

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ORALAIR 100 IR & 300 IR Sublingualtabletten

ORALAIR 300 IR Sublingualtabletten

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 Histamindihydrochlorid 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:

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 beige-farben mit Prägung „100“ auf beiden Seiten.

Die Tabletten 300 IR sind leicht gesprenkelt, weiß bis beige-farben 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.

Einleitungsbehandlung

Die Dosis von ORALAIR sollte über einen Zeitraum von drei Tagen nach folgendem Schema erhöht werden, um die Dosis der Fortsetzungsbehandlung zu erreichen:

Tag 1 1 Tablette 100 IR

Tag 2 2 Tabletten 100 IR gleichzeitig

Tag 3 1 Tablette 300 IR

Die Dosissteigerungsphase kann bei Bedarf verlängert werden, wenn der Arzt dies je nach Gesundheitszustand des Patienten für notwendig hält.

Fortsetzungsbehandlung

Die Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder beträgt 300 IR täglich.

Die Fortsetzungsbehandlung sollte 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 sollten bis zur vollständigen Auflösung unter der Zunge behalten werden (mindestens 1 Minute lang), bevor sie heruntergeschluckt werden.

Es wird empfohlen, die Tabletten tagsüber einzunehmen. Der Mund sollte bei der Einnahme leer sein.

In den folgenden 5 Minuten sollte weder gegessen noch getrunken werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schweres unkontrolliertes oder instabiles Asthma ($FEV_1 < 80\%$ des Vorhersagewertes) oder schwere Asthma-Exazerbation innerhalb der letzten 3 Monate
- Patienten mit aktiven oder schlecht kontrollierten Autoimmunerkrankungen, Immundefekten, Immunschwäche, Immunsuppression oder bösartigen Tumorerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert.
- Schwere Entzündungen in der Mundhöhle (z. B. oraler Lichen planus, orale Ulzerationen oder orale Mykose)
- Die Einleitung einer Allergen-Immuntherapie während der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere allergische Reaktionen

Wie bei jeder Allergen-Immuntherapie können schwere allergische Reaktionen, einschließlich schwerer laryngopharyngealer Beschwerden oder systemischer allergischer Reaktionen (d. h. akutes Auftreten von Krankheitssymptomen mit Beteiligung der Haut und/oder Schleimhäute, Beeinträchtigung der Atemwege, anhaltende gastrointestinale Symptome oder Blutdruckabfall und damit verbundene Symptome) auftreten. Informieren Sie die Patienten über die damit verbundenen Anzeichen und Symptome und veranlassen Sie sie, sofort einen Arzt aufzusuchen und die Therapie abzubrechen, falls diese auftreten. Die Behandlung sollte nur auf Anweisung eines Arztes wieder aufgenommen werden.

Frühere systemische allergische Reaktion auf eine Allergen-Immuntherapie

Die Einleitung der Behandlung mit ORALAIR bei Patienten, die zuvor eine systemische allergische Reaktion auf eine frühere Allergen-Immuntherapie gezeigt haben, sollte sorgfältig abgewogen werden, und es sollten Maßnahmen zur Behandlung möglicher Reaktionen zur Verfügung stehen.

Asthma

Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen. Der Asthmastatus sollte vor Beginn der Therapie sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit begleitendem Asthma sollten zu Beginn und während der gesamten Dauer der Behandlung mit ORALAIR kontrolliert werden. Ein abruptes Absetzen der Asthmakontrollmedikation nach Beginn der Behandlung mit ORALAIR wird nicht empfohlen.

Patienten mit Begleitasthma müssen darüber informiert werden, dass sie bei einer plötzlichen Verschlechterung ihres Asthmas sofort einen Arzt aufsuchen müssen.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen besteht im Falle systemischer allergischer Reaktionen möglicherweise ein erhöhtes Risiko. Dies muss vor Beginn einer Behandlung mit ORALAIR berücksichtigt werden.

Betablocker

Patienten, die Betablocker einnehmen, sprechen möglicherweise nicht auf die üblichen Mengen an Adrenalin an, welche für die Behandlung einer schweren systemischen Reaktion, einschließlich Anaphylaxie, angewendet werden. Betablocker wirken insbesondere den kardiostimulierenden und bronchodilatatorischen Wirkungen von Adrenalin entgegen.

MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva und COMT-Hemmer

Eine Allergen-Immuntherapie bei Patienten, die mit Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva oder Katechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmern behandelt werden, sollte sorgfältig abgewogen werden, da diese Behandlungen die Wirkung von Adrenalin verstärken könnten.

Leichte bis mittelschwere lokale allergische Reaktionen

Die Behandlung besteht aus einer Exposition des Patienten mit den Allergenen, gegen die er allergisch ist. Daher sind leichte oder mittelschwere lokale allergische Reaktionen im Mund-/Rachenbereich (z. B. oraler Juckreiz, Rachenreizung, Ohrenjucken) zu erwarten. Falls beim Patienten deutliche Reaktionen am Verabreichungsort auftreten, kann eine symptomatische Behandlung (z. B. Antihistaminika) in Betracht gezogen werden.

Orale Läsionen

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

Eosinophile Ösophagitis

In Zusammenhang mit ORALAIR 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.

Autoimmunerkrankungen in Remission

Bei Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in Remission sollte ORALAIR nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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.

Die gleichzeitige Behandlung mit symptomatischen antiallergischen Medikamenten oder Anti-IgE-Medikamenten, z. B. Omalizumab, kann die Toleranz des Patienten gegenüber der Immuntherapie erhöhen. Dies muss beim Absetzen solcher Medikamente berücksichtigt werden.

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).

Die Behandlung mit ORALAIR darf nicht während der Schwangerschaft begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3). 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 Juckreiz 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).

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.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Organsystem und Häufigkeit [Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)].

Innerhalb der jeweiligen Häufigkeitskategorie sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

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	Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, Somnolenz
Selten	Angst
Augenerkrankungen	
Häufig	Konjunktivitis, Augenjucken, verstärkte Tränensekretion
Gelegentlich	Augenödem, okuläre Hyperämie, 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	Pharynxödem, Asthma, Dyspnoe, Husten, Dysphonie, allergische Rhinitis (Nasenverstopfung, Niesen, Rhinorrhoe, Beschwerden an der Nase), Sinus Sekretstauung
Gelegentlich	Kehlkopfödem, Giemen, Engegefühl des Halses, pharyngeale Hypästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Oraler Juckreiz
Häufig	Mundödem, Zungenödem, Lippenödem, Bläschen im Mund-Rachenraum, Stomatitis, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Dysphagie, Übelkeit, Glossodynie, orale Hypästhesie, orale Parästhesie, Schmerzen im Oropharynx, Beschwerden im Oropharynx, orale Beschwerden, Juckreiz der Zunge, Juckreiz der Lippe, Mundtrockenheit, Halstrockenheit
Gelegentlich	Gaumenödem, Gastritis, gastroösophagealer Reflux, Mundulzeration, ösophageale Schmerzen, Mundschmerzen, Cheilitis, Aufstoßen, Gingivitis, Glossitis, schmerzhaftes Schlucken, Erkrankung des Mundraumes, Vergrößerung der Speicheldrüse, Hypersalivation, Erkrankung der Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Urtikaria, atopische Dermatitis, Juckreiz
Gelegentlich	Angioödem, Ausschlag, Akne
Selten	Gesichtsödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Brustkorbbeschwerden
Gelegentlich	Gefühl eines Knotens in der Kehle, Asthenie, grippeähnliche Erkrankung
Untersuchungen	
Selten	erhöhte Eosinophilenzahl
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich	Exkoration

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 Juckreiz 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 Antihistaminika).

Wie bei jeder Allergenimmuntherapie können allergische Reaktionen einschließlich schwerer laryngo-pharyngealer 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 abzubrechen, 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.

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 einer allergischen 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 einer Pollensaison)

Primärer Endpunkt

VO34.04 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) <i>Median</i>	Placebo Mittelwert (SD) <i>Median</i>	Absolute angepasste Differenz Mittelwert [KI _{95%}]	Relative Mittlere Differenz* %	p-Werte**
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 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

VO34.04 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) <i>Median</i>	Placebo Mittelwert (SD) <i>Median</i>	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

* 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).

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 zeigten 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).

Post-hoc-Endpunkte (nach Entblindung)

VO34.04 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) <i>Median</i>	Placebo Mittelwert (SD) <i>Median</i>	Absolute angepasste Differenz Mittelwert [KI _{95%}]	Relative mittlere Differenz* %	p-Wert
Average Adjusted	4,17 (3,39)	5,88 (3,82)	-1,84 [-2,66; -1,02]	29,1 %	< 0,0001**

Symptom Score ^D	3,57	5,26			
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, PSCD₂₋₀): 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

Studie VO52.06

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 einer Pollensaison):

Primärer Endpunkt

VO52.06 Studie	ORALAIR 300 IR Mittelwert (SD) <i>Median</i>	Placebo Mittelwert (SD) <i>Median</i>	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, PSCD₂₋₀): 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, PSFD): 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-fötalen 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 300-fache der maximalen therapeutischen Humandosis) über 10 Wochen nur bei männlichen Tieren mit einer signifikant verringerten aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) in Verbindung gebracht, allerdings wurden weder klinische Anzeichen noch histopathologische Befunde ermittelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 3 Sublingualtabletten 100 IR in einer kleinen Blisterpackung + 1 x 28 Sublingualtabletten 300 IR in einer Blisterpackung. Jede Blisterpackung (Alu/Alu) besteht 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).

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

Orifarm GmbH, Fixheider Str. 4, 51381 Leverkusen

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ORALAIR 100 IR & 300 IR Sublingualtabletten: PEI.H.11822.01.1

ORALAIR 300 IR Sublingualtabletten: PEI.H.11822.02.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

ORALAIR 100 IR & 300 IR Sublingualtabletten: 27.04.2016

ORALAIR 300 IR Sublingualtabletten: 27.04.2016

Datum der Verlängerung der Zulassung:

ORALAIR 100 IR & 300 IR Sublingualtabletten: 12.08.2020

ORALAIR 300 IR Sublingualtabletten: 12.08.2020

10. STAND DER INFORMATION

04/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig