▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORYLMYTE 100 IR Sublingualtabletten[1]

ORYLMYTE 100 IR & 300 IR Sublingualtabletten

ORYLMYTE 300 IR Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Standardisierte Hausstaubmilben-Allergenextrakte aus: *Dermatophagoides pteronyssinus und Dermatophagoides farinae* zu gleichen Teilen, 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 Hautprick-Test 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 100 IR Sublingualtablette enthält 82,8 – 83,3 mg Lactose-Monohydrat

Jede 300 IR Sublingualtablette enthält 80,8 – 82,3 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette.

Die 100 IR Tabletten sind weiß bis beigefarben, rund und bikonvex, braun gesprenkelt, mit der Prägung „SAC“ auf einer Seite und „100“ auf der anderen.

Die 300 IR Tabletten sind weiß bis beigefarben, rund und bikonvex, braun gesprenkelt, mit der Prägung „SAC“ auf einer Seite und „300“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ORYLMYTE wird bei Jugendlichen (12 – 17 Jahre) und Erwachsenen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis angewendet, die auf Basis von Anamnese und Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilbenallergenen (Hautprick-Test und/oder spezifisches IgE) diagnostiziert wurde.

100 IR ist nur für die Dosissteigerungsphase vorgesehen (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Tag 1	eine 100 IR Tablette
Tag 2	zwei 100 IR Tabletten gleichzeitig
Tag 3	eine 300 IR Tablette

Die Dosissteigerungsphase kann bei Bedarf verlängert werden, wenn der Arzt dies je nach Gesundheitszustand des Patienten für notwendig hält. ORYLMYTE 100 IR ist nur für die Dosissteigerungsphase und nicht für die Fortsetzungsbehandlung vorgesehen.

Fortsetzungsbehandlung
Die Dosis bei Jugendlichen und Erwachsenen beträgt 300 IR täglich.

Behandlungsdauer
Der Eintritt der klinischen Wirkung wird circa 8 – 16 Wochen nach Behandlungsbeginn erwartet.
Internationale Behandlungsleitlinien empfehlen eine 3-jährige Behandlungsdauer für die Allergen-Immuntherapie, um eine Krankheitsmodifikation zu erreichen, aber es liegen nur Wirksamkeitsdaten für eine 12-monatige Behandlung mit ORYLMYTE bei Jugendlichen (12-17 Jahre) und Erwachsenen vor (siehe Abschnitt 5.1). Eine Behandlungsunterbrechung sollte in Betracht gezogen werden, falls im ersten Behandlungsjahr mit ORYLMYTE keine Verbesserung der Beschwerden beobachtet wird.

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung für Jugendliche (12-17 Jahre) und Erwachsene ist gleich. Die Wirksamkeit von ORYLMYTE bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Ältere Menschen
Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Allergen-Immuntherapie mit ORYLMYTE bei Erwachsenen über 65 Jahren vor. ORYLMYTE ist nicht für

die Behandlung von Erwachsenen über 65 Jahren empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung
ORYLMYTE ist Patienten mit einer fundierten Diagnose zu verschreiben und die Einleitung der Behandlung hat nur von Ärzten mit Erfahrung in der Therapie allergischer Erkrankungen zu erfolgen.
Der Arzt sollte den Patienten angemessen über die Behandlung informieren und ihn über mögliche Nebenwirkungen unterrichten.

Die erste ORYLMYTE-Tablette wird unter ärztlicher Aufsicht eingenommen und der Patient anschließend mindestens 30 Minuten überwacht.
ORYLMYTE wird tagsüber in den leeren Mund gegeben.
Die ORYLMYTE-Tablette wird unter die Zunge gelegt und muss dort bis zur vollständigen Auflösung verbleiben, bevor geschluckt wird. In den folgenden 5 Minuten sollte weder gegessen noch getrunken werden.

Unterbrechung der Therapie
Wenn die Behandlung mit ORYLMYTE für einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen unterbrochen wird, kann der Patient die Behandlung fortsetzen. Wenn die Behandlung länger als 7 Tage unterbrochen wird, wird empfohlen, vor der Wiederaufnahme der Behandlung einen Arzt zu konsultieren.

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, Ulzerationen im Mund 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 sublingualen Allergen-Immuntherapie können schwere allergische Reaktionen einschließlich schwere laryngopharyngeale Beschwerden oder systemische allergische Reaktionen auftreten.
Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen aufmerksam gemacht werden. Im Falle schwerer allergischer Reaktionen, sollen die Patienten die Behandlung abbrechen und sofort einen Arzt konsultieren, der die Möglichkeit zur Behandlung schwerer allergischer Reaktionen hat. Die Behandlung darf nur auf Anweisung eines Arztes fortgesetzt werden.

Vorangegangene systemische allergische Reaktion auf eine Allergen-Immuntherapie
Bei Patienten, bei denen bei einer vorherigen Allergen-Immuntherapie eine systemische allergische Reaktion aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit ORYLMYTE sorgfältig abgewogen werden, und es sollten Maßnahmen für die Behandlung eventueller allergischer Reaktionen verfügbar sein.

Asthma
Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen. Der Asthmastatus sollte vor Beginn der Therapie sorgfältig evaluiert werden (siehe Abschnitt 4.3).
Patienten mit einem begleitenden Asthma sollen zu Beginn und während der gesamten Dauer der ORYLMYTE-Behandlung überwacht werden. Ein plötzliches Absetzen der Asthma-Dauermedikation nach Beginn der Behandlung mit ORYLMYTE wird nicht empfohlen.
Patienten mit einem begleitenden Asthma müssen über die Notwendigkeit informiert werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert.

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 ORYLMYTE 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.

Monoaminooxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), trizyklische Antidepressiva und COMT-Inhibitoren
Bei Patienten, die mit Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmern), trizyklischen Antidepressiva oder COMT-Inhibitoren behandelt werden, sollte eine Allergen-Immuntherapie sorgfältig abgewogen werden, weil diese Behandlungen die Wirkung von Adrenalin verstärken können.

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
Bei oralchirurgischen Eingriffen, einschließlich Zahnextraktion, sollte die Einleitung einer Behandlung mit ORYLMYTE verschoben und eine begonnene Behandlung unterbrochen werden, bis die Mundhöhle vollständig verheilt ist.

Eosinophile Ösophagitis
In Zusammenhang mit der ORYLMYTE-Behandlung wurden Fälle von eosinophiler Ösophagitis berichtet. Wenn schwere oder anhaltende gastroösophageale Symptome, einschließlich Dysphagie oder Schmerzen im Brustkorb, auftreten, sollten Patienten die Behandlung mit ORYLMYTE unterbrechen und ihren Arzt aufsuchen. Die Behandlung darf nur auf Anweisung des Arztes fortgesetzt werden.

Autoimmunerkrankungen in Remission
Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Remission ist bei der Verschreibung von ORYLMYTE Vorsicht geboten.

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem 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.
Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatisch wirkenden Antiallergika oder anti-IgE Medikamenten, z. B. Omalizumab, kann die Toleranzschwelle des Patienten gegenüber einer Allergen-Immuntherapie erhöhen. Dies muss beim Absetzen solcher Medikamente beachtet werden.

Daten über die möglichen Risiken einer gleichzeitigen Immuntherapie mit anderen Allergenen während der Behandlung mit ORYLMYTE liegen nicht vor.
Es gibt keine klinischen Erfahrungen hinsichtlich einer gleichzeitigen Impfung während der Behandlung mit ORYLMYTE. Nach einer ärztlichen Beurteilung des Allgemeinzustands des Patienten kann eine Impfung ohne Unterbrechung der Behandlung mit ORYLMYTE erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Hausstaubmilben-Allergenextrakten bei Schwangeren vor. Durchgeführte tierexperimentelle Studien weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für den Fötus hin. Die Relevanz dieser tierexperimentellen Studien ist für die Anwendung beim Menschen jedoch begrenzt, da sich der Applikationsweg bei den Versuchstieren von der sublingualen Verabreichung beim Menschen unterschied.
Die Behandlung mit ORYLMYTE sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3). Kommt es während der Therapie zu einer Schwangerschaft, kann die Behandlung nach Beurteilung des Allgemeinzustands der Patientin und der Reaktionen auf die vorangegangenen Einnahmen von ORYLMYTE fortgesetzt werden.

Stillzeit
Über die Anwendung von ORYLMYTE während der Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor. Es sind keine Wirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition von stillenden Frauen gegenüber ORYLMYTE als vernachlässigbar angesehen wird.

