

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORALAIR 100 IR & 300 IR tabletten voor sublinguaal gebruik

ORALAIR 300 IR tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Allergeenextract van graspollen van: kropaar (*Dactylis glomerata* L.), gewoon reukgras (*Anthoxanthum odoratum* L.), Engels raaigras (*Lolium perenne* L.), veldbeemdgras (*Poa pratensis* L.) en Timotheegras (*Phleum pratense* L.).....100 IR* of 300 IR* per tablet voor sublinguaal gebruik.

* IR (reactiviteitsindex): De eenheid IR drukt de activiteit van een allergeenextract uit. Het allergeenextract bevat 100 IR/ml wanneer het bij een huidpriktest met een Stallerpoint®, een cirkeldiameter van 7 mm (geometrisch gemiddelde) induceert bij 30 patiënten die gesensibiliseerd zijn voor dit allergeen. De cutane reactiviteit van deze patiënten wordt gelijktijdig aangetoond door een positieve huidpriktest op ofwel 9% codeïnefosfaat of 10 mg/ml histaminedihydrochloride. De IR-eenheid van Stallergenes is niet vergelijkbaar met de eenheden van andere allergeenfabrikanten.

Hulpstof met bekend effect:

Een 100 IR tablet voor sublinguaal gebruik bevat 83,1 - 83,6 mg lactosemonohydraat.

Een 300 IR tablet voor sublinguaal gebruik bevat 81,7 - 83,2 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

De tabletten van 100 IR zijn licht gespikkeld wit tot beige met "100" gegraveerd aan beide kanten.

De tabletten van 300 IR zijn licht gespikkeld wit tot beige met "300" gegraveerd aan beide kanten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ORALAIR is geïndiceerd voor de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis met of zonder conjunctivitis bij volwassenen, adolescenten en kinderen (ouder dan 5 jaar) met klinisch relevante symptomen, bevestigd door middel van een positieve cutane test en/of een positieve titer van specifiek IgE voor een van de graspollen uit de homologe groep van Pooideae-gras¹.

¹ Homologe groep van Pooideae-gras (gematigd): *Phleum pratense* (timateegras), *Anthoxanthum odoratum* (gewoon reukgras), *Avena sativa* (haver), *Dactylis glomerata* (kropaar), *Festuca* spp. (zwenkgras), *Holcus lanatus* (gestreepte witbol), *Hordeum vulgare* (gerst), *Lolium perenne* (Engels raaigras), *Poa pratensis* (veldbeemdgras), *Secale cereale* (rogge), *Triticum aestivum* (gewone tarwe).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met ORALAIR dient uitsluitend te worden voorgeschreven en gestart door artsen met voldoende training en ervaring in de behandeling van allergische ziekten. Als ORALAIR wordt voorgeschreven aan kinderen, dient de arts overeenkomstige training en ervaring in de behandeling van kinderen te hebben.

De eerste tablet ORALAIR dient te worden ingenomen onder medisch toezicht en de patiënt dient gedurende 30 minuten te worden gecontroleerd.

Dosering

De behandeling bestaat uit een startfase (waaronder een 3-daagse oplopende dosering) en een onderhoudsfase.

Startbehandeling

De dosis ORALAIR dient over een periode van drie dagen te worden verhoogd tot de onderhoudsdosis, volgens het hieronder weergegeven schema:

| | |
|-------|--|
| Dag 1 | 1 tablet van 100 IR |
| Dag 2 | 2 tabletten van 100 IR, tegelijkertijd ingenomen |
| Dag 3 | 1 tablet van 300 IR |

De periode met oplopende dosering kan worden verlengd wanneer de arts dit, op basis van de toestand van de patiënt, nodig vindt.

Onderhoudsbehandeling

De dosis voor volwassenen, adolescenten en kinderen is dagelijks 300 IR.

De onderhoudsbehandeling dient te worden vervolgd met één ORALAIR 300 IR tablet voor sublinguaal gebruik per dag tot het einde van het pollenseizoen.

De behandeling moet ongeveer 4 maanden voor het verwachte begin van het pollenseizoen worden gestart en moet tot het einde van het pollenseizoen worden voortgezet.

Duur van de behandeling

Internationale behandelingsrichtlijnen noemen een behandelingsperiode van minimaal 3 jaar met allergeen-immunotherapie (AIT) om langdurige werkzaamheid na stopzetting van de behandeling te realiseren.

