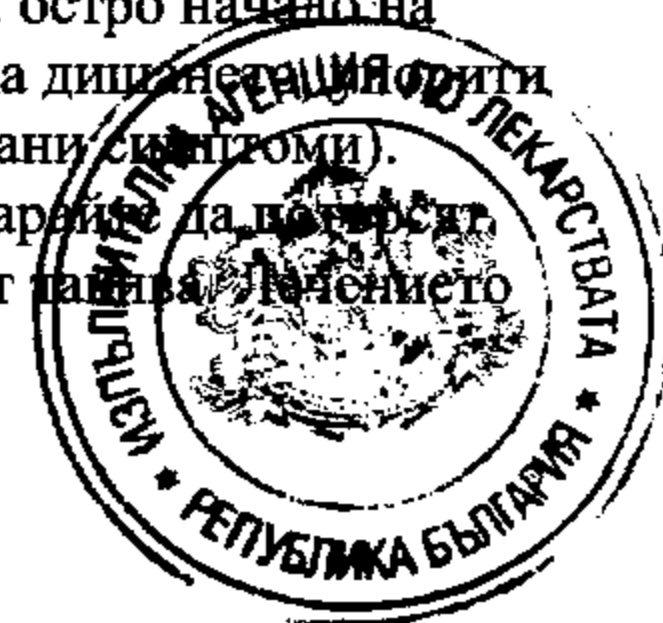
В сравнение с нежеланите реакции, съобщени през първия лечебен период, по-малко видове и по-ниски честоти на настъпване на нежелани реакции са съобщени през втория и трети лечебни периоди от възрастни, които са били третирани с ОРАЛАИР през три последователни сезона на тревни полени в клинично проучване.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

По време на лечението с ОРАЛАИР, пациентите са изложени на алергени, които могат да предизвикат реакции на мястото на приложение и/или системни алергични симптоми.

Поради това могат да се очакват реакции на мястото на приложение (напр. сърбеж в устата и дразнене в гърлото) през периода на лечение. Ако пациентът получи реакция на мястото на приложение, може да се обмисли симптоматично лечение (напр. с антихистамини).

Както при всяка имунотерапия с алерген, могат да настъпят алергични реакции, включително тежки ларинго-фарингеални реакции или анафилактични реакции (напр. остро начало на заболяване със засягане на кожата, лигавиците или и двете, влошаване на дишането, стомашно-чревни симптоми или понижено кръвно налягане и/или свързани симптоми). Информирайте пациентите за свързаните признаци и симптоми и ги накарайте да поискат незабавна медицинска помощ и да преустановят лечението, ако настъпят такива. Лечението може да се възобнови само по указание на лекаря.



Педиатрична популация

Най-общо, профилът на безопасност в педиатричната популация е подобен на този при възрастни. Следните реакции, изброени в таблично представеното обобщение, са били съобщени с по-висока честота при педиатричната популация, отколкото при възрастни: кашлица, назофарингит, оток в устната кухина (много често), алергичен синдром в устната кухина, хейлит, глосит, усещане за бучка в гърлото, дискомфорт в ушите (често).

В допълнение към таблично представеното обобщение, следните реакции са били съобщени при деца и юноши, които са получавали ОРАЛАИР: тонзилит, бронхит (често), гръдна болка (нечесто).

Постмаркетингово наблюдение

Допълнително, следните нежелани реакции са били съобщени по време на постмаркетинговото наблюдение при възрастни, юноши и деца: обостряне на астма, системна алергична реакция, еозинофилен езофагит.

Честотата на тези реакции при лечение с ОРАЛАИР не е известна.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не е съобщаван случай на предозиране.

Ако се приемат дози по-високи от препоръчителната дневна доза, нараства рискът от нежелани лекарствени реакции, включително системни нежелани реакции или тежки локални нежелани реакции. В случай на поява на тежки симптоми като ангиоедем, затруднено преглъщане, затруднено дишане, промени в гласа или усещане за пълнота в гърлото, трябва незабавно да се потърси консултация с лекар.

В случай на предозиране, нежеланите лекарствени реакции трябва да се лекуват симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Алергенен екстракт от тревни полени
АТС код: V01AA02

Механизъм на действие и фармакодинамичен ефект

ОРАЛАИР се използва за лечение на пациенти със специфични медиранни от сезонни алергични симптоми като ринит и/или конюнктивит, причинени от тревни полени.



Фармакодинамичният ефект е насочен към имунната система. Целта е да се индуцира имунен отговор срещу алергена, с който се лекува пациента. Пълният и точен механизъм на действие по отношение на клиничния ефект от специфичната имунотерапия не е напълно изяснен и документиран. Установено е, че лечението с ОРАЛАИР индуцира системен компетитивен антитяло-отговор срещу трева и индуцира повишаване на специфичните IgG. Не е установена клиничната релевантност на тези наблюдения.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване VO34.04:

Проведено е Европейско, многоцентрово, многонационално, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването е обхващало 628 възрастни със сезонен алергичен ринит и/или риноконюнктивит, причинени от тревни полени, потвърдени чрез кожен тест и положителен титър на специфичния към тревни полени IgE.

Пациентите са били рандомизирани в 4 групи: плацебо (n=156), ОРАЛАИР 100 IR/ден (n=157), ОРАЛАИР 300 IR/ден (n=155) и ОРАЛАИР 500 IR/ден (n=160).

Всеки пациент е получавал сублингвална доза един път дневно в продължение на около 4 месеца преди началото на поленовия сезон и в хода на целия поленов сезон. Анализът на резултатите се базира на 569 подходящи за оценка пациенти (плацебо, n=148; ОРАЛАИР 100 IR, n=142; ОРАЛАИР 300 IR, n=136; ОРАЛАИР 500 IR, n=143). Ефикасността е определена с помощта на индекса на общите симптоми на риноконюнктивита (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS) (вж. подробностите по-долу) по време на един поленов сезон.

Резултатите от това проучване показват сравнима ефикасност на 500 и 300 IR, с данни относно безопасността в полза на 300 IR, което води до препоръчвана доза от 300 IR на ден.

Ефикасността в групата на лечение с 300 IR спрямо групата на плацебо (броят на участниците, включени в подлежащата на лечение (Intent to Treat, ИТТ) популация е бил, съответно, 136 и 148) е показала следните резултати:

Проучване VO34.04: Резултати относно ефикасността (по време на един поленов сезон)

Първична крайна точка

Проучване VO34.04	ОРАЛАИР 300 IR Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Плацебо Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Средна стойност на абсолютната коригирана разлика [доверителен интервал 95%]	Относителна средна разлика* %	Р-стойност**
Индекс на симптомите на риноконюнктивит ^А	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09; -0,69]	27,3%	0,0001

*Относителна средна разлика: Абсолютна разлика / Плацебо

** р-стойност по ANCOVA

^А Индекс на симптомите: Средни дневни резултати за общите симптоми на риноконюнктивит за всеки пациент по време на сезона на тревни полени. Симптомите на риноконюнктивит са включвали кихане, ринорея, сърбеж в носа, назална конгестия, сълзене на очите и сърбеж в очите (обхват 0-18, като горната стойност 18 показва устойчива, много тежка степен на всичките шест симптома).



Вторични крайни точки

Проучване VO34.04	ОРАЛАИР 300 IR Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Плацебо Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Средна стойност на абсолютната коригирана разлика [доверителен интервал 95%]	Относителна средна разлика* %	Р-стойност**
Употреба на спасителен медикамент ^Б	19,7% (24,8) 10,6%	27,9% (29,3) 19,7%	-	-	-
Индекс на качеството на живот ^В	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47; -0,04]	21,1%	<0,0199

*Относителна средна разлика: Абсолютна разлика / Плацебо

** р-стойност по ANCOVA

^Б Употреба на спасителен медикамент: Процент на дните за пациент с прием на поне един спасителен медикамент, р-стойност 0,0194 несигнификантна (по Wilcoxon).

^В Качеството на живот е оценено по време на пика на поленовия сезон чрез анкетата за качеството на живот с риноконюнктивит (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ) (обхват на индекса 0-7, като най-високият индекс отразява диапазона на ниско качество на живот).

Глобална оценка на ефикасността на лечението от пациента: 119/135 пациенти (88%) в групата на ОРАЛАИР 300 IR и 108/147 пациенти (73%) в групата на плацебо са забелязали леко до умерено или добро до значително подобрене, в сравнение със запомнените симптоми от предходния поленов сезон.