Fertilität
Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von ORYLMYTE auf die Fertilität beim Menschen vor.
Mit den Wirkstoffen von ORYLMYTE wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt. Allerdings wurden in einer Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung von Milbenallergenextrakten bei beiden Geschlechtern keine Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane beobachtet.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus klinischen Studien, in denen 3007 Patienten mindestens eine Hausstaubmilben-Sublingualtablette erhalten hatten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Reaktionen am Verabreichungsort: oraler Juckreiz, Mundödem, Rachenreizung und Ohrenjucken.
Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht oder mittelschwer. Sie traten meistens in den ersten Tagen der Behandlung auf und gingen im Laufe der nächsten 3 Monate zurück.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen
Von den 1583 Erwachsenen und Jugendlichen mit Hausstaubmilben-induzierter Rhinitis, die ORYLMYTE in der 300 IR-Behandlungsgruppe erhielten, berichteten 909 (57 %) Nebenwirkungen. Diese sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention [sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)] aufgelistet; in jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gastroenteritis, Nasopharyngitis, orale Candidose
	Selten	Bronchitis, Parodontitis
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Orales Allergie-Syndrom
	Selten	Jahreszeitbedingte Allergie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst
	Selten	Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Dysgeusie
	Gelegentlich	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie
	Selten	Aufmerksamkeitsstörungen, Hypästhesie, Somnolenz, Sprechstörungen, Tremor
Augenerkrankungen	Häufig	Augenjucken
	Gelegentlich	Konjunktivitis, Augenödem, verstärkte Tränensekretion
	Selten	Okuläre Hyperämie, Blepharitis, Blepharospasmus, Augenreizung

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr häufig	Ohrenjucken
	Gelegentlich	Vertigo, Ohrenschmerzen, Ohrparästhesie
	Selten	Ohrkongestion, Tinnitus
Herzerkrankungen	Selten	Tachykardie, Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Rachenreizung
	Häufig	Pharynxödem, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Kehlkopfödem, Erkrankung des Rachenraums, Asthma, Bronchospasmus, Giemen, Engegefühl im Hals, Dysphonie, Epistaxis, Kehlkopfbeschwerden, Parästhesie im Pharynxbereich, Rhinitis (Nasenverstopfung, nasaler Juckreiz, Rhinorrhoe, Niesen)
	Selten	Hyperventilation, Kehlkopfirritation, Beschwerden an der Nase, Hypoästhesie im Pharynxbereich, Sinus-Sekretstauung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Ödem des Mundes, oraler Juckreiz
	Häufig	Zungenödem, Lippenödem, Mundulzeration, Stomatitis, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Dysphagie, Übelkeit, Schmerzen im Oropharynx, Beschwerden im Oropharynx, orale Parästhesie, Juckreiz der Zunge, Juckreiz der Lippe
	Gelegentlich	Eosinophile Ösophagitis, Gaumenödem, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, Bläschen im Mund-Rachenraum, ösophageale Schmerzen, Cheilitis, Mundtrockenheit, Halstrockenheit, Glossitis, Glossodynie, orale Hypästhesie, Erkrankung des Mundraumes, Erkrankung der Speicheldrüse, Erbrechen
	Selten	Ösophagusödem, Mundblutung, Reizdarmsyndrom, häufige Darmentleerung, Mundgeruch, Aufstoßen, Flatulenz, schmerzhaftes Schlucken
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Juckreiz
	Gelegentlich	Angioödem, Dermatitis, Hautausschlag, Urtikaria
	Selten	Erythema multiforme, Blase, Erythem, Prurigo
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	Selten	Muskelspasmen, muskuloskelettale Beschwerden
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Harndrang
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen	Selten	Brustschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Brustkorbschmerz
	Gelegentlich	Gesichtsödem, lokalisiertes Ödem, Brustkorbbeschwerden, Gefühl eines Knotens in der Kehle, Asthenie, Unwohlsein, Durst
Untersuchungen	Gelegentlich	Anormale Labortests (hämatologisch, hepatisch, Harnsäure)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Es können schwere allergische Reaktionen einschließlich schwere laryngopharyngeale Beschwerden oder systemische allergische Reaktionen wie beispielsweise schwere anaphylaktische Reaktionen (d. h. akutes Einsetzen von Krankheitssymptomen unter Beteiligung der Haut, der Schleimhaut oder beidem, Beeinträchtigung der Atmung, anhaltenden gastrointestinalen Symptomen oder vermindertem Blutdruck und/oder assoziierten Symptomen) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
ORYLMYTE ist für Kinder (< 12 Jahre) nicht indiziert. Die Sicherheitserfahrungen in der pädiatrischen Population basieren auf klinischen Studien mit 270 Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren mit Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis, die ORYLMYTE in der Dosis von 300 IR erhielten. Insgesamt ähnelte das Sicherheitsprofil von ORYLMYTE bei Kindern dem bei Erwachsenen und Jugendlichen.
Neben den in der Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen wurden die folgenden Reaktionen berichtet:

