

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORALAIR 100 IR & 300 IR, keelealused tabletid

ORALAIR 300 IR, keelealused tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Heintaimede õietolmu allergeenide ekstrakt: harilik kerahein (*Dactylis glomerata* L.), lõhnav maarjahein (*Anthoxanthum odoratum* L.), karjamaa-raihein (*Lolium perenne* L.), aasnurmikas (*Poa pratensis* L.) ja põldtimut (*Phleum pratense* L.).....100 IR\* või 300 IR\* ühes keelealuses tablettis.

\* IR = reaktiivsuseindeks (*index of reactivity*): ühik IR on välja töötatud allergeeni ekstrakti allergeensuse mõõtmiseks. Allergeenide ekstrakt sisaldab 100 IR/ml, kui Stallerpointi kasutades tehtud naha torketestil tekib 7 mm diameetriga kubla selle allergeeni suhtes sensitiseerunud 30 patsiendil (geomeetriline keskmine). Nende patsientide naha reaktiivsust näitab samaaegselt positiivne naha torketest kas 9% kodeiinfosfaadi või 10 mg/ml histamiindivesinikkloriidiga. Firma Stallergenes ühik IR ei ole võrreldav teiste allergeenitootjate kasutatavate ühikutega.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 100 IR keelealune tablett sisaldab 83,1...83,6 mg laktoosmonohüdraati.

Üks 300 IR keelealune tablett sisaldab 81,7...83,2 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Keelealune tablett.

100 IR tabletid on kergelt tähnilised valged kuni beežid, mille mõlemale küljele on pressitud „100“.

300 IR tabletid on kergelt tähnilised valged kuni beežid, mille mõlemale küljele on pressitud „300“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Heintaimede õietolmust tingitud allergilise riniidi, konjunktiviidiga või ilma, ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (üle 5-aastased), kellel esinevad kliiniliselt olulised sümptomid, mis on kinnitatud positiivse nahatestiga ja/või spetsiifilise IgE positiivse tiitriga ühe *Pooideae* homologse rühma kõrreliste õietolmu suhtes<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> *Pooideae* (parasvõtme) kõrreliste homologne rühm: *Phleum pratense* (põldtimut), *Anthoxanthum odoratum* (lõhnav maarjahein), *Avena sativa* (kaer), *Dactylis glomerata* (harilik kerahein), *Festuca* spp. (aruhein), *Holcus lanatus* (vill-mesihein), *Hordeum vulgare* (harilik oder), *Lolium perenne* (karjamaa-raihein), *Poa pratensis* (aasnurmikas), *Secale cereale* (harilik rukis), *Triticum aestivum* (harilik nisu).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

ORALAIR-ravi võib määrata ja alustada ainult vastava väljaõppe ja allergiliste haiguste ravikogemusega arst. Laste ravimise korral peab arstil olema ka vastav väljaõpe ja kogemus laste ravimises.

ORALAIRi esimene tablett tuleb võtta meditsiinilise järelevalve all ning seejärel tuleb patsienti jälgida 30 minutit.

#### Annustamine

Ravi koosneb algfaasist (sealhulgas 3-päevane annuse suurendamine) ja säilitusfaasist.

#### *Ravi alustamine*

ORALAIRi annust tuleb säilitusannuseni jõudmiseks kolmepäevase perioodi vältel suurendada vastavalt järgnevale skeemile.

1. päev	üks 100 IR tablett
2. päev	kaks 100 IR tabletti korraga
3. päev	üks 300 IR tablett

Annuse suurendamise perioodi võib pikendada, kui arst seda vastavalt patsiendi seisundile vajalikuks peab.

#### *Säilitusravi*

Annus täiskasvanutele, noorukitele ja lastele on 300 IR ööpäevas.

Säilitusravi tuleb jätkata ühe ORALAIR 300 IR keelealuse tabletiga ööpäevas kuni õietolmuhooja lõpuni.

Ravi tuleb alustada ligikaudu 4 kuud enne õietolmuhooja oodatavat algust ja ravimit tuleb võtta kuni õietolmuhooja lõpuni.

#### Ravi kestus

Rahvusvahelised ravijuhised viitavad minimaalselt kolmeaastasele allergeenispetsiifilise immuunravi raviperioodile, et saavutada pikaajaline efektiivsus pärast ravi lõpetamist.

Kui esimese õietolmuhooja jooksul ei saavutata sümptomite paranemist, puudub näidustus ravi jätkamiseks.

Kui ravi katkestatakse vähem kui 7 päevaks, tuleb seda tavaliselt jätkata. Kui katkestusperiood on pikem kui 7 päeva, on soovitatav ravi jätkata meditsiinilise järelevalve all.

#### *Erirühmad*

Puudub kliiniline kogemus üle 65-aastaste patsientide immuunravis ORALAIRiga.

#### *Lapsed*

ORALAIRi ohutus ja efektiivsus alla 5-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Laste ORALAIR-ravi kohta puuduvad andmed rohkem kui ühe õietolmuhooja kohta.

Noorukitel ja 5-aastastel ning vanematel lastel kasutatakse täiskasvanute annust.

#### Manustamisviis

Tablette tuleb hoida keele all kuni täieliku lahustumiseni (vähemalt 1 minut) ja seejärel alla neelata.

Tablette soovitatakse võtta päevasel ajal, tühja suuga. 5 minuti jooksul pärast ravimi võtmist ei tohi süüa ega juua.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abivainete suhtes.

- Raske, ebapiisavalt ravitud või ebastabiilne astma ( $FEV_1 < 80\%$  eeldatavast väärtusest) või raske astma ägenemine viimase 3 kuu jooksul.
- Aktiivse või ebapiisavalt ravitud autoimmuunhaiguse, immuundefektide, immuunpuudulikkuste, immuunsupressiooni või käesoleval hetkel oluliste pahaloomuliste neoplastiliste haigustega patsiendid.
- Rasked suuõõne põletikud (nt suuõõne *lichen planus*, suuõõne haavandid või suuõõne seenhaigus).
- Allergeenispetsiifilise immuunravi alustamine raseduse ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Rasked allergilised reaktsioonid

Nagu igasuguse allergeenispetsiifilise immuunravi puhul, võivad tekkida rasked allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud raske larüngofarüngeaalne häire või süsteemsed allergilised reaktsioonid (s.t ägeda algusega haigus, mis haarab nahka, limaskestast või mõlemat, hingamisraskused, püsivad seedetrakti sümptomid või alanenud vererõhk ja/või sellega seotud sümptomid). Patsiente tuleb informeerida neist nähtudest ja sümptomitest ning soovitada nende ilmnemisel viivitamatult pöörduda arsti poole ja lõpetada ravi. Ravi tohib jätkata ainult arsti korraldusel.

##### Eelnev süsteemne allergiline reaktsioon allergeenispetsiifilisele immuunravile

ORALAIR-ravi alustamist tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel on varem esinenud süsteemne allergiline reaktsioon eelnevale allergeenispetsiifilisele immuunravile ning kättesaadavad peavad olema vahendid potentsiaalsete reaktsioonide ravimiseks.

##### Astma

Astma on raskete süsteemsete allergiliste reaktsioonide teadaolev riskifaktor. Enne ravi alustamist tuleb astma seisundit hoolikalt hinnata (vt lõik 4.3).

Kaasneva astmaga patsiente tuleb kontrollida ORALAIR-ravi alustamisel ja kogu ravi vältel. Astmaravimi manustamise järsk lõpetamine pärast ORALAIR-ravi alustamist ei ole soovitatav.

Kaasuva astmaga patsiente tuleb teavitada vajadusest otsida viivitamatult arstiabi, kui nende astma järsult halveneb.

Ägeda hingamisteede infektsiooniga astmahaigetel tuleb ravi alustamine ORALAIRiga edasi lükata, kuni infektsioon on taandunud.

##### Kardiovaskulaarsed haigused

Kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel võib olla suurenenud risk süsteemsete allergiliste reaktsioonide tekkeks. Seda tuleb arvesse võtta enne ORALAIR-ravi alustamist.

##### Beeta-adrenoblokaatorid

Patsiendid, kes kasutavad beeta-adrenoblokaatoreid, ei pruugi reageerida adrenaliini tavapärastele annustele, mida kasutatakse tõsiste süsteemsete reaktsioonide, sh anafülaksia raviks. Täpsemalt, beeta-adrenoblokaatorid toimivad antagonistlikult adrenaliini kardiostimuleerivale ja bronhodilatorivale toimele.

##### MAOI-d, tritsüklilised antidepressandid ja COMT inhibiitorid

Allergeenispetsiifilist immuunravi monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI-d), tritsükliliste antidepressantide või katehool-O-metüültransferaasi (*catechol-O-methyltransferase*, COMT) inhibiitoritega ravitavatel patsientidel tuleb hoolikalt kaaluda, kuna need ravimid võivad potentseerida adrenaliini toimet.

##### Kerged kuni mõõdukad paiksed allergilised reaktsioonid

Ravi hõlmab patsiendi eksponeerimist allergeenidele, mille vastu patsient allergiline on. Seetõttu võib eeldada kergeid või mõõdukaid paikseid allergilisi reaktsioone orofarüngeaalses piirkonnas (nt suuõõne kihelus, kurguärritus, kõrvade kihelus). Kui patsiendil esinevad märkimisväärsed manustamiskoha reaktsioonid, võib kaaluda sümptomaatilist ravi (nt antihistamiinid).

