

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ORALAIR 100 IR & 300 IR Sublingualtablets
Einleitungsbehandlung

ORALAIR 300 IR Sublingualtablets
Fortsetzungsbehandlung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gräserpollenallergenextrakt aus: Wiesenknäuelgras (*Dactylis glomerata* L.), Gewöhnlichem Ruchgras (*Anthoxanthum odoratum* L.), Deutschem Weidelgras (*Lolium perenne* L.), Wiesenrispengras (*Poa pratensis* L.) und Wiesenlieschgras (*Phleum pratense* L.)..... 100 IR* oder 300 IR* pro Sublingualtablette.

* IR (Reaktivitätsindex): Die Einheit IR wurde zur Messung der Allergenität eines Allergenextraktes festgelegt. Der Allergenextrakt enthält 100 IR/ml, wenn im Haut-Pricktest mit einer Stallerpoint®-Nadel bei 30 gegen dieses Allergen sensibilisierten Patienten eine Quaddel von 7 mm Durchmesser (geometrisches Mittel) induziert wird. Die Hautreaktivität dieser Patienten wird gleichzeitig mit 9 %igem Codeinphosphat oder 10 mg/ml Histamin als Positivkontrolle gezeigt. Die von StallerGenes verwendete IR-Einheit ist nicht vergleichbar mit den Einheiten, die von anderen Allergenherstellern angegeben werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Eine Sublingualtablette 100 IR enthält 83,1 – 83,6 mg Lactose-Monohydrat.

Eine Sublingualtablette 300 IR enthält 81,8 – 83,1 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette.

Die Tabletten 100 IR sind leicht gesprenkelt, weiß bis beigefarben mit Prägung „100“ auf beiden Seiten.

Die Tabletten 300 IR sind leicht gesprenkelt, weiß bis beigefarben mit Prägung „300“ auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der durch Gräserpollen ausgelösten allergischen Rhinitis mit oder ohne Konjunktivitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (ab 5 Jahren) mit klinisch relevanten Symptomen, die durch einen positiven Hauttest und/oder einen positiven Titer des spezifischen IgE gegen Gräserpollen bestätigt wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit ORALAIR sollte nur von Ärzten mit entsprechender Ausbildung und Erfahrung in der Therapie allergischer Erkrankungen verschrieben und eingeleitet werden. Bei der Therapie von Kindern sollten die Ärzte über entsprechende Ausbildung und Erfahrung bei Kindern verfügen.

Die erste Tablette ist unter ärztlicher Aufsicht einzunehmen und der Patient ca. 30 min zu überwachen.

Dosierung

Die Behandlung setzt sich aus einer Einleitungsbehandlung (einschließlich einer Dosiserhöhung über 3 Tage) und einer Fortsetzungsbehandlung zusammen.

Die Einleitungsbehandlung entspricht dem ersten Behandlungsmonat mit ORALAIR 100 IR & 300 IR Sublingualtablets:

Kleine Blisterpackung	Tag 1	1 Tablette 100 IR
	Tag 2	2 Tabletten 100 IR
	Tag 3	1 Tablette 300 IR
	Tag 4	1 Tablette 300 IR
	Tag 5	1 Tablette 300 IR
Große Blisterpackung	.	.
	Tag 30	1 Tablette 300 IR

Ab dem 2. Monat muss die Fortsetzungsbehandlung mit einer ORALAIR 300 IR Sublingualtablette pro Tag bis zum Ende der Pollensaison fortgeführt werden.

Die Behandlung sollte etwa 4 Monate vor dem erwarteten Anfang der Pollensaison begonnen und bis zum Ende der Pollensaison fortgeführt werden.

Tritt während der ersten Pollensaison keine relevante Besserung der Symptome ein, besteht keine Indikation, die Therapie fortzusetzen.

Falls die Behandlung für weniger als 7 Tage unterbrochen wurde, kann sie im Allgemeinen fortgesetzt werden. Falls die Behandlung für einen Zeitraum von länger als 7 Tagen unterbrochen wurde, sollte sie unter ärztlicher Aufsicht fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Klinische Erfahrungen zur Immuntherapie mit ORALAIR bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind, liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ORALAIR bei Kindern unter fünf Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zur Behandlung von Kindern mit ORALAIR über eine Pollensaison hinaus vor.