Indien geen relevante verbetering optreedt van de symptomen tijdens het eerste pollenseizoen, bestaat geen indicatie voor voortzetting van de behandeling.

In het algemeen geldt dat wanneer de behandeling minder dan 7 dagen wordt onderbroken, deze kan worden voortgezet. Als de onderbreking langer duurt dan 7 dagen wordt aangeraden de behandeling onder medisch toezicht te vervolgen.

Speciale patiëntenpopulaties

Klinische ervaring met immunotherapie met ORALAIR bij patiënten ouder dan 65 jaar ontbreekt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ORALAIR bij kinderen jonger dan 5 jaar zijn niet vastgesteld. Gegevens over behandeling met ORALAIR bij kinderen langer dan één graspollenseizoen zijn niet beschikbaar.

De dosering voor adolescenten en kinderen vanaf 5 jaar is hetzelfde als voor volwassenen.

Wijze van toediening

Tabletten dienen onder de tong te worden gehouden totdat ze volledig zijn opgelost (tenminste 1 minuut) en dan worden doorgeslikt.

Aangeraden wordt de tabletten overdag in te nemen, in een lege mond. Voedsel en drinken mogen de volgende 5 minuten niet worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- Ernstige ongecontroleerde of instabiele astma ($FEV_1 < 80\%$ van de voorspelde waarde) of ernstige exacerbatie van astma in de voorgaande 3 maanden;
- Patiënten met actieve of slecht onder controle gebrachte auto-immuunziekte, immuundefecten, immuundeficiënties, immunosuppressie of maligne neoplastische ziekten met huidige ziekte-relevantie;
- Ernstige orale ontstekingen (zoals orale lichen planus, orale ulceraties of orale mycose);
- Het instellen van een behandeling met allergeen-immunotherapie tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige allergische reacties

Zoals bij elke allergeen-immunotherapie kunnen ernstige allergische reacties optreden, waaronder ernstige laryngofaryngeale aandoening of systemische allergische reacties (d.w.z. acute ontwikkeling van een ziekte gekenmerkt door klachten van de huid, de slijmvliezen of beide, ademhalingsproblemen, persistente gastro-intestinale symptomen of verlaagde bloeddruk en/of geassocieerde symptomen). Informeer patiënten over de bijbehorende tekenen en symptomen en laat hen onmiddellijk medische hulp zoeken en beëindig de behandeling, indien deze optreden. De behandeling dient alleen te worden hervat op aanwijzing van een arts.

Eerdere systemische allergische reactie op allergeen-immunotherapie

Het instellen van ORALAIR bij patiënten die eerder een systemische allergische reactie hebben gehad op een eerdere allergeen-immunotherapie dient zorgvuldig te worden overwogen. Er dienen maatregelen beschikbaar te zijn om potentiële reacties te behandelen.

Astma

Astma is een bekende risicofactor voor ernstige systemische allergische reacties. De astmastatus dient zorgvuldig te worden geëvalueerd voordat de therapie wordt gestart (zie rubriek 4.3).

Patiënten met geassocieerd astma dienen tijdens het instellen en tijdens de gehele duur van de behandeling met ORALAIR te worden gecontroleerd. Het wordt niet aangeraden om na het instellen van de behandeling met ORALAIR abrupt te stoppen met de controlemedicatie voor astma.

Patiënten met gelijktijdig astma dienen te worden geïnformeerd over de noodzaak om onmiddellijk medische hulp in te roepen als hun astma plotseling verslechtert.

Bij patiënten met astma die een acute luchtweginfectie hebben, moet het instellen van de ORALAIR-behandeling worden uitgesteld tot de infectie is verdwenen.

Cardiovasculaire ziekten

Patiënten met cardiovasculaire ziekte kunnen een verhoogd risico hebben in geval van systemische allergische reacties. Dit dient te worden overwogen voordat ORALAIR wordt ingesteld.

Bèta-adrenerge blokkers

Patiënten die bètablokkers gebruiken, kunnen mogelijk niet reageren op de gebruikelijke doses adrenaline ter behandeling van ernstige systemische reacties, waaronder anafylaxie. Bètablokkers antagoneert specifiek de cardiostimulerende en bronchodilaterende effecten van adrenaline.

MAOI's, tricyclische antidepressiva en COMT-remmers

Allergeen-immunotherapie bij patiënten die worden behandeld met monoamineoxidaseremmers (MAOI's), tricyclische antidepressiva of remmers van catechol-O-methyltransferase (COMT) dient zorgvuldig te worden overwogen, omdat deze behandelingen het effect van adrenaline kunnen versterken.

Lichte tot matige lokale allergische reacties

De behandeling bestaat uit blootstelling aan allergenen waarvoor de patiënt allergisch is. Daarom zijn lichte of matige lokale allergische reacties in het orofaryngeale gebied (bijv. orale pruritus, irritatie van de keel, oorpruritus) te verwachten. Als een patiënt significante reacties op de toedieningsplaats krijgt, kan symptomatische behandeling (bijv. antihistaminica) worden overwogen.

Orale laesies

Bij chirurgische ingrepen in de mond, waaronder het verwijderen van tanden/kiezen, dient het instellen van ORALAIR te worden uitgesteld en de bestaande behandeling te worden onderbroken totdat de mondholte volledig is genezen.

Eosinofiele oesofagitis

Eosinofiele oesofagitis geassocieerd met ORALAIR is gemeld. Indien tijdens de behandeling met Oralair ernstige of aanhoudende gastro-oesofageale symptomen zoals dysfagie of borstkaspijn optreden, dient de Oralair behandeling onderbroken te worden en dient een arts geconsulteerd te worden. Behandeling mag alleen hervat worden op advies van de arts.

Auto-immuunziekten in remissie

Bij patiënten met auto-immuunziekte in remissie dient ORALAIR met voorzichtigheid te worden voorgeschreven.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

In klinische onderzoeken waarbij patiënten medicatie mochten gebruiken ter behandeling van allergische symptomen (antihistaminica, steroïden), werden geen interacties gemeld met ORALAIR.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke risico's van gelijktijdige immunotherapie met andere allergenen tijdens de behandeling met ORALAIR.

Gelijktijdige behandeling met symptomatische medicatie tegen allergieën of anti-IgE-medicatie, bijv. omalizumab, kan het tolerantieniveau van de patiënt voor immunotherapie verhogen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij stopzetting van dergelijke medicatie.

Klinische ervaring met betrekking tot vaccinatie tijdens de behandeling met ORALAIR ontbreekt. Vaccinatie kan worden gegeven zonder onderbreking van de behandeling met ORALAIR na medische beoordeling van de algemene conditie van de patiënt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van ORALAIR bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Behandeling met ORALAIR mag niet worden ingesteld tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3) vanwege het mogelijke risico op ernstige systemische allergische reacties (anafylactische reacties).

Als de patiënt tijdens de behandeling zwanger wordt, kan het gebruik van ORALAIR indien nodig worden voortgezet, maar onder nauwlettend toezicht.

Borstvoeding

Het is niet bekend of het allergeenextract van 5 graspollen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het starten met allergeen-specifieke immunotherapie te vermijden tijdens de borstvoeding.

Aangezien de systemische blootstelling aan de actieve stof van ORALAIR voor een vrouw die borstvoeding geeft verwaarloosbaar is, kan het gebruik van ORALAIR tijdens de borstvoeding worden overwogen. Het voordeel van de behandeling voor de vrouw en het voordeel van borstvoeding voor het kind dient daarbij te worden afgewogen.

Vruchtbaarheid

Gegevens over invloed op de vruchtbaarheid van de mens zijn niet beschikbaar.

Met de actieve stof van ORALAIR zijn geen vruchtbaarheidsstudies bij dieren uitgevoerd. Echter, histopathologische bestudering van de mannelijke en vrouwelijke reproductieorganen lieten geen afwijkingen zien na toxiciteitsstudies met herhaalde dosis met het allergeenextract van 5 grassen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ORALAIR heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens de behandeling met ORALAIR worden patiënten blootgesteld aan allergenen die reacties op de plaats van inname en/of systemische allergische symptomen kunnen veroorzaken.

Reacties op de plaats van inname (zoals bijvoorbeeld orale pruritus en keelirritatie) kunnen daarom verwacht worden tijdens de behandelperiode. Indien een patiënt een reactie op de plaats van inname ondervindt, kan symptomatische behandeling (bijv. met antihistaminica) worden overwogen.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In totaal zijn 1038 volwassenen en 154 kinderen met graspollen-geassocieerde allergische rhinoconjunctivitis behandeld met ORALAIR 300 IR eenmaal daags in placebo-gecontroleerde klinische studies. De ongewenste effecten die in een grotere frequentie zijn gemeld door deze patiënten dan door patiënten die placebo kregen zijn samengevat in de onderstaande tabel.

Het merendeel van de bijwerkingen die tot voortijdige terugtrekking uit de studie leidden, waren reacties op de plaats van inname. Deze waren mild of matig in ernst en waren niet-ernstig.

Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen per orgaansysteem en frequentie [zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zeldzaam ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Bijwerkingen die tijdens postmarketingtoezicht zijn gemeld, zijn weergegeven in de tabel hieronder met een frequentie van “niet bekend”.

| Orgaansysteemklasse / Frequentie / Bijwerkingen | | |
|--|-------------|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | |
| | Vaak | Nasofaryngitis, rhinitis |
| | Soms | Orale herpes, otitis |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | |
| | Soms | Lymfadenopathie |
| Immuunsysteemaandoeningen | | |
| | Soms | Overgevoeligheid, oraal-allergiesyndroom |
| | Niet bekend | Anafylactische reactie |
| Psychische stoornissen | | |
| | Soms | Depressie |
| Zenuwstelselaandoeningen | | |
| | Zeer vaak | Hoofdpijn |
| | Soms | Duizeligheid, dysgeusie, somnolentie |
| | Zelden | Angst |
| Oogaandoeningen | | |
| | Vaak | Conjunctivitis, oog pruritus, traanproductie verhoogd |
| | Soms | Oogoedeem, oculaire hyperemie, droog oog |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | |
| | Vaak | Oorpruritus |
| | Soms | Oorongemak |
| Bloedvataandoeningen | | |
| | Zelden | Overmatig blozen |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | |
| | Zeer vaak | Keelirritatie |
| | Vaak | Farynxoedeem, astma, dyspneu, hoesten, dysfonie, allergische rhinitis (neusverstopping, niezen, rhinorroe, neusongemak), bijholteverstopping |
| | Soms | Larynxoedeem, piepende ademhaling, keelbeklemming, hypo-esthesie van farynx |
| Maagdarmstelselaandoeningen | | |
| | Zeer vaak | Orale pruritus |
| | Vaak | Oedeem mond, tongoedeem, lipoeedeem, orofaryngeale blaarvorming, stomatitis, diarree, braken, abdominale pijn, dyspepsie, dysfagie, nausea, glossodynia, hypo-esthesie oraal, paresthesie van de mond, orofaryngeale pijn, orofaryngeaal ongemak, oraal ongemak, tong pruritus, lip pruritus, droge mond, droge keel |
| | Soms | Gehemelte oedeem, gastritis, gastro-oesofageale reflux, mondulceratie, oesofaguspijn, orale pijn, cheilitis, oprisping, gingivitis, glossitis, odynofagie, mondaandoening, speekselkliervergroting, speekselhypersecretie, tongaandoening |
| | Niet bekend | Eosinofiele oesofagitis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | |
| | Vaak | Urticaria, atopische dermatitis, pruritus |
| | Soms | Angio-oedeem, rash, acne |
| | Zelden | Gezichtsoedeem |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | |
| | Vaak | Borstongemak |

| | | |
|--|--------|--|
| | Soms | Brok in de keel gevoel, asthenie, influenza-achtige ziekte |
| Onderzoeken | Zelden | Eosinofielentelling verhoogd |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Soms | Excoriatie |

In vergelijking met bijwerkingen gemeld tijdens de eerste behandelperiode, werden minder typen en met een lagere frequentie bijwerkingen gemeld tijdens de tweede en derde behandelperiodes door volwassenen die werden behandeld met ORALAIR gedurende drie opeenvolgende graspollenseizoenen in een klinische studie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Patiënten worden tijdens behandeling met ORALAIR blootgesteld aan allergenen die reacties op de plaats van inname en/of systemische allergische symptomen kunnen veroorzaken.

Reacties op de plaats van inname (bijv. orale pruritus en keelirritatie) zijn daarom in de periode van de behandeling te verwachten. Als een patiënt een reactie op de plaats van inname krijgt, kan symptomatische behandeling (bijv. met antihistaminica) worden overwogen.

Zoals bij elke allergeen-immunotherapie kunnen allergische reacties optreden, waaronder ernstige laryngo-faryngeale reacties of anafylactische reacties (d.w.z. acute ontwikkeling van een ziekte gekenmerkt door klachten van de huid, de slijmvliezen, of beide, ademhalingsproblemen, persistente gastro-intestinale symptomen, of verlaagde bloeddruk en/of geassocieerde symptomen). Informeer patiënten over de bijbehorende signalen en symptomen en laat hen onmiddellijk medische hulp zoeken en beëindig de behandeling, indien deze voorkomen. De behandeling dient alleen te worden hervat op aanwijzing van een arts.

Pediatrische patiënten

Over het algemeen is het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat bij volwassenen. De volgende reacties genoemd in de samenvatting in tabelvorm werden door kinderen met een hogere incidentie gerapporteerd dan door volwassenen: hoesten, nasofaryngitis, mondoedeem (zeer vaak), orale-allergiesyndroom, cheilitis, glossitis, brok in de keel gevoel, oorongemak (vaak).

In aanvulling op de samenvatting in tabelvorm werden de volgende reacties door kinderen en jongeren die ORALAIR kregen gemeld: tonsillitis, bronchitis (vaak), borstkaspijn (soms).

Post-marketing

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd gedurende post-marketing onderzoek bij volwassenen, adolescenten en kinderen: exacerbatie van astma, systemische allergische reactie, eosinofiele oesofagitis.

De frequentie van deze reacties bij behandeling met ORALAIR is niet bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9. Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Indien doses hoger dan de aanbevolen dagelijkse dosis worden ingenomen, is het risico van bijwerkingen, zoals systemische bijwerkingen of ernstige lokale bijwerkingen, verhoogd. Indien ernstige symptomen optreden, zoals angio-oedeem, moeite met slikken, ademhalingsproblemen, veranderingen van de stem of een vol gevoel in de keel, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd.

In geval van overdosis dienen de bijwerkingen symptomatisch te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Allergeen extracten, graspollen, ATC-code: V01AA02

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

ORALAIR wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met specifieke IgE-gemedieerde allergiesymptomen van allergische rhinitis en/of conjunctivitis veroorzaakt door graspollen.

Het farmacodynamische effect richt zich op het immuunsysteem. Het doel is een immuunrespons op te wekken tegen het allergeen waarmee de patiënt wordt behandeld. Het volledige en exacte werkingsmechanisme dat zorgt voor het klinische effect van specifieke immunotherapie is niet volledig bekend. Behandeling met ORALAIR wekt een systemische competitieve antilichaamrespons op tegen graspollen en induceert een toename van specifiek IgG. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

VO34.04 studie:

Een Europese, multicenter, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is uitgevoerd. Aan de studie namen 628 volwassenen deel met seizoensgebonden allergische rhinitis en/of rhinoconjunctivitis veroorzaakt door graspollen, zoals bevestigd door cutane testen en/of een positieve titer van IgE specifiek voor graspollen.

De patiënten werden in vier groepen gerandomiseerd: placebo (n=156), ORALAIR 100 IR/dag (n=157), ORALAIR 300 IR/dag (n= 155) en ORALAIR 500 IR/dag (n=160).

Elke patiënt kreeg eenmaal daags een sublinguale dosis gedurende ongeveer 4 maanden vóór aanvang van het pollenseizoen, en zette dit gedurende één pollenseizoen voort. Analyse van de resultaten was gebaseerd op 569 beoordeelbare patiënten (placebo, n=148; ORALAIR 100 IR/dag, n=142; ORALAIR 300 IR/dag, n= 136; en ORALAIR 500 IR/dag, n=143). De werkzaamheid werd bepaald middels de rhinoconjunctivitis totale symptoomscore (RTSS - zie onderstaande gegevens) tijdens één pollenseizoen.

De resultaten van deze studie toonden een vergelijkbare werkzaamheid van 500 en 300 IR, met veiligheidsgegevens ten gunste van 300 IR, waardoor een dosering van 300 IR per dag wordt geadviseerd.

Analyse van de werkzaamheid van de 300 IR groep *versus* de placebogroep (aantal proefpersonen die in de Intent to Treat (ITT) populatie waren opgenomen was resp. 136 en 148) leverde de volgende resultaten op:

VO34.04 studie: werkzaamheidsresultaten (tijdens één pollenseizoen)

Primaire eindpunt

| VO34.04 studie | ORALAIR 300IR Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Placebo Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Absoluut gecorrigeerd verschil Gemiddelde [BI 95%] | Relatief gemiddeld verschil* % | p-waarde** |
|--|---|---|--|--------------------------------|------------|
| Rhinoconjunctivitis symptoomscore ^A | 3,58 (2,98) 2,91 | 4,93 (3,23) 4,62 | -1,39 [-2,09 ; -0,69] | 27,3% | 0,0001 |

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo

** p-waarde ANCOVA

^A Symptoomscore: gemiddelde dagelijkse totale rhinoconjunctivitis symptoomscore voor elke patiënt gedurende het graspollenseizoen. Rhinoconjunctivitis symptomen die zijn gemeten zijn niezen, loopneus, jeukende neus, verstopte neus, traanproductie verhoogd en oog pruritus (0-18 scorebereik, De hoogste waarde van 18 betekent permanent zeer ernstig niveau van alle zes symptomen).

Secundaire eindpunten

| VO34.04 studie | Allergeenextract 300IR Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Placebo Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Absoluut gecorrigeerd verschil Gemiddelde [BI 95%] | Relatief gemiddeld verschil* % | p-waarde** |
|--|--|---|--|--------------------------------|------------|
| Medicatiegebruik ^B | 19,7% (24,8) 10,6% | 27,9 % (29,3) 19,7% | - | - | - |
| Kwaliteit van leven score ^C | 1,08 (0,96) 0,89 | 1,37 (1,01) 1,20 | -0,25 [-0,47 ; -0,04] | 21,1% | =0,0199 |

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo

** p-waarde ANCOVA

^B Medicatiegebruik: Percentage dagen per patiënt waarop tenminste één geneesmiddel is ingenomen, p-waarde 0,0194 NS (Wilcoxon).

^C De kwaliteit van leven werd beoordeeld tijdens de piek van het pollenseizoen met behulp van de Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire RQLQ (0-7 scorebereik). Hoe hoger de score, des te slechter de kwaliteit van leven) .

Algemene evaluatie van de werkzaamheid van de behandeling toonde aan dat 119/136 patiënten (88%) van de patiënten in de ORALAIR 300 IR groep en 108/148 patiënten (73%) in de placebogroep een lichte tot matige of goede tot uitstekende verbetering merkte in vergelijking met hun herinnering aan het vorige pollenseizoen.

De ANCOVA resultaten van elk van de zes individuele gemiddelde symptoomscores van 0 tot 3 toonden een verschil aan ten gunste van de 300 IR tablet vergeleken met placebo voor niezen (-0,19), loopneus (-0,23), jeukende neus (-0,23), verstopte neus (-0,28), oog pruritus (-0,24) en traanproductie verhoogd (-0,21).

Het aandeel patiënten dat geen medicatie gebruikte was 35,3% in de 300 IR groep en 27,0% in de placebogroep (NS).

Post-hoc eindpunten (verricht na deblinding):

| VO34.04 studie | ORALAIR 300IR Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Placebo Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Absoluut gecorrigeerd verschil Gemiddelde [BI 95%] | Relatief gemiddeld verschil* % | p-waarde |
|---|--|---|--|---|-----------|
| Gemiddelde gecorrigeerde symptoomscore ^D | 4,17 (3,39) 3,57 | 5,88 (3,82) 5,26 | -1,84 [-2,66 ; -1,02] | 29,1% | <0,0001** |
| Gemiddelde medicatiescore ^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*** |

*Relatief gemiddelde verschil: Absoluut verschil / Placebo

** p-value ANCOVA/*** p-value Wilcoxon

^D Gemiddelde gecorrigeerde symptoomscore (AASS): Gemiddelde symptoomscores gecorrigeerd voor medicatiegebruik (voor elke patiënt, die dagelijks symptoomscores bijhoudt en die dagelijks medicatie gebruikt).

^E Gemiddelde medicatiescore: gemiddelde dagelijkse medicatiescore voor elke patiënt tijdens het graspollenseizoen. De gebruikte medicatie werd als volgt gescoord: geen medicatie = 0, antihistaminica (oraal en/of oculair) = 1, nasale corticosteroiden = 2 en orale corticosteroiden = 3.

^F Percentage van symptoomgecontroleerde dagen (PSCD₂₋₀): Percentage dagen met een symptoomscore niet hoger dan 2 en zonder gebruik van medicatie.

^G Aandeel van symptoom- en medicatievrije dagen (PSFD): Percentage dagen zonder symptomen en zonder inname van medicatie.

Eenenzestig patiënten (45%) in de 300 IR groep hadden meer dan 50% symptoomgecontroleerde dagen (met een symptoomscore niet hoger dan 2 en zonder gebruik van medicatie) gedurende het graspollenseizoen, *versus* 40 patiënten (27%) in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

VO52.06 studie

Een Europese, multicenter, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (VO52.06 studie) is uitgevoerd.

Aan de studie namen 278 patiënten deel in de leeftijd van 5 tot 17 jaar met seizoensgebonden allergische rhinitis en/of rhinoconjunctivitis veroorzaakt door graspollen, zoals bevestigd door cutane testen en een positieve titer van IgE specifiek voor graspollen.

De patiënten werden in 2 groepen gerandomiseerd: placebo (n=139) of ORALAIR 300 IR/dag (n=139). Elke patiënt kreeg eenmaal daags een sublinguale dosis gedurende ongeveer 4 maanden vóór aanvang van het pollenseizoen, en zette dit gedurende één pollenseizoen voort. Een oplopend doseringsschema werd gevolgd gedurende de eerste 3 dagen van de behandelingsfase, waarbij de dosis opgevoerd werd met 100 IR per dag van een startdosis van 100 IR naar de dagelijkse dosis van 300 IR. Analyse vond plaats op basis van de resultaten bij 266 beoordeelbare patiënten (placebo, n=135 en ORALAIR 300 IR, n=131). De werkzaamheid werd bepaald middels de rhinoconjunctivitis totale symptoomscore (RTSS - zie onderstaande gegevens) in één pollenseizoen.)

Analyse van de werkzaamheid van de 300 IR groep *versus* de placebogroep (het aantal proefpersonen dat in de Intent to Treat (ITT) populatie was opgenomen was resp. 131 en 135) leverde de volgende resultaten op:

VO52.06 studie: werkzaamheidsresultaten (tijdens één pollenseizoen):

Primaire eindpunt

| VO52.06 studie | ORALAIR 300IR Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Placebo Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Absoluut gecorrigeerd verschil Gemiddelde [BI 95%] | Relatief gemiddeld verschil* % | p-waarde** |
|--|---|---|--|--------------------------------|------------|
| Rhinoconjunctivitis symptoomscore ^A | 3,25 (2,86) 2,48 | 4,51 (2,93) 4,08 | -1,13 [-1,80 ; -0,46] | 28,0% | 0,001 |

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo

** p-waarde ANCOVA

^A Symptoomscore: gemiddelde dagelijkse totale rhinoconjunctivitis symptoomscore voor elke patiënt gedurende het graspollenseizoen. Rhinoconjunctivitis symptomen die zijn gemeten zijn niezen, loopneus, jeukende neus, verstopte neus, traanproductie verhoogd en oog pruritus (0-18 scorebereik, De hoogste waarde van 18 betekent permanent zeer ernstig niveau van alle zes symptomen).

Secundaire eindpunten

| VO52.06 studie | ORALAIR 300IR Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Placebo Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Absoluut gecorrigeerd verschil Gemiddelde [BI 95%] | Relatief gemiddeld verschil* % | p-waarde** |
|--|---|---|--|--------------------------------|------------|
| Gemiddelde medicatiescore ^B | 0,60 (0,61) 0,39 | 0,79 (0,65) 0,76 | -0,20 [-0,34 ; -0,06] | 24,1% | 0,0064 |
| Medicatiegebruik ^C | 35,4% (33,2) 26,8% | 46,5% (34,6) 49,0% | - | - | - |

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo

**p-waarde ANCOVA

^B Gemiddelde medicatiescore: gemiddelde dagelijkse medicatiescore voor elke patiënt tijdens het graspollenseizoen. De gebruikte medicatie werd als volgt gescoord: geen medicatie = 0, antihistaminica (oraal en/of oculair) = 1, nasale corticosteroiden = 2 en orale corticosteroiden = 3.

^C Medicatiegebruik: percentage dagen per patiënt waarbij tenminste één geneesmiddel is ingenomen, p-waarde 0,0146 NS (Wilcoxon).

Individuele symptoomscores: de ANCOVA-resultaten op elk van de zes individuele gemiddelde symptoomscores van 0 tot 3 toonden een verschil aan ten gunste van de 300 IR tablet in vergelijking met placebo voor loopneus (-0,16), verstopte neus (-0,26), oog pruritus (-0,33) en traanproductie verhoogd (-0,21).

Het aandeel patiënten dat geen medicatie gebruikte was 18,3% in de 300 IR groep en 14,8% in de placebogroep (NS).

Post-hoc eindpunten (verricht na deblinding):

| VO52.06 studie | ORALAIR 300IR Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Placebo Gemiddelde (SD) <i>Mediaan</i> | Absoluut gecorrigeerd verschil Gemiddelde [BI _{95%}] | Relatief gemiddeld verschil* % | p-waarde |
|---|---|---|---|-----------------------------------|-----------|
| Gemiddelde gecorrigeerde symptoomscore ^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*** |

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo

** p-waarde ANCOVA/*** p-waarde Wilcoxon

^D Gemiddelde gecorrigeerde symptoomscore (AASS): Gemiddelde symptoomscore gecorrigeerd voor medicatiegebruik (voor elke patiënt, die dagelijkse symptoomscores bijhoudt en die dagelijks medicatie gebruikt)

^E Percentage symptoomgecontroleerde dagen (PSCD₂₋₀): Percentage dagen met een symptoomscore niet hoger dan 2 en zonder gebruik van medicatie.

^F Aandeel symptoom- en medicatievrije dagen (PSFD): Percentage dagen zonder symptomen en zonder inname van medicatie.

Vierenveertig patiënten (34%) in de 300 IR groep hadden meer dan 50% symptoomgecontroleerde dagen (met een symptoomscore niet hoger dan 2 en zonder gebruik van medicatie) gedurende het graspollenseizoen, *versus* 26 patiënten (19%) in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De meeste allergenen in ORALAIR zijn een mengsel van eiwitten en glycoproteïnen. Er is geen directe biobeschikbaarheid van intacte allergenen in het bloed. Daarom zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij dieren of bij mensen om het farmacokinetisch profiel en het metabolisme van ORALAIR te onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij een enkele dosis, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, lokale tolerantie en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Juvenile toxiciteitsstudies in ratten, waarbij gedurende 10 weken een dagelijkse dosering van de hoogste dosis (300 maal de maximale humane therapeutische dosis) werd toegediend, ging gepaard met een significant verkorte APTT (Activated Partial Thromboplastin Time); dit was uitsluitend het geval bij mannen. Klinische tekenen noch histopathologische bevindingen werden echter waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Microkristallijne cellulose
- Natriumcroscarmellose
- Lactosemonohydraat
- Magnesiumstearaat
- Mannitol (E421)
- Silica, colloïdaal watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale temperatuurvoorschriften.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 IR en 300 IR

Eén kleine blisterverpakking met 3 tabletten voor sublinguaal gebruik van 100 IR en één blisterverpakking met 28 tabletten voor sublinguaal gebruik van 300 IR.

Elke blisterverpakking (alu/alu) bestaat uit een film (polyamide/aluminium/polyvinylchloride) aan de ene zijde en een hitteverzegelde folie (aluminium) gecoat met een vernis (vinyl) aan de andere zijde. De cellen van de blisterverpakking zijn genummerd.

Verpakkingsgrootte: 31 tabletten voor sublinguaal gebruik.

300 IR

Eén blisterverpakking met 30 tabletten voor sublinguaal gebruik van 300 IR.

De blisterverpakking (alu/alu) bestaat uit een film (polyamide/aluminium/polyvinylchloride) aan de ene zijde en een hitteverzegelde folie (aluminium) gecoat met een vernis (vinyl) aan de andere zijde.

Verpakkingsgrootten: 30 en 90 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

STALLERGENES

6, rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Frankrijk

Tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00

Fax 0033 (0) 1 55 59 21 68

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ORALAIR 100 IR & 300 IR: RVG 105376

ORALAIR 300 IR: RVG 105380

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2010

Datum van laatste verlenging: 23 juni 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 6 december 2023.