##### Suuõõne haavandid

Suuõõne operatsioonide, sealhulgas hamba ekstraktsiooni korral tuleb ORALAIR-ravi alustamine edasi lükata ja käimasolev ravi katkestada, kuni suuõõne täieliku paranemiseni.

#### Eosinofiilne ösofagiit

ORALAIR-ravi korral on teatatud eosinofiilse ösofagiidi juhtudest. Kui ravi ajal ORALAIRiga esinevad rasked või püsivad mao-söögitoru sümptomid, sh düsfaagia või valu rindkeres, tuleb ravi ORALAIRiga katkestada ning arst peab patsiendi seisundit hindama. Ravi tohib jätkata ainult arsti korraldusel.

#### Remissioonis autoimmuunhaigused

Remissioonifaasis autoimmuunhaigusega patsientidele tuleb ORALAIRi määrata ettevaatusega.

#### Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

ORALAIRi kliinilistes uuringutes, mille ajal võisid patsiendid võtta ravimeid allergiasümptomite raviks (antihistamiinid, steroidid), koostoimeid ei kirjeldatud.

Puuduvad andmed võimalike riskide kohta ORALAIR-raviga samaaegse immuunteraapia korral teiste allergeenidega.

Kaasuv ravi sümptomaatiliste allergiavastaste ravimite või IgE-vastaste ravimitega, nt omalizumabiga, võib suurendada patsiendi tolerantsust immuunravi suhtes. Seda tuleb arvesse võtta taoliste ravimitega ravi lõpetamisel.

Kliiniline kogemus vaktsineerimise ja samaaegse ORALAIR-raviga puudub. Patsienti võib vaktsineerida pärast patsiendi üldseisundi meditsiinilist hindamist ilma ORALAIR-ravi katkestamata.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Kliinilised andmed ORALAIRi kasutamise kohta rasedatel puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Tõsiste süsteemsete allergiliste reaktsioonide (anafülaktilised reaktsioonid) võimaliku ohu tõttu ei tohi ORALAIR-ravi alustada raseduse ajal (vt lõik 4.3). Kui rasedumine leiab aset ravi ajal, võib vajadusel ORALAIRi kasutamist jätkata, ent üksnes hoolika järelevalve all.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas 5 heintaimede allergeeni ekstrakt eritub rinnapiima.

Ettevaatusabinõuna on parem vältida imetamise ajal allergeenispetsiifilise immuunravi alustamist.

Kuna aga imetava naise süsteemne kokkupuude ORALAIRi toimeainega on tühine, võib kaaluda ORALAIRi kasutamist imetamise ajal, võttes arvesse ravist saadavat kasu naisele ja imetamise kasu lapsele.

#### Fertiilsus

Andmed toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad.

ORALAIRi toimeainega ei ole loomadel fertiilsuse uuringuid läbi viidud. Siiski ei ilmnenud meeste ja naiste reproduktiivorganite histopatoloogilisel uurimisel mingeid ebasoodsaid leide korduvtoksilisuse uuringutes 5 heintaimede allergeeni ekstraktiga.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ORALAIR ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### *Ohutusprofiili kokkuvõte*

ORALAIR-ravi ajal on patsiendid eksponeeritud allergeenidele, mis võivad põhjustada manustamiskoha reaktsioone ja/või süsteemseid allergilisi sümptomeid.

Seega võib raviperioodi jooksul oodata reaktsioone manustamiskohal (nt suuõõne kihelus ja kurguärritus).

Kui patsiendil tekib manustamiskoha reaktsioon, võib kaaluda sümptomaatilist ravi (nt antihistamiinid).

##### *Kõrvaltoimete loetelu tabelina*

Platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes said ravimit ORALAIR 300 IR üks kord ööpäevas kokku 1038 täiskasvanut ja 154 last, kellel oli heintaimede õietolmust tingitud allergiline rinokonjunktiviit. Patsientide teatatud kõrvaltoimed on kokku võetud alljärgnevas tabelis.

Enamik kõrvaltoimeid, mis põhjustas enneaegse uuringu katkestamise, oli kooskõlas manustamiskoha reaktsioonidega. Need olid kerge või keskmise raskusastmega ja ei olnud tõsised.

Tabelvormis kokkuvõtte ravimi kõrvaltoimetest organsüsteemi ja esinemissageduse järgi [väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ )]. Igas sageduskategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Turuletulekujärgse järelevalve käigus teatatud kõrvaltoimed on toodud allolevas tabelis sagedusega „teadmata“.