Die bei Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren anzuwendende Dosierung entspricht derjenigen, die bei Erwachsenen angewendet wird.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind bis zur vollständigen Auflösung unter der Zunge zu behalten (mindestens 1 Minute lang), bevor sie heruntergeschluckt werden. Es wird empfohlen, die Tabletten tagsüber einzunehmen. Der Mund sollte bei der Einnahme leer sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schweres und/oder instabiles Asthma ($FEV_1 < 70\%$ des Vorhersagewertes)
- Schwere Immunschwäche oder Autoimmunkrankheit
- Maligne Erkrankungen (z. B. Krebs)
- Orale Entzündungen (z. B. oraler Lichen planus, orale Ulzerationen oder orale Mykose)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Falle eines chirurgischen Eingriffs in der Mundhöhle, einschließlich Zahnextraktionen, sollte die Behandlung mit ORALAIR bis zur vollständigen Abheilung unterbrochen werden.

Eine spezifische Immuntherapie bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidase (MAO-) Hemmern behandelt werden, sollte erst nach sorgfältiger Abwägung erfolgen.

Wegen des Gehaltes an Lactose sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

In Zusammenhang mit sublingualer Immuntherapie mit Tabletten wurde über eosinophile Ösophagitis berichtet. Wenn während der Behandlung mit ORALAIR schwere oder persistierende gastroösophageale Symptome, einschließlich Dysphagie oder Brustschmerzen, auftreten, muss die Behandlung mit ORALAIR unterbrochen und der Patient von seinem Arzt untersucht werden. Die Behandlung darf nur auf Anweisung des Arztes fortgesetzt werden.

Bei Patienten, die Beta-Blocker anwenden, kann es vorkommen, dass sie auf die üblichen Epinephrin-Dosis, die für die Behandlung von schwerwiegenden systemischen Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, eingesetzt wird, nicht ansprechen. Beta-Blocker wirken spezifisch der herztstimulierenden und bronchodilatierenden Wirkung von Epinephrin entgegen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aus klinischen Studien mit ORALAIR, in denen die Patienten zur Behandlung allergischer Symptome Arzneimittel nehmen durften (Antihistaminika, Steroide), wurden keine Wechselwirkungen berichtet.

Es liegen keine Daten über die möglichen Risiken einer gleichzeitigen Immuntherapie mit anderen Allergenen während der Therapie mit ORALAIR vor.

Schwere allergische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden. Die Wirkungen des Adrenalins werden bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidase (MAO-) Hemmern behandelt werden, möglicherweise verstärkt, was lebensbedrohliche Folgen haben kann.

Klinische Erfahrungen hinsichtlich einer gleichzeitigen Impfung während der Therapie mit ORALAIR liegen nicht vor. Nach einer ärztlichen Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten kann eine Impfung ohne Unterbrechung der Therapie mit ORALAIR erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von ORALAIR bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme soll die Einleitung einer Immuntherapie mit Allergenen während der Schwangerschaft vermieden werden. Tritt eine Schwangerschaft während der Behandlung ein, kann die Anwendung von ORALAIR, falls erforderlich, fortgesetzt werden, allerdings unter engmaschiger Überwachung.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob der 5-Gräser-Pollenallergenextrakt in die Muttermilch übergeht. Als Vorsichtsmaßnahme soll die Einleitung einer Immuntherapie mit Allergenen während der Stillzeit vermieden werden.

Da jedoch die systemische Exposition der stillenden Patientin gegenüber dem Wirkstoff von ORALAIR vernachlässigbar ist, kann die Anwendung von ORALAIR während der Stillzeit in Betracht gezogen werden. Dabei ist sowohl der Nutzen der Therapie für die Frau als auch der Nutzen des Stillens für das Kind zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu möglichen Auswirkungen auf die Fertilität bei Menschen vor. Es wurden mit dem Wirkstoff von ORALAIR keine Studien zur Fertilität bei Tieren durchgeführt. Jedoch konnte bei der histopathologischen Untersuchung des männlichen und weiblichen Fortpflanzungssystems im Rahmen der Bestimmung der Toxizität bei wiederholter Gabe keine schädigende Wirkung des 5-Gräser-Pollenallergenextrakts beobachtet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ORALAIR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während der Behandlung mit ORALAIR werden die Patienten Allergenen ausgesetzt, die Reaktionen am Applikationsort und/oder systemische allergische Reaktionen auslösen können. Daher kann in dieser Zeit mit Reaktionen am Applikationsort (z.B. oraler Pruritus und Rachenreizung) gerechnet werden.

Wenn ein Patient Reaktionen am Applikationsort erfährt, kann die Behandlung mit Arzneimitteln, die die Symptome lindern, in Erwägung gezogen werden (z. B. Antihistaminika).

Wie bei jeder allergischen Immuntherapie kann es zu schweren allergischen Reaktionen kommen, beispielsweise zu schweren laryngopharyngealen Beschwerden oder zu systemischen allergischen Reaktionen (also zum akuten Einsetzen von Krankheitssymptomen unter Beteiligung von Haut, Schleimhautgewebe oder beiden, respiratorischer Beeinträchtigung, anhaltenden gastrointestinalen Symptomen oder mit einer Absenkung des Blutdrucks und/oder verbundenen Symptomen). Informieren Sie die Patienten über die damit verbundenen Anzeichen und Symptome und veranlassen Sie, dass sie sich beim Auftreten dieser Anzeichen und Symptome sofort an einen Arzt wenden und die Behandlung abbrechen. Die Behandlung sollte erst nach Anordnung eines Arztes wieder aufgenommen werden.

Tabelle der Nebenwirkungen

Während klinischer Prüfungen wurden insgesamt 1038 Erwachsene und 154 pädiatrische Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis, ausgelöst durch Gräserpollen, in placebo-kontrollierten klinischen Studien mit ORALAIR 300 IR einmal täglich behandelt. Die bei diesen Patienten beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Die Mehrzahl der Nebenwirkungen, die zu einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie führten, waren Reaktionen am Applikationsort. Diese Nebenwirkungen waren leicht oder mäßig stark ausgeprägt und nicht schwerwiegend.

Im Vergleich zu den Nebenwirkungen, die im Rahmen einer erstmaligen Behandlung beobachtet wurden, berichteten Erwachsene, die in einer klinischen Studie über drei aufeinander folgende Gräserpollen-Saisons mit ORALAIR behandelt wurden, während der zweiten und dritten Behandlungsphase über weniger unterschiedliche und geringere Häufigkeiten von Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit ORALAIR werden Patienten Allergenen ausgesetzt, die Reaktionen am Verabreichungsort und/oder systemische allergische Symptome verursachen können.

Reaktionen am Verabreichungsort (z.B. oraler Pruritus und Rachenreizung) können deshalb während des Behandlungszeitraumes erwartet werden. Wenn bei einem Patienten Reaktionen am Verabreichungsort auftreten, kann eine Behandlung der Symptome in Betracht gezogen werden (z.B. mit Antihistaminen).

Wie bei jeder Allergenimmuntherapie können allergische Reaktionen einschließlich schwerer laryngopharyngealer oder anaphylaktischer Reaktionen auftreten (d.h. akuter Beginn einer Krankheit unter Beteiligung der Haut, der Schleimhaut oder beides, Beeinträchtigung der Atmung, anhaltende Magen-Darm-Symptome oder verringerter Blutdruck und/oder damit verbundener Symptome). Informieren Sie die Patienten über die damit verbundenen Zeichen und Symptome und halten Sie sie an, unverzüglich medizinische Hilfe zu suchen und die Therapie abbrechen, sollten diese Symptome auftreten. Die Behandlung sollte erst auf Anweisung eines Arztes wieder aufgenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen. Die folgenden Reaktionen aus der tabellarischen Übersicht wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer höheren Inzidenz beobachtet als bei Erwachsenen: Husten, Nasopharyngitis, Mundödem (sehr häufig), orales Allergiesyndrom, Cheilitis, Glossitis, Gefühl eines Knotens in der Kehle, Ohrenbeschwerden (häufig).

Zusätzlich zu den in der tabellarischen Übersicht aufgeführten Reaktionen wurden bei Kindern und Jugendlichen, die mit ORALAIR behandelt wurden, folgende Reaktionen beobachtet: Tonsillitis, Bronchitis (häufig), Brustkorbschmerz (gelegentlich).

Anwendungsbeobachtung

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern wurden außerdem die folgenden Nebenwirkungen berichtet: Exazerbation des Asthmas, systemische allergische Reaktion, eosinophile Ösophagitis. Die Häufigkeit dieser Reaktionen auf die Behandlung mit ORALAIR ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Organsystem und Häufigkeit

- Sehr häufig: $\geq 1/10$ - Gelegentlich: $\geq 1/1000, < 1/100$
 - Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$ - Selten: $\geq 1/10000, < 1/1000$
 Innerhalb der jeweiligen Häufigkeitskategorie werden die schwerwiegenden Nebenwirkungen zu Beginn genannt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Nasopharyngitis, Rhinitis
	Gelegentlich	Oraler Herpes, Otitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, orales Allergiesyndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depressionen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Geschmacksstörung, Somnolenz, Schwindelgefühl
	Selten	Angst
Augenerkrankungen	Häufig	Augenjucken, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion
	Gelegentlich	Okuläre Hyperämie, Augenödem, trockenes Auge
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ohrenjucken
	Gelegentlich	Ohrenbeschwerden
Gefäßerkrankungen	Selten	Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Rachenreizung
	Häufig	Asthma, allergische Rhinitis (Nasenverstopfung, Niesen, Rhinorrhoe, Beschwerden an der Nase), Husten, oropharyngeale Schmerzen, Pharynxödem, Sinus Sekretstauung, Dyspnoe, Dysphonie, Halstrockenheit, oropharyngeale Blasenbildung, oropharyngeale Beschwerden
	Gelegentlich	Pharyngeale Hypästhesie, Engegefühl des Halses, Giemen, Kehlkopfödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Oraler Pruritus
	Häufig	Abdominalschmerz, Diarrhoe, Erbrechen, Mundödem, Zungenpruritus, Lippenödem, orale Parästhesie, Dyspepsie, Zungenödem, orale Hypästhesie, Stomatitis, Lippenpruritus, orale Beschwerden, Übelkeit, Glossodynie, Mundtrockenheit, Dysphagie
	Gelegentlich	Mundschmerzen, Gingivitis, Cheilitis, Gastritis, Glossitis, Vergrößerung der Speicheldrüse, gastroösophagealer Reflux, Erkrankung der Zunge, Hypersalivation, Mundulzeration, ösophageale Schmerzen, Gaumenödem, Erkrankung des Mundraumes, schmerzhaftes Schlucken, Aufstoßen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Urtikaria, Pruritus, atopische Dermatitis
	Gelegentlich	Angioödem, Ausschlag, Akne
	Selten	Gesichtsödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Brustkorbschmerzen
	Gelegentlich	Gefühl eines Knotens in der Kehle, Asthenie, grippeähnliche Erkrankung
Untersuchungen	Selten	erhöhte Eosinophilenzahl
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Exkoriation

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Sollte eine höhere Dosis als die empfohlene Tagesdosis eingenommen werden, ist das Risiko für unerwünschte Wirkungen einschließlich systemischer Nebenwirkungen und schwerer lokaler Reaktionen erhöht. Falls schwere systemische Symptome, wie

Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen, Veränderungen der Stimme oder Engegefühl im Hals auftreten, muss sofort ein Arzt aufgesucht werden.

Im Falle einer Überdosierung sollten die auftretenden Nebenwirkungen symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergen-Extrakt, Gräserpollen
ATC-Code: V01AA02

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen

ORALAIR wird zur Behandlung von Patienten mit durch spezifisches IgE vermittelten Allergiesymptomen, wie Rhinitis mit oder ohne Konjunktivitis, die durch Gräserpollen hervorgerufen wurde, angewendet.