Резултатите на анализа ANCOVA за всеки от средните резултати на шестте отделни симптома, вариращи от 0 до 3, показват разлика в полза на таблетката от 300 IR в сравнение с плацебо по отношение на кихане (-0,19), ринорея (-0,23), сърбеж в носа (-0,23), назална конгестия (-0,28), сърбеж в очите (-0,24) и сълзене на очите (-0,21).

Делът на пациентите, неизползващи спасителен медикамент, е бил 35,3% в групата на 300 IR и 27,0% в групата на плацебо (несигнификантна разлика).

Крайни точки на post hoc-анализа (извършен след приключване на заслепяването):

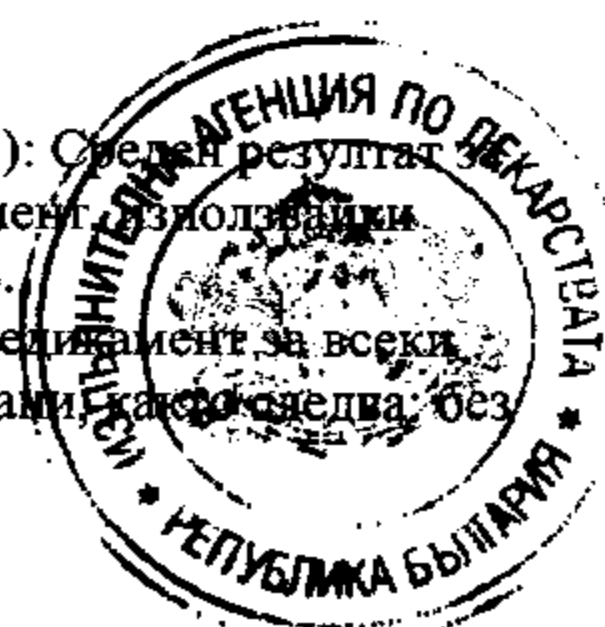
Проучване VO34.04	ОРАЛАИР 300 IR Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Плацебо Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Средна стойност на абсолютната коригирана разлика [доверителен интервал 95%]	Относителна средна разлика* %	р-стойност
Среден коригиран индекс на симптомите ^Г	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66; -1,02]	29,1%	<0,0001**
Среден индекс за спасителен медикамент ^Д	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29; -0,05]	35,0%	0,0047**
PSCD ₂₋₀ ^Е	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD ^Ж	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

*Относителна средна разлика: Абсолютна разлика / Плацебо

** р-стойност по ANCOVA/*** р-стойност по Wilcoxon

^Г Среден коригиран индекс на симптомите (Average Adjusted Symptom Score, AASS): Среден резултат симптомите, коригиран относно употреба на спасителен медикамент (за всеки пациент, използвайки дневните резултати за симптомите и дневната употреба на спасителен медикамент).

^Д Среден индекс на спасителен медикамент: Среден дневен индекс на спасителен медикамент за всеки пациент по време на сезона на тревни полени. Използваните медикаменти са отчитани, както следва: без



употреба на спасителен медикамент = 0, антихистамини (перорални и/или очни) = 1, назални кортикостероиди = 2 и перорални кортикостероиди = 3.

^E Процент на дните с контролирани симптоми (Percentage of Symptom Controlled Days, PSCD₂₋₀): Процент на дните с индекс на симптомите не по-висок от 2 и без употреба на спасителен медикамент.

^Ж Процент на дните без симптоми и спасителен медикамент (Proportion of Symptom and rescue medication-Free days, PSFD): Процент на дните без симптоми и без прием на спасителен медикамент.

Шестдесет и един пациенти (45%) в групата на 300 IR са показали повече от 50% дни с контролирани симптоми (с индекс на симптомите не по-висок от 2 и без употреба на спасителен медикамент) по време на сезона на тревни полени спрямо 40 пациенти (27%) в групата на плацебо.

Педиатрична популация

Проучване VO52.06

Проведено е Европейско, многоцентрово, многонационално, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (проучване VO52.06). Проучването е обхващало 278 пациенти на възраст от 5 до 17 години, страдащи от сезонен алергичен ринит и/или риноконюнктивит, причинени от тревни полени, потвърдени чрез кожен тест и положителен титър на специфичен към тревни полени IgE.

Пациентите са били рандомизирани в 2 групи: плацебо (n=139) или ОРАЛАИР 300 IR/ден (n=139). Всеки пациент е получавал сублингвална доза един път дневно в продължение на около 4 месеца преди началото на поленовия сезон и в хода на целия поленов сезон. През първите 3 дни от фазата на лечение е прилагана схема с нарастваща дозировка, при което дозата е била увеличавана с по 100 IR всеки ден, като се започне от начална доза от 100 IR до достигане на дневна доза от 300 IR. Анализът на резултатите се базира на 266 подходящи за оценка пациенти (плацебо, n=135 и ОРАЛАИР 300 IR, n=131). Ефикасността е определена с помощта на индекса за общите симптоми на риноконюнктивита (Rhinconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS) (вж. подробностите по-долу) по време на един поленов сезон.

Анализът на ефикасността в групата на лечение с 300 IR спрямо групата на плацебо (броят на участниците, включени в подлежащата на лечение (Intent to Treat, ИТТ) популация е бил, съответно, 131 и 135) е показал следните резултати:

Проучване VO52.06: Резултати относно ефикасността (по време на един поленов сезон)

Първична крайна точка

Проучване VO52.06	ОРАЛАИР 300 IR Средна стойност (стандартно отклонение) Медиана	Плацебо Средна стойност (стандартно отклонение) Медиана	Средна стойност на абсолютната коригирана разлика [доверителен интервал 95%]	Относителна средна разлика* %	Р-стойност**
Индекс на симптомите на риноконюнктивит ^A	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80; -0,46]	28,0%	0,001

*Относителна средна разлика: Абсолютна разлика / Плацебо

** р-стойност по ANCOVA

^A Индекс на симптомите: Средни дневни резултати за общите симптоми на риноконюнктивит за всеки пациент по време на сезона на тревни полени. Симптомите на риноконюнктивит са включвали: носна ринорея, сърбеж в носа, назална конгестия, сълзене на очите и сърбеж в очите (обхващащи, като горната стойност 18 показва устойчива, много тежка степен на всичките шест симптома).



Вторични крайни точки

Проучване VO52.06	ОРАЛАИР 300 IR Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Плацебо Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Средна стойност на абсолютната коригирана разлика [доверителен интервал 95%]	Относителна средна разлика* %	р-стойност**
Среден индекс за спасителен медикамент ^Б	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34; -0,06]	24,1%	0,0064
Употреба на спасителен медикамент ^В	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

*Относителна средна разлика: Абсолютна разлика / Плацебо

** р-стойност по ANCOVA

^Б Среден индекс на спасителен медикамент: Среден дневен индекс на спасителен медикамент за всеки пациент по време на сезона на тревни полени. Използваните медикаменти са отчитани, както следва: без употреба на спасителен медикамент = 0, антихистамини (перорални и/или очни) = 1, назални кортикостероиди = 2 и перорални кортикостероиди = 3.

^В Употреба на спасителен медикамент: Процент на дните за пациент с прием на поне един спасителен медикамент, р-стойност 0,0146 несигнификантна (по Wilcoxon).

Индекси на отделните симптоми: Резултатите на анализа ANCOVA за всеки от средните резултати на шестте отделни симптома, вариращи от 0 до 3, показват разлика в полза на таблетката от 300 IR в сравнение с плацебо по отношение на ринорея (-0,16), назална конгестия (-0,26), сърбеж в очите (-0,33) и сълзене на очите (-0,21).

Делът на пациентите, неизползващи спасителен медикамент, е бил 18,3% в групата на 300 IR и 14,8% в групата на плацебо (несигнификантна разлика).

Крайни точки на post-hoc анализа (извършен след приключване на заслепяването):

Проучване VO52.06	ОРАЛАИР 300 IR Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Плацебо Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Средна стойност на абсолютната коригирана разлика [доверителен интервал 95%]	Относителна средна разлика* %	р-стойност
Среден коригиран индекс на симптомите ^Г	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51; -0,78]	29,8%	0,0002**
PSCD ₂₋₀ ^Д	33,8% (30,0) 30,0	23,7% (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD ^Е	19,2% (24,9) 5,2	10,5% (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

*Относителна средна разлика: Абсолютна разлика / Плацебо

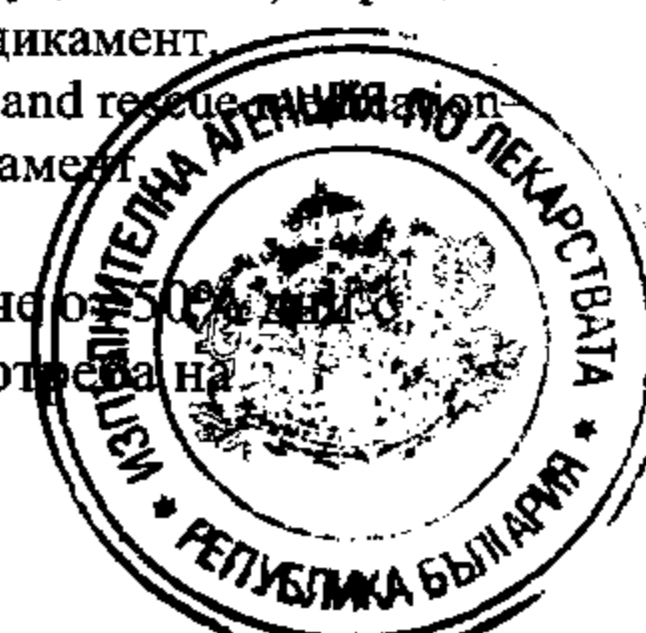
** р-стойност по ANCOVA/*** р-стойност по Wilcoxon

^Г Среден коригиран индекс на симптомите (Average Adjusted Symptom Score, AASS): Среден резултат за симптомите, коригиран относно употреба на спасителен медикамент (за всеки пациент, използвайки дневните резултати за симптомите и дневната употреба на спасителен медикамент).

^Д Процент на дните с контролирани симптоми (Percentage of Symptom Controlled Days, PSCD₂₋₀): Процент на дните с индекс на симптомите не по-висок от 2 и без употреба на спасителен медикамент.

^Е Процент на дните без симптоми и спасителен медикамент (Proportion of Symptom and rescue medication Free days, PSFD): Процент на дните без симптоми и без прием на спасителен медикамент.

Четиридесет и четири пациенти (34%) в групата на 300 IR са показали повече от 50% контролирани симптоми (с индекс на симптомите не по-висок от 2 и без употреба на



спасителен медикамент) по време на сезона на тревни полени спрямо 26 пациенти (19%) в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Болшинството от алергените в състава на ОРАЛИАИР представляват смес от протеини и гликопротеини. Няма директна бионаличност на интактни алергени в кръвта. Поради това не са провеждани фармакокинетични проучвания при животни или при хора, целящи изследване на фармакокинетичния профил и метаболизма на ОРАЛИАИР.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, локална поносимост и ембрио-феталното развитие.

При проучване на ювенилната токсичност при плъхове, дневното прилагане в продължение на 10 седмици на максимални дози (300 пъти по-големи от максималната терапевтична доза при хора) е било свързано със значително скъсено активирано частично тромбопластиново време (Activated Partial Thromboplastin Time, АРТТ) само при мъжките животни, но не са установени нито клинични признаци, нито хистопатологични промени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Манитол (Е421);
- Целулоза, микрокристална;
- Кроскармелоза натрий;
- Силициев диоксид, колоиден безводен;
- Магнезиев стеарат;
- Лактоза монохидрат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Тези лекарствени продукти не изискват специални температурни условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първоначално лечение

1 x 3 сублингвални таблетки от 100 IR в малък блистер + 1 x 28 сублингвални таблетки от 300 IR в блистер. Всеки блистер (алуминий/алуминий) се състои от филм (полиамид/алуминий/поливинилхлорид) от едната страна и запечатано с топлина от друга страна (алуминий), покрито с лак (винил) от другата страна.



Продължаващо лечение

1 x 30 сублингвални таблетки от 300 IR в блистер (алуминий/алуминий), съставен от филм (полиамид/алуминий/поливинилхлорид) от едната страна и запечатано с топлина фолио (алуминий), покрито с лак (винил) от другата страна. Опаковка от 1 или 3 блистера.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STALLERGENES

6 rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Франция

Тел.: 0033 (0) 1 55 59 20 00

Факс: 0033 (0) 155 59 21 68

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ОРАЛАИР 100 IR и 300 IR сублингвални таблетки

Рег. № 20100376

ОРАЛАИР 300 IR сублингвални таблетки

Рег. № 20100374

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ОРАЛАИР 100 IR и 300 IR сублингвални таблетки

Дата на първо разрешаване: 15 юни 2010 г.

Дата на последно подновяване: 07 октомври 2013 г.

ОРАЛАИР 300 IR сублингвални таблетки

Дата на първо разрешаване: 14 юни 2010 г.

Дата на последно подновяване: 07 октомври 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2019