<b>Organsüsteemi klass / Esinemissagedus / Kõrvaltoimed</b>		
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		
	Sage	Nasofarüngiit, riniit
	Aeg-ajalt	Oraalne herpes, otiit
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		
	Aeg-ajalt	Lümfadenopaatia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		
	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus, oraalne allergia sündroom
	Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		
	Aeg-ajalt	Depressioon
<b>Närvisüsteemi häired</b>		
	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus, düsgeusia, somnolentsus
	Harv	Ärevus
<b>Silma kahjustused</b>		
	Sage	Konjunktiviit, silma kihelus, suurenenud pisaravool
	Aeg-ajalt	Silma turse, okulaarne hüperemia, kuivad silmad
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>		
	Sage	Kõrva kihelus
	Aeg-ajalt	Ebamugavustunne kõrvades
<b>Vaskulaarsed häired</b>		
	Harv	Nahaõhetus
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		
	Väga sage	Kurguärritus
	Sage	Farüngeaalne turse, astma, düspnoe, köha, düsfoonia, allergiline riniit (ninakinnisus, aevastamine, rinorröa, ebamugavustunne ninas), põskkoopa kinnisus
	Aeg-ajalt	Larüngeaalne turse, vilistav hingamine, pitsitus kurgus, farüngeaalne hüpesteesia

---

**Seedetrakti häired**

Väga sage	Suuõõne kihelus
Sage	Suu turse, keele turse, huulte turse, suu-neelu villid, stomatiit, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia, düsfaagia, iiveldus, glossodüünia, oraalne hüpesteesia, oraalne paresteesia, suu-neelu valu, suu-neelu ebamugavustunne, ebamugavustunne suus, keele kihelus, huulte kihelus, suukuivus, kurgukuivus
Aeg-ajalt	Suulae turse, gastriit, gastroösofageaalne refluks, suuõõne haavandid, ösofageaalne valu, valu suus, keiliit, röhitsemine, gingiviit, glossiit, odünofaagia, suu kahjustused, süljenäärmete suurenemine, sülje liigeritus, keele kahjustused
Teadmata	Eosinofiilne ösofagiit

**Naha ja nahaaluskoe kahjustused**

Sage	Urtikaaria, atoopiline dermatiit, kihelus
Aeg-ajalt	Angioödeem, lööve, akne
Harv	Näoturse

---

**Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid**

Sage	Ebamugavustunne rindkeres
Aeg-ajalt	Klombi tunne kurgus, asteenia, gripitaoline haigus

---

**Uuringud**

Harv	Suurenenud eosinofiilide arv
------	------------------------------

---

**Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused**

Aeg-ajalt	Marrastus
-----------	-----------

---

Võrreldes esimesel raviperioodil täheldatud kõrvaltoimetega teatasid täiskasvanud, keda raviti kliinilise uuringu käigus ORALAIRiga kolmel järjestikusel heintaimede öietolmuhooyal, kõrvaltoimete väiksemast tüüpide arvust ja madalamatest sagedustest.

***Valitud kõrvaltoimete kirjeldus***

Ravi ajal ORALAIRiga puutuvad patsiendid kokku allergeenidega, mis võivad põhjustada manustamiskoha reaktsioone ja/või süsteemseid allergianähtusid.

Seepärast võib ravi ajal oodata manustamiskoha reaktsioone (nt suu kihelus ja kurguärritus). Kui patsiendil tekib manustamiskoha reaktsioon, võib kaaluda sümptomaatilist ravi (nt antihistamiinid).

Nagu mis tahes allergeenispetsiifilise immuunravi korral, võivad tekkida allergilised reaktsioonid, sh rasked kõri-neelu reaktsioonid või anafülaktilised reaktsioonid (nt ägedad haigusnähud nahal, limaskestal või mõlemal korraga, hingamisteede kahjustus, püsivad seedetrakti haigusnähud või vererõhu alanemine ja/või sellega seotud haigusnähud). Teavitada patsiente vastavatest nähtudest ja sümptomitest ning paluda neil nähtude tekkides kohe arsti poole pöörduda ning ravi lõpetada. Ravi tohib jätkata üksnes arsti korraldusel.

**Lapsed**

Üldiselt on laste ohutusprofiil sarnane täiskasvanutega. Järgmistest tabelkokkuvõttes olevatest reaktsioonidest oli teatatud lastel täiskasvanutest suurema esinemissagedusega: kõha, nasofarüingiit, suuturse (väga sage), suu allergiline sündroom, keiliit, glossiit, klombi tunne kurgus, ebamugavustunne kõrvades (sage).

Lisaks tabelkokkuvõttele teatati ORALAIRi saanud laste ja noorukite puhul järgmistest kõrvaltoimetest: tonsilliit, bronhiit (sage), valu rindkeres (aeg-ajalt).

**Turuletulekujärgne kogemus**

Turuletulekujärgse järelevalve käigus teatati järgmistest kõrvaltoimetest täiskasvanutel, noorukitel ja lastel: astma ägenemine, süsteemne allergiline reaktsioon, eosinofiilne ösofagiit.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedus ORALAIR-raviga on teadmata.

**Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Kui võetakse suurem annus kui soovitatav ööpäevane annus, siis suureneb kõrvaltoimete risk (sealhulgas süsteemsed kõrvaltoimed või rasked paiksed kõrvaltoimed). Raskete sümptomite tekkimisel, näiteks angioödeem, neelamisraskus, hingamisraskus, hääle muutused või tuimustunne kurgupiirkonnas, tuleb viivitamata konsulteerida arstiga.

Üleannustamise korral tuleb kõrvaltoimeid ravida sümptomaatiliselt.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: allergeenide ekstraktid, heintaimede õietolm, ATC-kood: V01AA02

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

ORALAIRi kasutatakse heintaimede õietolmu vastaste spetsiifiliste IgE antikehade vahendatud allergia sümptomitega allergilise riniidiga (koos konjunktiviidiga või ilma) patsientide raviks.

Farmakodünaamilise toime sihtkoht on immuunsüsteem. Eesmärk on tekitada immuunvastus selle allergeeni vastu, millega patsienti ravitakse. Spetsiifilise immuunteraapia kliinilise toime täielikku ja täpset toimemehhanismi täielikult veel ei mõisteta ega ole seni kirjeldatud. On näidatud, et ORALAIR-ravi tekitab süsteemse konkureeriva antikehareaktsiooni heintaimede õietolmu vastu ja tekitab spetsiifiliste IgG antikehade hulga suurenemise. Nende tulemuste kliiniline olulisus ei ole välja selgitatud.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Uuring VO34.04

Viidi läbi mitut Euroopa riiki hõlmav mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseeboravimiga kontrollitud uuring. Uuring hõlmas heintaimede õietolmust tingitud sesoonse allergilise riniidi ja/või rinokonjunktiviidiga 628 täiskasvanut, kellel diagnoos oli kinnitatud positiivsete nahatestidega ja/või spetsiifiliste IgE positiivse tiitriga heintaimede õietolmu suhtes.

Patsiendid randomiseeriti nelja rühma: platseeboravim (n = 156), ORALAIR 100 IR ööpäevas (n = 157), ORALAIR 300 IR ööpäevas (n = 155) ja ORALAIR 500 IR ööpäevas (n = 160).

Igale patsiendile manustati ravimi annus keele alla üks kord ööpäevas ligikaudu nelja kuu jooksul enne õietolmuhooja algust ja jätkati ravimi manustamist ühe õietolmuhooja jooksul. Tulemuste analüüs põhines 569 hinnataval patsiendil (platseeboravim, n = 148; ORALAIR 100 IR, n = 142; ORALAIR 300 IR, n = 136; ORALAIR 500 IR, n = 143). Efektiivsus ühe õietolmuhooja jooksul määrati vastavalt rinokonjunktiviidi sümptomite koguskoorile (*Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS*) (üksikasjalik teave vt allpool).

Uuringu tulemused näitasid 500 IR ja 300 IR annuse võrreldavat efektiivsust, samas kui ohutusandmete kohaselt oli soodsam 300 IR annus, mille alusel määrati soovitatavaks annuseks 300 IR ööpäevas.

300 IR rühmas oli efektiivsus platseeboravimi rühmaga võrreldes järgmine (ravikavatsuslikku uuritavate rühma (*intent to treat, ITT*) kuulus vastavalt 136 ja 148 uuritavat):

VO34.04 uuring: efektiivsuse tulemused (ühe õietolmuhooja jooksul)

## Esmane tulemusnäitaja

VO34.04 uuring	ORALAIR 300 IR, keskmine (SD) <i>Mediaan</i>	Platseebo, keskmine (SD) <i>Mediaan</i>	Absoluutne kohandatud erinevus, keskmine [CI 95%]	Suhteline keskmine erinevus* %	p-väärtus**
Rinokonjunktiviidi sümptomite skoor <sup>A</sup>	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09; -0,69]	27,3%	0,0001

\* Suhteline keskmine erinevus: absoluutne erinevus/platseeboravim

\*\* p-väärtus ANCOVA analüüsi järgi

<sup>A</sup> Sümptomite skoor: iga patsiendi rinokonjunktiviidi sümptomite koguskoori keskmine igapäevane väärtus heintaimede õietolmuhooja jooksul. Rinokonjunktiviidi sümptomite hulka kuuluvad: aevastamine, rinorröa, nina sügelemine, ninakinnisus, vesised silmad ja silmade sügelemine (skoori vahemik 0...18; ülemine väärtus 18 näitab püsivat väga raskekujulist kõigi kuue sümptomi esinemist).

## Teised tulemusnäitajad

VO34.04 uuring	ORALAIR 300 IR, keskmine (SD) <i>Mediaan</i>	Platseebo, keskmine (SD) <i>Mediaan</i>	Absoluutne kohandatud erinevus, keskmine [CI 95%]	Suhteline keskmine erinevus* %	p-väärtus**
Hädaabiravimite kasutamine <sup>B</sup>	19,7% (24,8) 10,6%	27,9% (29,3) 19,7%	-	-	-
Elukvaliteedi skoor <sup>C</sup>	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47; -0,04]	21,1%	=0,0199

\* Suhteline keskmine erinevus: absoluutne erinevus/platseeboravim

\*\* p-väärtus ANCOVA analüüsi järgi

<sup>B</sup> Hädaabiravimite kasutamine: päevade osakaal protsentides, mil patsient võttis vähemalt üks kord hädaabiravimit; p-väärtus 0,0194 NS (Wilcoxon analüüsi järgi).

<sup>C</sup> Elukvaliteeti hinnati õietolmuhooja tipp-perioodil, kasutades rinokonjunktiviidi elukvaliteedi küsimustikku (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ) (skoori vahemik 0...7, ülemine skoor näitab halba elukvaliteeti).

Ravi efektiivsuse üldine hindamine patsiendi kaupa: 119/136 patsienti (88%) ORALAIR 300 IR rühmas ja 108/148 patsienti (73%) platseeboravimi rühmas märkasid vähest kuni keskmist või head kuni suurepärast paranemist võrreldes eelmise õietolmuhoojaga.

ANCOVA analüüsi tulemused iga individuaalse sümptomi keskmise skoori (vahemikus 0 kuni 3) kohta näitasid, et 300 IR tablett on platseeboravimiga võrreldes efektiivsem aevastamise (-0,19), rinorröa (-0,23), nina sügelemise (-0,23), ninakinnisuse (-0,28), silmade sügelemise (-0,24) ja vesiste silmade (-0,21) osas.

Patsientide osakaal, kes hädaabiravimeid ei kasutanud, oli 300 IR rühmas 35,3% ja platseeboravimi rühmas 27,0% (statistiliselt mitteoluline erinevus).



## Post-hoc lõppnäitajad (analüüs tehti pärast pimemenetluse lõppu)

VO34.04 uuring	ORALAIR 300 IR, keskmine (SD) <i>Mediaan</i>	Platseebo, keskmine (SD) <i>Mediaan</i>	Absoluutne kohandatud erinevus, keskmine [CI 95%]	Suhteline keskmine erinevus* %	p-väärtus
Keskmine kohandatud sümptomite skoor <sup>D</sup>	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66; -1,02]	29,1%	<0,0001**
Keskmine hädaabiravimite kasutamise skoor <sup>E</sup>	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29; -0,05]	35,0%	0,0047**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>F</sup>	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD <sup>G</sup>	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

\* Suhteline keskmine erinevus: absoluutne erinevus/platseeboravim

\*\* p-väärtus ANCOVA analüüsi järgi/\*\*\* p-väärtus Wilcoxon analüüsi järgi

<sup>D</sup> Keskmine kohandatud sümptomite skoor (AASS, *average adjusted symptom score*): keskmine sümptomite skoor, mis on kohandatud hädaabiravimite kasutamise suhtes (iga patsiendi jaoks, kasutades sümptomite igapäevaseid skoori ja hädaabiravimite igapäevast kasutamist).

<sup>E</sup> Keskmine hädaabiravimite kasutamise skoor: iga patsiendi keskmine igapäevane hädaabiravimite kasutamise skoor heina õietolmuhooja jooksul. Ravimite kasutamist hinnati järgmiselt: hädaabiravimeid ei kasutatud = 0, antihistamiinid (suukaudne ja/või silmasisene) = 1, ninasisesed kortikosteroidid = 2 ja suukaudsed kortikosteroidid = 3.

<sup>F</sup> Sümptomikontrolliga päevade protsentuaalne osakaal (PSCD<sub>2-0</sub>): päevade protsentuaalne osakaal, mil sümptomite skoor ei olnud suurem kui 2 ning mil ei kasutatud hädaabiravimeid.

<sup>G</sup> Sümptomiteta ja hädaabiravimite kasutamiseteta päevade protsentuaalne osakaal (PSFD): sümptomiteta ja hädaabiravimite kasutamiseteta päevade protsentuaalne osakaal.

61 patsiendil (45%) 300 IR rühmast oli heintaimede õietolmuhooja jooksul rohkem kui 50% sümptomite kontrolliga päevi (sümptomite skoor ei olnud suurem kui 2 ning hädaabiravimeid ei kasutatud) võrreldes 40 patsiendiga (27%) platseeboravimi rühmas.

### Lapsed

#### Uuring VO52.06

Korraldati mitut Euroopa riiki hõlmav mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseeboravimiga kontrollitud uuring (uuring VO52.06). Uuring hõlmas 278 heintaimede õietolmust tingitud sesoonse allergilise riniidi ja/või rinokonjunktiviidiga 5- kuni 17-aastast patsienti, kellel diagnoos oli kinnitatud positiiivsete nahatestidega ja spetsiifiliste IgE testiga heintaimede õietolmule.

Patsiendid randomiseeriti kahte rühma: platseeboravim (n = 139) või ORALAIR 300 IR ööpäevas (n = 139). Iga patsiendile manustati ravimi annus keele alla üks kord ööpäevas ligikaudu nelja kuu jooksul enne õietolmuhooja algust ja jätkati ravimi manustamist ühe õietolmuhooja jooksul. Esimese kolme ravipäeva jooksul kasutati annuse järk-järgulist suurendamist, kusjuures annust suurendati iga päev 100 IR võrra alates algannusest 100 IR kuni ööpäevase annuseni 300 IR. Tulemuste analüüs põhines 266 hinnataval patsiendil (platseeboravim, n = 135, ja ORALAIR 300 IR, n = 131). Efektiivsus määrati ühe õietolmuhooja jooksul vastavalt rinokonjunktiviidi sümptomite koguskoorile (*Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS*) (üksikasjalik teave vt allpool).

300 IR rühmas oli efektiivsus platseeboravimi rühmaga võrreldes järgmine (ravikavatsuslikku uuritavate rühma (*intent to treat, ITT*) kuulus vastavalt 131 ja 135 uuritavat):

VO52.06 uuring: efektiivsuse tulemused (ühe õietolmuhooja jooksul)

## Esmane lõppnäitaja

VO52.06 uuring	ORALAIR 300 IR, keskmine (SD)  <i>Mediaan</i>	Platseebo, keskmine (SD)  <i>Mediaan</i>	Absoluutne kohandatud erinevus, keskmine [CI 95%]	Suhteline keskmine erinevus* %	p-väärtus**
Rinokonjunktiviidi sümptomite skoor <sup>A</sup>	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80; -0,46]	28,0%	0,001

\* Suhteline keskmine erinevus: absoluutne erinevus/platseeboravim

\*\* p-väärtus ANCOVA analüüsi järgi

<sup>A</sup> Sümptomite skoor: iga patsiendi rinokonjunktiviidi sümptomite koguskoori keskmine igapäevane väärtus heintaimede õietolmuhooja jooksul. Rinokonjunktiviidi sümptomite hulka kuuluvad aevastamine, rinorröa, nina sügelemine, ninakinnisus, vesised silmad ja silmade sügelemine (skoori vahemik 0...18; ülemine väärtus 18 näitab püsivat väga raskekujulist kõigi kuue sümptomi esinemist).

## Teised lõppnäitajad

VO52.06 uuring	ORALAIR 300 IR, keskmine (SD)  <i>Mediaan</i>	Platseebo, keskmine (SD)  <i>Mediaan</i>	Absoluutne kohandatud erinevus, keskmine [CI 95%]	Suhteline keskmine erinevus* %	p-väärtus**
Keskmine hädaabiravimite kasutamise skoor <sup>B</sup>	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34; -0,06]	24,1%	0,0064
Hädaabiravimite kasutamine <sup>C</sup>	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

\* Suhteline keskmine erinevus: absoluutne erinevus/platseeboravim

\*\* p-väärtus ANCOVA analüüsi järgi

<sup>B</sup> Hädaabiravimite kasutamine: päevade osakaal protsentides, mil patsient võttis vähemalt üks kord hädaabiravimit; Ravimite kasutamist hinnati järgmiselt: hädaabiravimeid ei kasutatud = 0, antihistamiinid (suukaudne ja/või silmasisene) = 1, ninasisesed kortikosteroidid = 2 ja suukaudsed kortikosteroidid = 3.

<sup>C</sup> Hädaabiravimite kasutamine: päevade protsentuaalne osakaal, mil patsient võttis vähemalt ühte hädaabiravimit; p-väärtus 0,0146 (Wilcoxon analüüs).

Individaalsed sümptomite skoorid: ANCOVA analüüsi tulemused iga individuaalse sümptomi keskmise skoori (vahemikus 0 kuni 3) kohta näitasid, et 300 IR tablett on platseeboravimiga võrreldes efektiivsem rinorröa (-0,16), ninakinnisuse (-0,26), silmade sügelemise (-0,33) ja vesiste silmade (-0,21) osas.

Patsientide osakaal, kes hädaabiravimeid ei kasutanud, oli 300 IR rühmas 18,3% ja platseeboravimi rühmas 14,8% (statistiliselt mitteoluline erinevus).

## Post-hoc lõppnäitajad (analüüs tehti pärast pimemenetluse lõppu)

VO52.06 uuring	ORALAIR 300 IR, keskmine (SD)  <i>Mediaan</i>	Platseebo, keskmine (SD)  <i>Mediaan</i>	Absoluutne kohandatud erinevus, keskmine [CI 95%]	Suhteline keskmine erinevus* %	p-väärtus
Keskmine kohandatud sümptomite skoor <sup>D</sup>	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51; -0,78]	29,8%	0,0002**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>E</sup>	33,8% (30,0) 30,0	23,7% (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD <sup>F</sup>	19,2% (24,9) 5,2	10,5% (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

\* Suhteline keskmine erinevus: absoluutne erinevus/platseeboravim

\*\* p-väärtus ANCOVA analüüsi järgi/\*\* p-väärtus Wilcoxon analüüsi järgi

<sup>D</sup> Keskmine kohandatud sümptomite skoor (AASS, *average adjusted symptom score*): keskmine sümptomite skoor, mis on kohandatud hädaabiravimite kasutamise suhtes (iga patsiendi jaoks, kasutades sümptomite igapäevaseid skoori ja hädaabiravimite igapäevast kasutamist).

<sup>E</sup> Sümptomikontrolliga päevade protsentuaalne osakaal (PSCD<sub>2-0</sub>): päevade protsentuaalne osakaal, mil sümptomite skoor ei olnud suurem kui 2 ning mil ei kasutatud hädaabiravimeid.

<sup>F</sup> Sümptomiteta ja hädaabiravimite kasutamiseteta päevade protsentuaalne osakaal (PSFD): sümptomiteta ja hädaabiravimite kasutamiseteta päevade protsentuaalne osakaal.

44 patsiendil (34%) 300 IR rühmast oli heintaimede õietolmuhooja jooksul rohkem kui 50% sümptomite kontrolliga päevi (sümptomite skoor ei olnud suurem kui 2 ning hädaabiravimeid ei kasutatud) võrreldes 26 patsiendiga (19%) platseeboravimi rühmas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Enamik allergeene ORALAIRis on valkude ja glükoproteiinide segu. Puudub intaktsete allergeenide otsene biosaadavus verre. Seega ei ole ORALAIRi farmakokineetilise profiili ja metabolismi uurimiseks tehtud farmakokineetika uuringuid loomadel ega inimestel.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannuse toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, paikse taluvuse ja embrüofetaalse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel tehtud juveniilse toksilisuse uuringus, milles ravimit suurimas annuses (300 korda suurem maksimaalsest inimese terapeutilisest annusest) manustati 10 nädala jooksul, seostati ravimit oluliselt lühenenud APTT ajaga (aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg) ainult isasloomadel, kuid seejuures ei leitud kliinilisi ega histopatoloogilisi tunnuseid.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Laktoosmonohüdraat  
Magneesiumstearaat  
Mannitool (E421)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

#### 100 IR ja 300 IR

Üks väike blister kolme keelealuse tabletiga 100 IR ja üks blister 28 keelealuse tabletiga 300 IR.

Blister (al/al) koosneb ühel küljel olevast kattekihhist (polüamiid/alumiinium/polüvinüülkloriid) ja teisel küljel olevast (vinüül-) lakiga kaetud kuumusega kinnitatud fooliumist (alumiinium). Blistri pesad on nummerdatud.

Pakendi suurus: 31 keelealust tabletti.

### 300 IR

Üks blister 30 keelealuse tabletiga 300 IR.

Blister (alu/alu) koosneb ühel küljel olevast kattekihhist (polüamiid/alumiinium/polüvinüülkloriid) ja teisel küljel olevast (vinüül-) lakiga kaetud kuumusega kinnitatud fooliumist (alumiinium). Blistri pesad on nummerdatud.

Pakendi suurus: 30 ja 90 keelealust tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

STALLERGENES

6, rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

100 IR & 300 IR: 672810

300 IR: 672910

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2023