Die pharmakodynamische Wirkung zielt auf das Immunsystem. Es soll eine Immunreaktion auf das Allergen, mit dem der Patient behandelt wird, erzeugt werden. Der vollständige und genaue Wirkmechanismus der klinischen Wirkungen der spezifischen Immuntherapie ist noch nicht exakt geklärt und dokumentiert. Es wurde nachgewiesen, dass die Therapie mit ORALAIR eine systemische kompetitive Antikörperreaktion auf

Gräser induziert und zu einem Anstieg des spezifischen IgG führt. Die klinische Bedeutung dieser Befunde wurde noch nicht belegt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit (Studie VO34.04):

Es wurde eine europäische, multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Die Studie umfasste 628 Erwachsene mit saisonbedingter allergischer Rhinitis und/oder Rhinokonjunktivitis, ausgelöst durch Gräserpollen und bestätigt durch Hauttests und/oder positiven Nachweis spezifischen IgEs gegen Gräserpollen.

Die Patienten wurden in 4 Gruppen randomisiert: Placebo (n=156), ORALAIR 100 IR/Tag (n=157), ORALAIR 300 IR/Tag (n=155) und ORALAIR 500 IR/Tag (n=160).

Jeder Patient erhielt einmal täglich eine sublinguale Dosis über ca. 4 Monate vor Beginn der Pollensaison

und danach über eine gesamte Pollensaison. Der Analyse lagen die Ergebnisse von 569 auswertbaren Patienten zugrunde (Placebo, n=148; ORALAIR 100 IR, n=142; ORALAIR 300 IR, n=136; ORALAIR 500 IR, n=143). Die Wirksamkeit wurde über diese eine Pollensaison anhand des Rhinokonjunktivitis Total Symptom Score (RTSS) bewertet (Einzelheiten siehe unten).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit von 500 und 300 IR, wobei die Sicherheitsdaten für 300 IR sprachen, was zu einer empfohlenen Dosis von 300 IR pro Tag führte.

In der 300 IR Gruppe zeigten sich hinsichtlich der Wirksamkeit im Vergleich zur Placebo-Gruppe folgende Ergebnisse (in die Intent-to-Treat-Population (ITT) wurden 136 bzw. 148 Patienten aufgenommen):

VO34.04 Studie: Wirksamkeitsergebnisse (während der einen Pollensaison)

Primärer Endpunkt

VO34.04 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) Median	Placebo Mittelwert (SD) Median	Absolute angepasste Differenz Mittelwert [KI 95 %]	Relative mittlere Differenz* %	p-Wert**
Rhinokonjunktivitis Symptom Score ^A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09; -0,69]	27,3 %	0,0001

* Relative mittlere Differenz: Absolute Differenz/ Placebo

** p-Wert ANCOVA

^A Symptom Score: Durchschnittlicher täglicher Gesamtscore der Rhinokonjunktivitis-Symptome für jeden Patienten während der Gräserpollensaison. Rhinokonjunktivitis-Symptome umfassen Niesen, laufende Nase, juckende Nase, verstopfte Nase, tränende Augen und juckende Augen (Bereich des Scores von 0 bis 18, der Höchstwert von 18 gibt an, dass alle 6 Symptome permanent in sehr starker Form vorhanden sind).

Sekundäre Endpunkte

VO34.04 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) Median	Placebo Mittelwert (SD) Median	Absolute angepasste Differenz Mittelwert [KI 95 %]	Relative mittlere Differenz* %	p-Wert**
Anwendung von Rescue-Medikation ^B	19,7 % (24,8) 10,6 %	27,9 % (29,3) 19,7 %	-	-	-
Quality of Life Score ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47; -0,04]	21,1 %	< 0,0199

Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit der Behandlung durch die Patienten: 119/135 Patienten (88 %) in der Gruppe mit ORALAIR 300 IR und 108/147 Patienten (73 %) in der Placebo-Gruppe stellten eine leichte bis mittlere oder starke bis sehr starke Verbesserung im Vergleich zu ihrer Erinnerung an die vorangegangene Pollensaison fest.

Die ANCOVA-Ergebnisse jedes der 6 einzelnen mittleren Symptom-Scores im Bereich von 0 bis 3 zeig-

ten für folgende Symptome einen Unterschied, der verglichen mit Placebo für Tabletten 300 IR sprach: Niesen (-0,19), laufende Nase (-0,23), juckende Nase (-0,23), verstopfte Nase (-0,28), juckende Augen (-0,24) und tränende Augen (-0,21).

Der Anteil an Patienten, die keine Rescue-Medikation anwendeten, betrug 35,3 % in der Gruppe mit 300 IR und 27,0 % in der Placebo-Gruppe (NS).

* Relative mittlere Differenz: Absolute Differenz/ Placebo

** p-Wert ANCOVA

^B Anwendung von Rescue-Medikation: Prozentsatz der Tage pro Patient, an denen mindestens einmal Rescue-Medikation eingenommen wurde, p-Wert 0,0194 NS (Wilcoxon).

^C Die Lebensqualität wurde auf dem Höhepunkt der Pollensaison mittels Rhinokonjunktivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) bewertet (Bereich des Scores von 0 bis 7, ein höherer Score spiegelt eine schlechtere Lebensqualität wider).

Post-hoc-Endpunkte (nach Entblindung)

VO34.04 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) Median	Placebo Mittelwert (SD) Median	Absolute angepasste Differenz Mittelwert [KI 95 %]	Relative mittlere Differenz* %	p-Wert
Average Adjusted Symptom Score ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66; -1,02]	29,1%	<0,0001**
Average Rescue Medication Score ^E	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 ^F	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD ^G	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

* Relative mittlere Differenz: Absolute Differenz/ Placebo

** p-Wert ANCOVA/*** p-Wert Wilcoxon

^D Average Adjusted Symptom Score (AASS): Durchschnittlicher Symptom-Score, angepasst an die Anwendung der Rescue-Medikation (für jeden Patienten, anhand der täglichen Symptom-Scores und der täglichen Anwendung der Rescue-Medikation).

^E Average Rescue Medication Score: Durchschnittlicher täglicher Score für die Rescue-Medikation für jeden Patienten während der Gräserpollensaison. Die angewendeten Medikationen wurden wie folgt klassifiziert: keine Rescue-Medikation = 0, Antihistaminika (oral und/oder am Auge) = 1, nasale Kortikosteroide = 2 und orale Kortikosteroide = 3.

^F Prozentsatz Tage, an denen Symptome unter Kontrolle sind (Percentage of Symptom Controlled Days, PSFD₂₋₀): Prozentsatz der Tage mit einem Symptom-Score von maximal 2 und ohne Rescue-Medikation.

^G Anteil symptomfreier Tage ohne Rescue-Medikation (Proportion of Symptom and rescue medication-Free Days, PSFD): Prozentsatz der Tage, an denen keine Symptome auftraten und keine Rescue-Medikation eingenommen wurde.

In der Gruppe mit 300 IR waren bei 61 Patienten (45 %) an mehr als 50 % der Tage der Gräserpollensaison die Symptome unter Kontrolle (Symptom-Score von maximal 2 und keine Rescue-Medikation). In der Placebo-Gruppe waren es hingegen 40 Patienten (27 %).

Kinder und Jugendliche

Es wurde eine europäische, multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Studie (VO52.06 Studie) durchgeführt. Die Studie umfasste 278 Patienten zwischen 5 und 17 Jahren, die an saisonaler allergischer Rhinitis und/oder Rhinokonjunktivitis litten, die durch Gräserpollen ausgelöst und durch Hauttests und den positiven Nachweis spezifischer IgEs gegen Gräserpollen bestätigt wurden.

Die Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert: Placebo (n=139) oder ORALAIR 300 IR/Tag (n=139). Jeder Patient erhielt einmal täglich eine sublinguale Dosis über ca. 4 Monate vor Beginn der Pollensaison und danach über eine gesamte Pollensaison. Für die ersten drei Tage der Behandlungsphase wurde ein stufenweises Dosierungsschema eingehalten. Dabei wurde die Anfangsdosis von 100 IR/Tag täglich um 100 IR bis auf 300 IR/Tag erhöht. Der Analyse lagen die Ergebnisse von 266 auswertbaren Patienten zugrunde (Placebo, n=135 und ORALAIR

300 IR, n=131). Die Wirksamkeit wurde über diese eine Pollensaison anhand des Rhinokonjunktivitis Total Symptom Score (RTSS) bewertet (Einzelheiten siehe unten).

Die Wirksamkeitsanalyse der 300 IR Gruppe ergab im Vergleich zur Placebo-Gruppe folgende Ergebnisse (in die Intent-to-Treat-Population ITT wurden 131 bzw. 135 Patienten aufgenommen):

VO52.06 Studie: Wirksamkeitsergebnisse (während der einen Pollensaison)

Primärer Endpunkt

VO52.06 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) Median	Placebo Mittelwert (SD) Median	Absolute angepasste Differenz Mittelwert [KI 95 %]	Relative mittlere Differenz* %	p-Wert**
Rhinokonjunktivitis Symptom Score ^A	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80; -0,46]	28,0 %	0,001

* Relative mittlere Differenz: Absolute Differenz/ Placebo

** p-Wert ANCOVA

^A Symptom Score: Durchschnittlicher täglicher Gesamt-Score der Rhinokonjunktivitis-Symptome für jeden Patienten während der Gräserpollensaison. Rhinokonjunktivitis-Symptome umfassen Niesen, laufende Nase, juckende Nase, verstopfte Nase, tränende Augen und juckende Augen (Bereich des Scores von 0 bis 18, der Höchstwert von 18 gibt an, dass alle 6 Symptome permanent in sehr starker Form vorhanden sind).

Sekundäre Endpunkte

VO52.06 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) Median	Placebo Mittelwert (SD) Median	Absolute angepasste Differenz Mittelwert [KI 95 %]	Relative mittlere Differenz* %	p-Wert**
Average Rescue Medication Score ^B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34; -0,06]	24,1%	0,0064
Anwendung von Rescue-Medikation ^C	35,4 % (33,2) 26,8 %	46,5 % (34,6) 49,0 %	-	-	-

* Relative mittlere Differenz: Absolute Differenz/ Placebo

** p-Wert ANCOVA

^B Average Rescue Medication Score: Durchschnittlicher täglicher Score für die Rescue-Medikation für jeden Patienten während der Gräserpollensaison. Die angewendeten Medikationen wurden wie folgt klassifiziert: keine Rescue-Medikation = 0, Antihistaminika (oral und/oder am Auge) = 1, nasale Kortikosteroide = 2 und orale Kortikosteroide = 3.

^C Anwendung von Rescue-Medikation: Prozentsatz der Tage pro Patient, an denen mindestens einmal Rescue-Medikation eingenommen wurde, p-Wert 0,0146 NS (Wilcoxon).

Scores der einzelnen Symptome: Die ANCOVA-Ergebnisse jedes der 6 einzelnen mittleren Symptom-Scores im Bereich von 0 bis 3 zeigten für folgende Symptome einen Unterschied, der verglichen mit Placebo für Tabletten 300 IR sprach: laufende Nase (-0,16), verstopfte Nase (-0,26), juckende Augen (-0,33) und tränende Augen (-0,21). Der Anteil an Patienten, die keine Rescue-Medikation anwendeten, betrug 18,3 % in der Gruppe mit 300 IR und 14,8 % in der Placebo-Gruppe (NS).

