

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20103876/74

BG/147146-52779-80

18-04-2022

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ОРАЛАИР 100 IR и 300 IR сублингвални таблетки  
ORALAIR 100 IR & 300 IR sublingual tablets

ОРАЛАИР 300 IR сублингвални таблетки  
ORALAIR 300 IR sublingual tablets

### 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 алергенния 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 дихидрохлорид. Мерната единица IR на Stallergènes не е сравнима с мерните единици, използвани от други производители на алергени.

Помощно вещество с известно действие:

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 б.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 с/без 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 IgE.

#### 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 начална фаза (включваща 3-дневно нарастване на дозите) и поддържаща фаза.

#### *Начално лечение*

Дозата на ОРАЛАИР трябва да се увеличава в продължение на три дни, за да се достигне поддържащата доза, съгласно следната схема:

Ден 1	1 таблетка от 100 IR
Ден 2	2 таблетки от 100 IR едновременно
Ден 3	1 таблетка от 300 IR

Периодът на повишаване на дозата може да бъде удължен при необходимост по преценка на лекаря, в зависимост от състоянието на пациента.

#### *Поддържащо лечение*

Дозата за възрастни, юноши и деца е 300 IR дневно.

Поддържащото лечение трябва да продължи с една 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 поне 30 минути) и след това да се глътнат.



Препоръчва се таблетката да се приема през деня, на празна уста. Не трябва да се приемат храна и напитки през следващите 5 минути.

#### 4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежка неконтролирана или нестабилна астма ( $FEV_1 < 80\%$  от прогнозната стойност) или тежко обостряне на астмата през предходните 3 месеца;
- Пациенти с активно или лошо контролирано аутоимунно заболяване, имунни дефекти, имунодефицити, имunosупресия или злокачествени новообразувания с текущо значение за заболяването;
- Тежки възпаления в устата (като орален лишей, орални язви или орална микоза);
- Започването на лечение с алергенна имунотерапия по време на бременност е противопоказано (вж. точка 4.6).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Тежки алергични реакции

Както при всяка имунотерапия с алергени, може да се появят тежки алергични реакции, включително тежки нарушения на ларингофаринкса или системни алергични реакции (т.е. остро начало на заболяване със засягане на кожата, мукозната тъкан или и двете, респираторно компрометиране, персистиращи стомашно-чревни симптоми или понижено кръвно налягане и/или свързани симптоми). Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежките алергични реакции и при появата им да преустановят лечението и да потърсят незабавно медицинска помощ. Лечението трябва да се възобнови само по указание на лекар.

##### Предишна системна алергична реакция към алергенна имунотерапия

Приемът на ОРАЛАИР при пациенти, които преди това са имали системна алергична реакция към предишна алергенна имунотерапия, трябва да бъде внимателно обмислен и трябва да се вземат мерки за лечение на потенциални реакции.

##### Астма

Астмата е известен рисков фактор за тежки системни алергични реакции. Състоянието на астмата трябва да бъде внимателно оценено преди започване на лечението (вж т. 4.3).

Пациентите с асоциирана астма трябва да бъдат контролирани в началото и по време на лечението с ОРАЛАИР. Не се препоръчва внезапно спиране на лекарствата за контрол на астмата след началото на лечението с ОРАЛАИР.

Пациентите със съпътстваща астма трябва да бъдат информирани за необходимостта незабавно да потърсят медицинска помощ, ако астмата им се влоши внезапно.

##### Сърдечно-съдови заболявания

Пациентите със сърдечно-съдови заболявания могат да бъдат изложени на повишен риск в случай на системни алергични реакции. Това трябва да се има предвид преди приема на ОРАЛАИР.

##### Бета-адренергични блокери

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

##### MAO-инхибитори, трициклични антидепресанти и инхибитори на COMT

Алергенната имунотерапия при пациенти, лекувани с моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори), трициклични антидепресанти или инхибитори на COMT, трябва да се обмисли внимателно, тъй като тези лечения могат да засилят ефекта на адреналина.



### Леки до умерени локални алергични реакции

Лечението се състои в излагане на алергени, към които пациентът е алергичен. Поради това може да се очакват леки до умерени локални алергични реакции в орофарингеалната област (например сърбеж в устната кухина, дразнене на гърлото, сърбеж в ушите). Ако пациентът изпита значителни реакции на мястото на приложение, може да се обмисли симптоматично лечение (например антихистамини).

### Орални лезии

В случай на хирургични интервенции в устната кухина, включително екстракция на зъби, приема на ОРАЛАИР трябва бъде отложен, а продължаващото лечение трябва да бъде прекъснато до пълното заздравяване на устната кухина.

### Еозинофилен езофагит

Има съобщения за еозинофилен езофагит във връзка с прилагането на ОРАЛАИР. 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.

### Автоимунни заболявания в ремисия

При пациенти с автоимунно заболяване в ремисия ОРАЛАИР трябва да се предписва с повишено внимание.

### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Не са съобщавани взаимодействия при клинични проучвания с ОРАЛАИР, по време на които пациентите са могли 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.

Едновременната терапия със симптоматични антиалергични лекарства или анти-IgE лекарства напр. омализумаб може да повиши нивото на толерантност на пациента към имунотерапия. Това трябва да се има предвид при прекратяване приема на такива лекарства.

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 Фертилитет, 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).

Лечението с ОРАЛАИР не трябва да се започва по време на бременност (вж. точка 4.3). 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 кърмещата 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).

##### *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 системно-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 лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органичен 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 Замаяност, дисгеузия (нарушение или извращение на вкуса), сънливост,  
Редки Безпокойство

---

**Нарушения на очите**

Чести Конюнктивит, сърбеж в очите, увеличено съзене  
Нечести Оток на очите, окуларна хиперемия, сухо око

---

**Нарушения на ухото и лабиринта**

Чести Сърбеж в ушите  
Нечести Дискомфорт в ушите

---

**Съдови нарушения**

Редки Зачервяване

---

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Много чести Дразнене в гърлото  
Чести Фарингеален оток, астма, диспнея, кашлица, дисфония, алергичен ринит (запушен нос, кихане, ринорея, назален дискомфорт), запушване на синусите,  
Нечести Оток на ларинкса, хрипове, стягане в гърлото, фарингеална хипоестезия

---

**Стомашно-чревни нарушения**

Много чести Сърбеж в устната кухина  
Чести Оток в устната кухина, оток на езика, оток на устните, орофарингеални мехури, стоматит, диария, повръщане, болка в корема, диспепсия, дисфагия, гадене, глосодиния, орална хипоестезия (изтръпване на устата), парестезия в устната кухина, орофарингеална болка, орофарингеален дискомфорт, дискомфорт в устната кухина, сърбеж на езика, сърбеж на устните, сухота в устата, сухота в гърлото  
Нечести Оток на небцето, гастрит, гастроезофагеален рефлукс, язви в устата, езофагеална болка, болка в устната кухина, хейлит, оригване, гингивит, глосит, одинофагия, промени в устната кухина, уголемяване на слюнчените жлези, свръхсекреция на слюнка, промени по езика

---

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

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

---

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести	Дискомфорт в гърдния 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, 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.

#### 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), гърдна 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](http://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 IgE медиранни алергични симптоми като алергичен ринит с или без конюнктивит, причинени от тревни полени.

Фармакодинамичният ефект е насочен към имунната система. Целта е да се индуцира имуен 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 анти тяло-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, двойнослепо, 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 (Rhinocconjunctivitis 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 <sup>А</sup>	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

<sup>А</sup> 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 <sup>Б</sup>	19,7% (24,8) 10,6%	27,9% (29,3) 19,7%	-	-	-
Индекс на качеството на живот <sup>В</sup>	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

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

<sup>В</sup> Качеството на живот е оценено по време на пика на поленовия сезон чрез анкетата за качество на живот с риноконюнктивит (Rhinocconjunctivitis 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 ОРЛАИР 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	ОРЛАИР 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* %	p-стойност
Среден коригиран индекс на симптомите <sup>Г</sup>	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 <sup>Д</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>Е</sup>	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD <sup>Ж</sup>	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

\*Относителна средна разлика: Абсолютна разлика / Плацебо

\*\* p-стойност по ANCOVA/\*\*\* p-стойност по Wilcoxon

<sup>Г</sup> 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).

<sup>Д</sup> 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.

<sup>Е</sup> Процент на дните с контролирани симптоми (Percentage of Symptom Controlled Days, PSCD<sub>2-0</sub>): Процент на дните с индекс на симптомите не по-висок от 2 и без употреба на спасителен медикамент.

<sup>Ж</sup> 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, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (проучване VO52.06). Проучването е обхванало 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 (Rhinoconjunctivitis 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, ITT) 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) <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 <sup>А</sup>	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

<sup>А</sup> 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, съзене 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

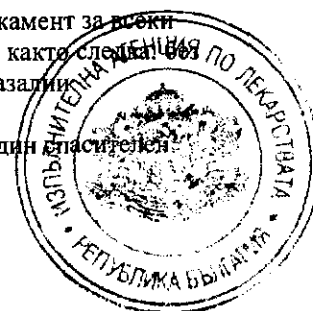
Проучване VO52.06	ОРАЛАИР 300 IR Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Плацебо Средна стойност (стандартно отклонение) <i>Медиана</i>	Средна стойност на абсолютната коригирана разлика [доверителен интервал 95%]	Относителна средна разлика* %	Р-стойност**
Среден индекс за спасителен медикамент <sup>Б</sup>	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 <sup>В</sup>	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

\*Относителна средна разлика: Абсолютна разлика / Плацебо

\*\* р-стойност по ANCOVA

<sup>Б</sup> 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: няма употреба на спасителен медикамент = 0, антихистамини (перорални и/или очни) = 1, назални кортикостероиди = 2 и перорални кортикостероиди = 3.

<sup>В</sup> 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 <sup>Г</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>Д</sup>	33,8% (30,0) 30,0	23,7% (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD <sup>Е</sup>	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

<sup>Г</sup> 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).

<sup>Д</sup> Процент на дните с контролирани симптоми (Percentage of Symptom Controlled Days, PSCD<sub>2-0</sub>): Процент на дните с индекс на симптомите не по-висок от 2 и без употреба на спасителен медикамент.

<sup>Е</sup> 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% 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 26 пациенти (19%) в групата на плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Болшинството от алергените в състава на ОРАЛАИР 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 ОРАЛАИР.

## 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

- Целулоза, микрокристална;
- Кроскармелоза натрий;
- Лактоза монохидрат;
- Магнезиев стеарат;
- Манитол (E421);
- Силициев диоксид, колоиден безводен;

## 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.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

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 фолио (алуминий), покрито с лак (винил) от другата страна.

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  
Reg. № 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**