Gelegentlich: Enterokolitis, Augenschmerzen, Appetitverlust, Fieber und Seborrhoe.
Darüber hinaus wurden die folgenden Nebenwirkungen mit einer höheren Inzidenz als bei Erwachsenen und Jugendlichen berichtet:
Häufig: Kehlkopfbeschwerden, Erbrechen, Urtikaria und anormale Labortests (hämatologisch, hepatisch, Harnsäure).
Gelegentlich: okuläre Hyperämie und Kehlkopfirritation.

Patienten in Studien zu allergischem Asthma
Die Sicherheitserfahrungen bei Patienten mit allergischem Asthma basieren auf klinischen Studien mit 589 Patienten im Alter von 6 bis 50 Jahren, welche ORYLMYTE in Dosierungen von bis zu 2000 IR erhielten. Die Patienten litten an Hausstaubmilben-induziertem allergischem Asthma, welches mit Asthmatherapien gemäß GINA, Schritt 2, 3 oder 4 kontrolliert wurde, mit oder ohne ganzjährige Rhinitis. Insgesamt ähnelte das Sicherheitsprofil von ORYLMYTE bei Patienten mit Hausstaubmilben-induziertem allergischem Asthma dem von Patienten mit Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis.
Neben den in der Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen wurden die folgenden Reaktionen auf ORYLMYTE 300 IR gemeldet:
Häufig: intranasale Parästhesie.

Nach der Markteinführung
Nach der Markteinführung wurden Fälle systemischer allergischer Reaktionen, einschließlich schwerwiegender anaphylaktischer Reaktionen, berichtet, die als Klasseneffekt betrachtet werden.

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

Patienten erhielten Dosen von bis zu 1000 IR bis zu 28 Tage, und eine Überdosierung von mindestens 600 IR wurde über einen Zeitraum von bis zu 324 Tagen berichtet. Bei diesen Patienten trat kein unerwartetes Sicherheitsrisiko auf. Bei asthmatischen Patienten wurden Dosen von bis zu 2000 IR untersucht, ohne dass neue Sicherheitsbedenken beobachtet wurden.
Im Falle einer Überdosierung sollten die Nebenwirkungen symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergen-Extrakte, Hausstaubmilben; ATC-Code: V01AA03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
ORYLMYTE ist ein Allergenprodukt zur Immuntherapie. Bei der Allergen-Immuntherapie werden allergischen Personen wiederholt Allergene mit dem Ziel verabreicht, die Immunantwort bei anschließender Exposition gegenüber dem natürlichen Allergen anhaltend zu verändern.
Die pharmakodynamische Wirkung einer Allergen-Immuntherapie zielt auf das Immunsystem, wobei der genaue Mechanismus der klinischen Wirkung noch nicht völlig geklärt ist. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Immunantwort auf die Allergen-Immuntherapie durch eine Induktion des allergenspezifischen IgG_4 charakterisiert ist, das mit IgE um die Bindung an Allergene konkurriert und dadurch die Aktivierung von Immunzellen reduziert. Für die Behandlung mit ORYLMYTE wurde gezeigt, dass eine systemische Antikörperantwort gegen Hausstaubmilbenallergene induziert wird, wobei die Zahl der spezifischen IgE-Antikörper früh und vorübergehend ansteigt und dann allmählich wieder abfällt, während die Zahl der spezifischen IgG_4 ansteigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
ORYLMYTE bekämpft die Ursache der Hausstaubmilben-induzierten allergischen Atemwegserkrankung, und ein klinischer Effekt während der Behandlung wurde nachgewiesen. Der zugrundeliegende Schutz durch ORYLMYTE führt zu einer besseren Kontrolle der Erkrankung und zu einer erhöhten Lebensqualität, nachgewiesen durch die Linderung der Symptome sowie einen reduzierten Bedarf an anderen Medikamenten (orale Antihistaminika oder intranasale Kortikosteroide).
Da für Behandlungszeiten von mehr als 12 Monaten keine Daten vorliegen, können keine Aussagen bezüglich der langfristigen Wirksamkeit und krankheitsmodifizierenden Wirkung gemacht werden.
Die Wirksamkeit von ORYLMYTE wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Feldstudien nachgewiesen. In diesen Studien wurden insgesamt 2116 Patienten mit Hausstaubmilben-induzierter Rhinitis randomisiert.

Studie SL75.14
Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis wurden in eine internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie eingeschlossen und ca. 12 Monate mit Placebo oder 300 IR Hausstaubmilben-Sublingualtabletten behandelt.
Insgesamt wurden 1607 Teilnehmer randomisiert. Ca. 38 % der Patienten hatten beim Einschluss ein begleitendes mildes kontrolliertes Asthma, und 46 % waren auch auf andere Allergene sensibilisiert.
Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche kombinierte Gesamtscore, der in den letzten 4 Behandlungswochen ermittelt wurde.

SL75.14	ORYLMYTE 300 IR LS Mittel	Placebo LS Mittel	Absoluter Unterschied zu Placebo	Relativer* Unterschied zu Placebo	p-Wert**
Primärer Endpunkt (modifiziertes FAS)	**N = 586**	**N = 676**			
Kombinierter Gesamtscore[1] (Bereich: 0 – 15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9 %	< 0,0001
Wichtige sekundäre Endpunkte					
Modifiziertes FAS	**N = 586**	**N = 676**			
Kombinierter Symptom- und Medikationsscore[2] (Bereich: 0 – 6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0 %	< 0,0001
Rhinitis-Gesamtsymptomscore[3] (Bereich: 0 – 12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8 %	< 0,0001
Rhinokonjunktivitis-Gesamtsymptomscore[4] (Bereich: 0 – 18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1 %	0,0002
Bedarfsmedikationsscore (Bereich: 0 – 3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7 %	0,0004
$PSCD_{2\text{-}0}$[5]	**Mittel/*Median*** 31,82/*4,35*	**Mittel/*Median*** 25,44/*0,00*	-	-	0,0082
FAS	**N = 711**	**N = 765**			
	n LS Mittel	**n LS Mittel**			
Fragebogen zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis Gesamtscore[6] (Bereich: 0 – 6)	625 1,42	678 1,62	-0,19	-12,0 %	0,0004
Globale Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung durch den Patienten[7]	Anzahl der Patienten mit Symptomverbesserung (%)				
	529 (80,8 %)	522 (72,4 %)	-	-	0,0003

FAS: Full Analysis Set (vollständiges Analyseset); LS Mittel: Least Squares Mittel (KQ-Mittelwert); Modifiziertes FAS: Patienten im FAS, die eine Bewertung für die entsprechende Variable während des Hauptauswertungszeitraums hatten; N: Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten mit Daten für die Analyse

*Relativer Unterschied: Absoluter Unterschied / Placebo

**p-Wert ANCOVA mit absoluten Werten für alle Scores, Wilcoxon-Rangsummentest für $PSCD_{2\text{-}0}$ und Chi-Quadrat-Test für die globale Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung

[1] Der kombinierte Gesamtscore (Total Combined Score) ist die Summe aus Symptomscore (die Summe der Scores für Niesen, laufende Nase, juckende Nase und verstopfte Nase) und Bedarfsmedikationsscore.

[2] Beim kombinierten Symptom- und Medikationsscore (Combined Symptom and Medication Score) sind Symptom- und Bedarfsmedikationsscore gleich gewichtet.

[3] Der Rhinitis-Gesamtsymptomscore (Rhinitis Total Symptom Score) ist die Summe der vier Rhinitis-Symptomscores.

[4] Der Rhinokonjunktivitis-Gesamtsymptomscore (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score) ist die Summe der sechs einzelnen Rhinokonjunktivitis-Symptomscores.

[5] $PSCD_{2\text{-}0}$ (Proportion of Symptom Controlled $Days_{2\text{-}0}$): Prozentualer Anteil der Tage mit einem Symptomscore von maximal 2 und ohne Bedarfsmedikation.

[6] Der Fragebogen zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), der 7 Domänen umfasst, wurde am Ende der Behandlungsperiode ausgewertet.

[7] Die globale Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung durch den Patienten erfolgte am Ende der Behandlungsperiode anhand einer 15-Punkte-Likert-Skala.

Die Differenz von -0,26 im vordefinierten sekundären Endpunkt ACSMS (0-6) (Average Combined Symptom and Medication Score, Kombinierter Symptom- und Medikationsscore, veröffentlicht von der europäischen Gesellschaft EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)) zeigt einen Effekt der Hausstaubmilben-Tablette im Vergleich zu Placebo um eine Schweregrad-Klasse bei einem Symptom während des gesamten Jahres, in der modifizierten FAS-Populationsgruppe. Darüber hinaus wurde ein sehr ähnlicher Effekt in einer Post-hoc-Analyse unter Verwendung eines ausgewogenen ATCRS (0-24) (Average Total Combined Rhinitis Score, ausgewogener Score) nachgewiesen (LS-Mittelwert: -1,07 [-1,35; -0,79] in der modifizierten FAS-Populationsgruppe).

Studie VO57.07

Erwachsene mit Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie in drei Gruppen randomisiert und erhielten ein Jahr lang einmal täglich entweder eine 500 IR Hausstaubmilben-Sublingualtablette, eine 300 IR Tablette oder Placebo und wurden im darauffolgenden Jahr nachbeobachtet. 509 Teilnehmer wurden randomisiert, und 427 wurden im immuntherapiefreien Jahr nachbeobachtet. Ca. 30 % der Patienten hatten zu Studienbeginn Asthma und 52 % waren auch auf andere Allergene sensibilisiert. Primärer Endpunkt war der durchschnittliche adjustierte Symptomscore in den letzten 3 Monaten von Jahr 1.

VO57.07	**ORYLMYTE 300 IR** **LS Mittel**	**Placebo** **LS Mittel**	**Absoluter Unterschied zu Placebo**	**Relativer* Unterschied zu Placebo**	**p-Wert****
Primärer Endpunkt (modifiziertes FAS_{J1})	**N = 141**	**N = 153**			
Adjustierter Symptomscore[1] (Bereich: 0 – 12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9 %	0,0150
Wichtige sekundäre Endpunkte					
Modifiziertes FAS_{J1}	**N = 141**	**N = 153**			
Rhinitis-Gesamtsymptomscore[2] (Bereich: 0 – 12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5 %	0,0067
Bedarfsmedikationsscore (Bereich: 0 – 3)	0,33	0,32	0,01	1,8 %	0,9241
$PSCD_{2\text{-}0}$[3]	**Mittel/*Median*** 51,49/*57,78*	**Mittel/*Median*** 41,83/*38,04*	-	-	0,0140
FAS_{J1}	**N = 153**	**N = 163**			
	n LS Mittel	**n LS Mittel**			
Fragebogen zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis Gesamtscore[4] (Bereich: 0 – 6)	135 1,05	144 1,37	-0,31	-23,0 %	0,0040
Globale Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung durch den Patienten[5]	Anzahl der Patienten mit Symptomverbesserung (%)				
	120 (80,5 %)	96 (59,6 %)	-	-	0,0001

FAS_{J1}: Full Analysis Set (vollständiges Analyseset) Jahr 1; LS Mittel: Least Squares Mittel (KQ-Mittelwert); Modifiziertes FAS_{J1}: Patienten im FAS_{J1}, die eine Bewertung für die jeweilige Variable während des Hauptauswertungszeitraums in Jahr 1 hatten; N: Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten mit Daten für die Analyse

*Relativer Unterschied: Absoluter Unterschied / Placebo

**p-Wert ANCOVA mit absoluten Werten für alle Scores, Wilcoxon-Rangsummentest für $PSCD_{2\text{-}0}$ und Cochran-Mantel-Haenszel-Test für die globale Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung

[1] Der adjustierte Symptomscore (Adjusted Symptom Score) passt den Symptomscore (die Summe der Scores für Niesen, laufende Nase, juckende Nase und verstopfte Nase) an die Anwendung von Bedarfsmedikation an (d. h. Antihistaminika und Kortikosteroide).

[2] Der Rhinitis-Gesamtsymptomscore (Rhinitis Total Symptom Score) ist die Summe der vier Rhinitis-Symptomscores.

[3] $PSCD_{2\text{-}0}$ (Proportion of Symptom Controlled $Days_{2\text{-}0}$): Prozentanteil der Tage mit einem Symptomscore von maximal 2 und ohne Bedarfsmedikation.

[4] Der Fragebogen zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), der 7 Domänen umfasst, wurde am Ende der Behandlungsperiode beurteilt.

[5] Die globale Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung durch den Patienten erfolgte am Ende der Behandlungsperiode anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala.

Nach einem Jahr Behandlung hielt der Effekt von ORYLMYTE bei Erwachsenen ein Jahr nach Behandlungsende noch an.

Kinder und Jugendliche

In die Studien SL75.14, 1207D1731 und 1501D1732 wurden 341, 181 bzw. 156 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren eingeschlossen. Von diesen waren 312 (300 IR: 155, Placebo: 157) Jugendliche in Studie SL75.14, 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, Placebo: 59) in Studie 1207D1731 und 154 (300 IR: 75, Placebo: 79) in Studie 1501D1732 auswertbar für die Bestimmung der Wirksamkeit. Obwohl diese Studien nicht dafür ausgelegt waren, die Wirksamkeit in den Altersuntergruppen nachzuweisen, fiel der Behandlungseffekt bei Jugendlichen wie in der Gesamtpopulation konsistent zugunsten der 300 IR Dosis aus, mit einem relativen Unterschied zu Placebo im kombinierten Gesamtscore von -15,5 % in der Studie SL75.14 und einem relativen Unterschied zu Placebo im adjustierten Symptomscore von -26,9 % bzw. -13,6 % in den Studien 1207D1731 und 1501D1732.

In einer anderen doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Studie, V064.08, wurde 471 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 – 17 Jahren ORYLMYTE in einer Dosis von bis zu 300 IR (n = 241) oder Placebo (n = 230) verabreicht. Es wurde kein signifikanter Behandlungseffekt für ORYLMYTE im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die Patienten in beiden Gruppen berichteten nur über wenige Symptome während und nach der Behandlung, und die Studie wurde gemäß der Empfehlung des Data and Safety Monitoring Board wegen mangelnder Erfolgsaussichten vorzeitig beendet.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für ORYLMYTE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern unter 5 Jahren mit Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis gewährt.

Die im pädiatrischen Prüfkonzept geplante klinische Studie V064.08 mit Kindern und Jugendlichen (5 – 12 Jahre) wurde durchgeführt. Die Europäische Arzneimittelagentur hat die Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Prüfkonzept bestätigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakologische Wirkung der Wirkstoffe der Hausstaubmilben-Tablette steht nicht mit Allergenkonzentrationen im Blut in Zusammenhang. Allergene sind große Moleküle, die die Biomembran durch passive Diffusion kaum durchdringen können und daher wird angenommen, dass die systemische Resorption von Hausstaubmilbenextrakten sehr gering ist oder vernachlässigt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Tier- oder Humanstudien zur Untersuchung des pharmakokinetischen Profils von ORYLMYTE durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten aus konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Gentoxizität und lokaler Verträglichkeit lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es liegen keine ausreichenden Daten für Schlussfolgerungen hinsichtlich der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Mannitol (E 421)
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus gerecktem Polyamid (OPA)/Aluminium/PVC mit Aluminiumfolie in einem Umkarton.

ORYLMYTE 100 IR & 300 IR
Packung mit 3 Sublingualtabletten 100 IR und 28 Sublingualtabletten 300 IR

ORYLMYTE 300 IR
Packung mit 30 Sublingualtabletten 90 Sublingualtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
D-66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

ORYLMYTE 100 IR & 300 IR
PEI.H.12149.01.1

ORYLMYTE 300 IR
PEI.H.12149.02.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

ORYLMYTE 100 IR & 300 IR
Datum der Erteilung der Zulassung: 25.07.2022

ORYLMYTE 300 IR
Datum der Erteilung der Zulassung: 02.08.2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

[1] zzt. nicht im Sortiment der kohlpharma