Post-hoc-Endpunkte (nach Entblindung)

VO52.06 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) Median	Placebo Mittelwert (SD) Median	Absolute angepasste Differenz Mittelwert [KI 95 %]	Relative mittlere Differenz* %	p-Wert
Average Adjusted Symptom Score ^D	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 ^E	33,8 % (30,0) 30,0	23,7 % (27,2) 12,2	-	-	0,0107**
PSFD ^F	19,2 % (24,9) 5,2	10,5 % (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

* Relative mittlere Differenz: Absolute Differenz/ Placebo

** p-Wert ANCOVA*** p-Wert Wilcoxon

^D Average Adjusted Symptom Score (AASS): Durchschnittlicher Symptom-Score, angepasst an die Anwendung der Rescue-Medikation (für jeden Patienten, anhand der täglichen Symptom-Scores und der täglichen Anwendung der Rescue-Medikation).

^E Prozentsatz Tage, an denen Symptome unter Kontrolle sind (Percentage of Symptom Controlled Days, PS_{CD2-0}): Prozentsatz der Tage mit einem Symptom-Score von maximal 2 und ohne Rescue-Medikation.

^F Anteil symptomfreier Tage ohne Rescue-Medikation (Proportion of Symptom and rescue medication-Free Days, PS_{FD}): Prozentsatz der Tage, an denen keine Symptome auftraten und keine Rescue-Medikation eingenommen wurde.

In der Gruppe mit 300 IR waren bei 44 Patienten (34 %) an mehr als 50 % der Tage der Gräserpollensaison die Symptome unter Kontrolle (Symptom-Score von maximal 2 und keine Rescue-Medikation). In der Placebo-Gruppe waren es hingegen 26 Patienten (19 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der größere Anteil der Allergene in ORALAIR ist eine Mischung aus Proteinen und Glycoproteinen. Es gibt keine direkte Bioverfügbarkeit intakter Allergene im Blut. Aus diesem Grunde sind keine pharmakokinetischen Studien an Tieren oder Menschen durchgeführt worden, um das pharmakokinetische Profil und den Metabolismus von ORALAIR zu untersuchen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei einfacher und wiederholter Gabe, Genotoxizität, lokalen Verträglichkeit und embryo-foetalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei juvenilen Toxizitätsstudien an Ratten wurde eine tägliche Dosierung mit der Höchstdosis (das 300fache der maximalen therapeutischen Humanosis) über 10 Wochen nur bei männlichen Tieren in Verbindung mit einer signifikant verringerten aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) gebracht, allerdings wurden weder klinische Anzeichen noch histopathologische Befunde ermittelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol (Ph. Eur.)
- Mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat
- Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einleitungsbehandlung

1 x 3 Sublingualtabletten 100 IR in einer kleinen Blisterpackung + 1 x 28 Sublingualtabletten 300 IR in einer Blisterpackung. Jede Blisterpackung (Alu/Alu) besteht aus einer Seite aus einem Film (Polyamid/Aluminium/Polyvinylchlorid) und auf der anderen Seite aus einer hitzeversiegelten, mit einem Lack (Vinyl) überzogenen Folie (Aluminium).

Fortsetzungsbehandlung

1 x 30 Sublingualtabletten 300 IR in einer Blisterpackung (Alu/Alu), der auf der einen Seite aus einem Film (Polyamid/Aluminium/Polyvinylchlorid) und auf der anderen Seite aus einer hitzeversiegelten, mit einem Lack (Vinyl) überzogenen Folie (Aluminium) besteht. Packung mit 1 oder 3 Blisterpackungen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
Frankreich
Tel. 0033 (0) 155 59 20 00
Fax 0033 (0) 155 59 21 68

Örtlicher Vertreter

Stallergenes GmbH
Carl-Friedrich-Gauß-Straße 50
47475 Kamp-Lintfort
Tel. 02842 9040-0
Fax 02842 9040-165

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ORALAIR 100 IR & 300 IR Sublingualtabletten:
PEI.H.03450.01.1
ORALAIR 300 IR Sublingualtabletten:
PEI.H.03450.02.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
ORALAIR 100 IR & 300 IR Sublingualtabletten:
24. Juni 2008
ORALAIR 300 IR Sublingualtabletten:
24. Juni 2008

Datum der Verlängerung der Zulassung:
ORALAIR 100 IR & 300 IR Sublingualtabletten:
12. Juli 2013
ORALAIR 300 IR Sublingualtabletten:
12. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

01/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig