

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORALAIR 100 IR & 300 IR compresse sublinguali

ORALAIR 300 IR compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estratto allergenico di polline di graminacee da: mazzolina (*Dactylis glomerata* L.), paleo odoroso (*Anthoxanthum odoratum* L.), logliarello (*Lolium perenne* L.), erba dei prati (*Poa pratensis* L.) e codolina (*Phleum pratense* L.).....100 IR* o 300 IR* per compressa sublinguale.

IR (indice di reattività): l'unità IR è definita come misura dell'allergenicità di un estratto allergenico. L'estratto allergenico contiene 100 IR/ml quando, mediante prick-test cutaneo con Stallerpoint[®], induce un pomfo di 7 mm di diametro in 30 pazienti sensibilizzati a tale allergene (media geometrica). La reattività cutanea di questi pazienti è allo stesso tempo dimostrata da una risposta positiva al prick-test cutaneo con codeina fosfato 9% o con istamina dicloridrato 10 mg/ml. L'unità IR di Stallergenes non è paragonabile alle unità utilizzate da altri produttori di allergeni.

Eccipiente con effetto noto:

Una compressa sublinguale da 100 IR contiene 83,1 – 83,6 mg di lattosio monoidrato.

Una compressa sublinguale da 300 IR contiene 81,7 – 83,2 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere Paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

Le compresse da 100 IR sono leggermente screziate, di colore da bianco a beige, con inciso "100" su entrambi i lati.

Le compresse da 300 IR sono leggermente screziate, di colore da bianco a beige, con inciso "300" su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della rinite allergica dovuta a pollini di graminacee con o senza congiuntivite negli adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 5 anni con sintomatologia clinica di rilievo, diagnosticata dal test cutaneo positivo e/o dal titolo positivo delle IgE specifiche per uno dei pollini di graminacee appartenenti al gruppo omologo delle graminacee Pooideae¹.

¹ Gruppo omologo delle graminacee Pooideae (clima temperato): *Phleum pratense* (Codolina), *Anthoxanthum odoratum* (Paleo odoroso), *Avena sativa* (Avena), *Dactylis glomerata* (Mazzolina), *Festuca spp.* (Festuca), *Holcus lanatus* (Bambagiona), *Hordeum vulgare* (Orzo), *Lolium perenne* (Logliarello), *Poa pratensis* (Erba dei prati), *Secale cereale* (Segale), *Triticum aestivum* (Grano).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ORALAIR deve essere prescritto e avviato esclusivamente da un medico opportunamente addestrato ed esperto nel trattamento delle malattie allergiche. Per il trattamento dei pazienti pediatrici, il medico deve essere stato addestrato ed essere esperto anche nel trattamento dei bambini.

La prima compressa di ORALAIR deve essere assunta sotto la supervisione del medico e il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per 30 minuti.

Posologia

Il trattamento si compone di una fase iniziale (comprendente un aumento della dose della durata di 3 giorni) e di una fase di mantenimento.

Trattamento iniziale

La dose di ORALAIR deve essere incrementata in un periodo di tre giorni per raggiungere la dose di mantenimento, secondo il seguente schema:

Giorno 1	1 compressa da 100 IR
Giorno 2	2 compresse da 100 IR contemporaneamente
Giorno 3	1 compressa da 300 IR

Il periodo di incremento della dose può essere prolungato, quando considerato necessario dal medico in base alle condizioni del paziente.

Trattamento di mantenimento

La dose per gli adulti, gli adolescenti e i bambini è di 300 IR al giorno.

Il trattamento di mantenimento deve essere proseguito con una compressa sublinguale ORALAIR 300 IR al giorno fino al termine della stagione dei pollini.

Il trattamento deve essere iniziato circa 4 mesi prima dell'inizio previsto della stagione dei pollini e deve essere mantenuto fino alla fine della stagione dei pollini.

Durata del trattamento

Le linee guida internazionali sul trattamento fanno riferimento ad un periodo di minimo 3 anni per l'immunoterapia (AIT) con allergeni, per ottenere una efficacia a lungo termine dopo l'interruzione del trattamento.

In assenza di un miglioramento evidente della sintomatologia durante la prima stagione dei pollini, non vi è alcuna indicazione per la prosecuzione del trattamento.

In generale, in caso di interruzione del trattamento per un periodo inferiore a 7 giorni, il trattamento deve essere proseguito. In caso di interruzione per un periodo superiore a 7 giorni, si raccomanda di proseguire il trattamento sotto la supervisione del medico.

Popolazioni particolari

Non c'è esperienza clinica riguardo all'immunoterapia con ORALAIR nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Popolazione pediatrica

Non è stata dimostrata la sicurezza e l'efficacia di ORALAIR nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Non sono disponibili dati riguardo al trattamento con ORALAIR nei bambini, di durata superiore a una stagione dei pollini di graminacee. La posologia per adolescenti e bambini a partire dall'età di 5 anni è la stessa degli adulti.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere poste sotto la lingua fino a completa dissoluzione (almeno 1 minuto), e in seguito deglutite.

Si raccomanda di assumere le compresse di giorno, a bocca vuota. Non assumere cibo e bevande per i successivi 5 minuti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel Paragrafo 6.1;
- Asma grave, non controllata o instabile (FEV1 < 80 % del valore previsto) o grave esacerbazione dell'asma nei 3 mesi precedenti;
- Pazienti con malattia autoimmune attiva o scarsamente controllata, difetti del sistema immunitario, immunodeficienze, immunosoppressione o malattie neoplastiche maligne con rilevanza attuale della malattia.
- Infiammazioni orali gravi (come lichen planus orale, ulcere della mucosa orale o micosi orale)
- L'inizio del trattamento immunoterapico a base di allergeni è controindicato durante la gravidanza (vedere Paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni allergiche gravi

Come per qualsiasi immunoterapia con allergeni, possono manifestarsi reazioni allergiche gravi compresi disordini laringofaringei gravi o reazioni allergiche sistemiche (cioè comparsa acuta di malattia con il coinvolgimento della cute, della mucosa, o entrambe, compromissione respiratoria, sintomi gastroenterici persistenti, o riduzione della pressione sanguigna e/o sintomi associati).

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi associati e di rivolgersi immediatamente a un medico e interrompere la terapia qualora si verificano. Il trattamento deve essere ripreso solo su indicazione del medico.

Precedenti reazioni allergiche sistemiche all'immunoterapia con allergeni

L'inizio del trattamento con ORALAIR in pazienti che hanno sviluppato in precedenza reazioni allergiche sistemiche ad una precedente immunoterapia con allergeni deve essere considerato con attenzione e devono essere disponibili misure per trattare potenziali reazioni.

Asma

L'asma è un noto fattore di rischio per le reazioni allergiche sistemiche gravi. Lo stato di asma deve essere valutato attentamente prima di iniziare la terapia (vedere Paragrafo 4.3).

I pazienti con asma associata devono essere sottoposti a controllo all'inizio e durante tutta la durata del trattamento con ORALAIR. Si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento con i farmaci per il controllo dell'asma dopo l'inizio del trattamento con ORALAIR.

I pazienti con asma concomitante devono essere informati della necessità di richiedere immediata attenzione medica in caso di improvviso aggravamento dell'asma.

Nei pazienti con asma che presentano un'infezione respiratoria acuta, l'inizio del trattamento con ORALAIR deve essere posticipato fino a dopo la risoluzione dell'infezione.

Patologie cardiovascolari

I pazienti con patologie cardiovascolari possono essere maggiormente a rischio in caso di reazioni allergiche sistemiche. Questo rischio deve essere preso in considerazione prima di iniziare il trattamento con ORALAIR.

Beta-bloccanti adrenergici

I pazienti che assumono beta bloccanti possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina utilizzata per trattare reazioni sistemiche serie, compresa la reazione anafilattica. Nello specifico, i beta bloccanti adrenergici antagonizzano gli effetti di cardiostimolazione e di broncodilatazione della adrenalina.

Inibitori delle monoamminossidasi (I-MAO), antidepressivi triciclici e inibitori delle COMT

L'immunoterapia con allergeni in pazienti trattati con gli inibitori delle monoamminossidasi (I-MAO), antidepressivi triciclici o inibitori della catecol-o-metiltrasferasi (COMT) deve essere considerata con attenzione poiché questi trattamenti possono potenziare l'effetto dell'adrenalina.

Reazioni allergiche locali da lievi a moderate

Il trattamento consiste nell'esposizione agli allergeni a cui il paziente è allergico. Pertanto, sono prevedibili reazioni allergiche locali lievi o moderate nell'area orofaringea (ad es. prurito orale, irritazione della gola, prurito all'orecchio). Se il paziente manifesta reazioni significative nella sede di somministrazione, può essere valutato un trattamento sintomatico (ad es. antistaminici).

Lesioni orali

In caso di intervento chirurgico nel cavo orale, inclusa l'estrazione dentaria, l'inizio della terapia con ORALAIR deve essere posticipato e il trattamento in corso deve essere interrotto fino alla completa guarigione del cavo orale.

Esofagite eosinofila

E' stata segnalata l'esofagite eosinofila in associazione con ORALAIR. Durante il trattamento con ORALAIR, se si verificano sintomi gastro-esofagei gravi o persistenti compresa la disfagia o il dolore al torace, ORALAIR deve essere interrotto e il paziente deve essere valutato dal proprio medico. Il trattamento deve essere ripreso solo su istruzione del medico.

Malattie autoimmuni in remissione

Nei pazienti con malattia autoimmune in remissione, ORALAIR deve essere prescritto con cautela.

Lattosio

Per la presenza di lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Non sono state riportate interazioni negli studi clinici condotti con ORALAIR nei quali i pazienti potevano assumere medicinali per il trattamento della sintomatologia allergica (antistaminici, steroidi).

Non sono disponibili dati sui possibili rischi di un'immunoterapia concomitante con altri allergeni durante il trattamento con ORALAIR.

La terapia concomitante con medicinali sintomatici contro le allergie o medicinali anti-IgE ad es. omalizumab possono aumentare il livello di tolleranza del paziente all'immunoterapia. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si sospendono tali medicinali.

Non vi è esperienza clinica riguardo a vaccinazione e contemporaneo trattamento con ORALAIR. La vaccinazione può essere effettuata senza interrompere il trattamento con ORALAIR dopo che il medico ha valutato le condizioni generali del paziente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di ORALAIR in donne gravide.

Gli studi condotti su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva (vedi Paragrafo 5.3).

Il trattamento con ORALAIR non deve essere iniziato durante la gravidanza (vedere Paragrafo 4.3) a causa del rischio potenziale di gravi reazioni allergiche sistemiche (reazioni anafilattiche).

Se si instaura una gravidanza durante il trattamento, l'uso di ORALAIR può proseguire, se necessario, ma sotto stretta supervisione.

Allattamento

Non è noto se l'estratto allergenico del polline di 5 graminacee viene escreto nel latte.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare di iniziare l'immunoterapia con allergeni durante l'allattamento.

Tuttavia, poiché l'esposizione sistemica della donna che allatta al principio attivo di ORALAIR è trascurabile, può essere considerato l'uso di ORALAIR durante l'allattamento, tenendo in considerazione il beneficio della terapia per la donna e il beneficio dell'allattamento materno per il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'essere umano.

Non sono stati condotti studi di fertilità negli animali con il principio attivo di ORALAIR. Tuttavia, l'esame istopatologico degli organi riproduttivi di maschi e femmine non ha rilevato risultati negativi negli studi di tossicità con dosi ripetute utilizzando l'estratto allergenico del polline di 5 graminacee.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ORALAIR non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con ORALAIR, i pazienti sono esposti ad allergeni che possono causare reazioni nel sito di somministrazione e/o sintomi allergici sistemici.

Pertanto, durante il periodo di terapia sono prevedibili reazioni nel sito di somministrazione (prurito orale e irritazione alla gola).

Se un paziente manifesta una reazione nel sito di somministrazione, può essere preso in considerazione un trattamento sintomatico (ad es. con antistaminici).

Lista tabulare delle reazioni avverse

Durante gli studi clinici, un totale di 1038 adulti e 154 pazienti pediatrici con rinocongiuntivite allergica da pollini di graminacee sono stati trattati con ORALAIR 300IR una volta al giorno in studi clinici controllati con placebo. Gli effetti indesiderati riportati in questi pazienti sono riassunti nella tabella sottostante.

La maggior parte delle reazioni avverse che hanno condotto a un prematuro ritiro dallo studio erano coerenti con le reazioni nel sito di somministrazione. Queste erano di grado da lieve a moderato ed erano non gravi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse al farmaco classificate in base al sistema corporeo e la frequenza [Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]. Per ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse al medicinale riportate durante la sorveglianza post-commercializzazione sono presentate nella tabella seguente con una frequenza "non nota".

Sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse al farmaco
Infezioni e infestazioni	<i>Comune</i>	Nasofaringite, rinite
	<i>Non comune</i>	Herpes orale, otite
Disturbi del sistema sanguigno e linfatico	<i>Non comune</i>	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune</i>	Ipersensibilità, sindrome orale allergica
	<i>Non nota</i>	Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune</i>	Depressione
Disturbi del sistema nervoso	<i>Molto comune</i>	Cefalea
	<i>Non comune</i>	Capogiri, disgeusia, sonnolenza,
	<i>Raro</i>	Ansia
Disturbi dell'occhio	<i>Comune</i>	Congiuntivite, Prurito oculare, aumento della lacrimazione
	<i>Non comune</i>	Edema oculare, iperemia oculare, secchezza oculare
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	<i>Comune</i>	Prurito alle orecchie
	<i>Non comune</i>	Fastidio alle orecchie
Disturbi vascolari	<i>Raro</i>	Vampate di calore
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	<i>Molto comune</i>	Irritazione della gola
	<i>Comune</i>	Edema faringeo, asma, dispnea, tosse, disfonia, rinite allergica (congestione nasale, starnuti, rinorrea, fastidio nasale), congestione dei seni paranasali
	<i>Non comune</i>	Edema della laringe, sibili, costrizione della gola, ipoestesia della faringe
Disturbi gastroenterici	<i>Molto comune</i>	Prurito orale
	<i>Comune</i>	Edema della bocca, edema della lingua, edema delle labbra, vesciche orofaringee, stomatite, diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia,

	<i>Non comune</i> <i>Non nota</i>	disfagia, nausea, glossodinia, ipoestesia orale, parestesia orale, dolore orofaringeo, fastidio orofaringeo, fastidio orale, prurito alla lingua, prurito alle labbra, bocca secca, gola secca. Edema del palato, gastrite, reflusso gastroesofageo, ulcerazione in bocca, dolore esofageo, dolore orale, cheilite, eruttazione, gengivite, glossite, odinofagia, disturbi alla bocca ingrossamento delle ghiandole salivari, ipersecrezione salivare, fastidio alla lingua Esofagite eosinofila
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune</i> <i>Non comune</i> <i>Raro</i>	Orticaria, dermatite atopica, prurito Angioedema, rash, acne Edema facciale
Disturbi generali e condizioni relative al sito di somministrazione	<i>Comune</i> <i>Non comune</i>	Fastidio al torace Sensazione di corpo estraneo in gola, astenia, sintomi influenzali
Esami diagnostici	<i>Raro</i>	Aumento della conta degli eosinofili
Ferite, avvelenamento complicanze procedurali	<i>Non comune</i>	Escoriazione

In confronto alle reazioni avverse riportate durante il primo periodo di trattamento, in uno studio clinico sono state riportate un numero inferiore di tipi di reazioni avverse e una minor frequenza durante il secondo e terzo periodo di trattamento da parte degli adulti che sono stati trattati con ORALAIR per tre stagioni polliniche di graminacee consecutive.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Durante il trattamento con ORALAIR, i pazienti sono esposti ad allergeni che possono causare reazioni nel sito di somministrazione e/o sintomi allergici sistemici.

Pertanto, durante il periodo di terapia sono prevedibili reazioni nel sito di somministrazione (prurito orale e irritazione alla gola). Se un paziente manifesta una reazione nel sito di somministrazione, può essere preso in considerazione un trattamento sintomatico (ad es. con antistaminici).

Come per qualsiasi immunoterapia con allergeni, possono manifestarsi reazioni allergiche compresi gravi disturbi laringofaringei o reazioni anafilattiche (ad esempio esordio acuto di sintomi con il coinvolgimento della cute, del tessuto mucosale, o di entrambi, compromissione respiratoria, sintomi gastrointestinali persistenti, o riduzione della pressione sanguigna e/o sintomi associati). Informare i pazienti dei segni e dei sintomi associati e, se dovessero presentarsi, invitarli a richiedere immediate cure mediche e ad interrompere la terapia. Il trattamento deve essere ripreso solo su consiglio del medico.

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica è simile a quello degli adulti. Le seguenti reazioni elencate nella tabella riassuntiva sono state segnalate con una più alta incidenza nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti: tosse, naso faringite, edema della bocca (molto comune), sindrome orale allergica, cheilite, glossite, sensazione di corpo estraneo in gola, fastidio alle orecchie (comune).

Oltre al riassunto nella tabella, le seguenti reazioni sono state riportate in bambini e adolescenti che hanno ricevuto ORALAIR: tonsillite, bronchite (comune), dolore al torace (non comune).

Post-commercializzazione

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante la sorveglianza post-marketing in adulti, adolescenti e bambini: esacerbazione dell'asma, reazione allergica sistemica, esofagite eosinofila. Non è nota la frequenza di queste reazioni al trattamento con ORALAIR.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Se vengono assunte dosi più elevate della dose giornaliera raccomandata, aumenta il rischio di effetti indesiderati, compresi gli effetti indesiderati sistemici e le reazioni avverse locali gravi. In presenza di sintomi gravi come angioedema, difficoltà a deglutire, difficoltà a respirare, alterazioni della voce o sensazione di corpo estraneo in gola deve essere immediatamente consultato un medico.

In caso di sovradosaggio, gli effetti avversi devono essere trattati in maniera sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: estratto allergenico, pollini di graminacee
Codice ATC: V01AA02

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

ORALAIR è utilizzato per il trattamento dei pazienti con sintomatologia allergica di rinite allergica con o senza congiuntivite dovuta a pollini di graminacee mediata da IgE specifiche.

Il sistema immunitario è il bersaglio dell'effetto farmacodinamico. L'obiettivo è indurre una risposta immunitaria nei confronti dell'allergene con il quale il paziente viene trattato. Il meccanismo d'azione completo e preciso alla base degli effetti clinici dell'immunoterapia specifica non è interamente compreso e documentato. È stato mostrato che il trattamento con ORALAIR induce una risposta anticorpale sistemica competitiva nei confronti delle graminacee e un aumento delle IgG specifiche. La rilevanza clinica di questi dati non è ancora stata determinata.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio VO34.04

È stato condotto uno studio europeo multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.

Nello studio sono stati inclusi 628 adulti con rinite e/o rinocongiuntivite allergica stagionale dovuta a pollini di graminacee, confermata da test cutanei e/o da un titolo positivo delle IgE specifiche per i pollini di graminacee.

I pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi: placebo (n=156), ORALAIR 100 IR/die (n=157), ORALAIR 300 IR/die (n= 155) e ORALAIR 500 IR/die (n=160).

Ogni paziente ha ricevuto una dose sublinguale una volta al giorno per circa 4 mesi prima che iniziasse la stagione dei pollini e quindi per tutta la durata di una stagione dei pollini. L'analisi dei risultati si è basata su 569 pazienti valutabili (placebo, n=148; ORALAIR 100 IR, n=142; ORALAIR 300 IR, n=136; ORALAIR 500 IR, n=143). L'efficacia è stata determinata in base al punteggio totale dei sintomi della rinocongiuntivite RTSS (per i dettagli, vedere di seguito) durante quella stagione dei pollini.

I risultati di questo studio hanno mostrato un'efficacia comparabile con 500 e 300 IR, con dati di sicurezza a favore di 300 IR, da cui consegue una dose raccomandata di 300 IR al giorno.

I risultati di efficacia del gruppo 300 IR rispetto al gruppo del placebo (il numero di soggetti inclusi nella popolazione *Intent to Treat* (ITT) è stato, rispettivamente, 136 e 148) sono stati i seguenti:

Studio VO34.04 risultati di efficacia (durante una stagione dei pollini)

Endpoint primario

Studio VO34.04	ORALAIR 300IR Media (DS) <i>Mediana</i>	Placebo Media (DS) <i>Mediana</i>	Diff. assoluta corretta Media [IC 95%]	Diff. Media relativa* %	valore p**
Punteggio assegnato ai sintomi della rinocongiuntivite ^A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09 ; -0,69]	27,3%	0,0001

*Differenza media relativa: differenza assoluta / placebo

** valore p ANCOVA

^A Punteggio assegnato ai sintomi: punteggi medi giornalieri totali assegnati ai sintomi della rinocongiuntivite per ciascun paziente durante la stagione dei pollini di graminacee. I sintomi della rinocongiuntivite hanno compreso starnuti, rinorrea, prurito nasale, congestione nasale, lacrimazione e prurito oculare (punteggio compreso tra 0 e 18, il valore massimo di 18 indica un livello costantemente molto grave per tutti i sei sintomi).

Endpoint secondari

Studio VO34.04	ORALAIR 300IR Media (DS) <i>Mediana</i>	Placebo Media (DS) <i>Mediana</i>	Diff. assoluta corretta Media [IC 95%]	Diff. Media relativa* %	valore p**
Uso di un medicinale al bisogno ^B	19,7% (24,8) 10,6%	27,9 % (29,3) 19,7%	-	-	-
Qualità di vita ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,041) 1,20	-0,25 [-0,47 ; -0,04]	21,1%	=0,0199

*Differenza media relativa: differenza assoluta / placebo

** valore p ANCOVA

^B Uso di un medicinale al bisogno: percentuale di giorni per paziente con assunzione di almeno un medicinale al bisogno, valore p 0,0194 NS (Wilcoxon).

^C La qualità di vita è stata determinata in occasione del picco della stagione dei pollini tramite il questionario sulla qualità di vita nella rinocongiuntivite (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ) (punteggio compreso tra 0 e 7, un punteggio più alto indica una qualità di vita peggiore).

Valutazione complessiva dell'efficacia del trattamento da parte del paziente: 119/136 pazienti (88%) del gruppo ORALAIR 300IR e 108/148 pazienti (73%) del gruppo placebo hanno notato un miglioramento da lieve a moderato o da buono a eccellente in confronto alla stagione dei pollini precedente.

I risultati ANCOVA relativi a ciascuno dei sei punteggi dei sintomi individuali medi compresi tra 0 e 3 hanno evidenziato una differenza a favore della compressa 300 IR in confronto al placebo per starnuti (-0,19), rinorrea (-0,23), prurito nasale (-0,23), congestione nasale (-0,28), prurito oculare (-0,24) e lacrimazione (-0,21).

La percentuale di pazienti che non hanno dovuto ricorrere al medicinale al bisogno è stata del 35,3% nel gruppo 300 IR e del 27,0% nel gruppo placebo (NS).

Endpoint *post-hoc* (determinati dopo decodifica):

Studio VO34.04	ORALAIR 300IR Media (DS) <i>Mediana</i>	Placebo Media (DS) <i>Mediana</i>	Diff. assoluta corretta Media [IC 95%]	Diff. Media relativa* %	valore p
Punteggio medio corretto assegnato ai sintomi ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66 ; -1,02]	29,1%	<0,0001**
Punteggio medio relativo al medicinale al bisogno ^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***

*Differenza media relativa: differenza assoluta / placebo

** valore p ANCOVA/*** valore p Wilcoxon

^D Punteggio medio corretto assegnato ai sintomi (*Average Adjusted Symptom Score*, AASS): punteggio medio assegnato ai sintomi corretto in base all'uso del medicinale al bisogno (per ciascun paziente, utilizzando i punteggi giornalieri assegnati ai sintomi e l'uso giornaliero del medicinale al bisogno).

^E Punteggio medio relativo al medicinale al bisogno: punteggio medio giornaliero relativo al medicinale al bisogno per ciascun paziente durante la stagione dei pollini di graminacee. Ai medicinali utilizzati sono stati assegnati i seguenti punteggi: nessun medicinale al bisogno = 0, antistaminici (orali e/o oculari) = 1, corticosteroidi nasali = 2 e corticosteroidi orali = 3.

^F Percentuale di giorni con sintomi sotto controllo (*Percentage of Symptom Controlled Days*, PSCD₂₋₀): percentuale di giorni con punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza medicinale al bisogno.

^G Percentuale di giorni senza sintomi e senza medicinale al bisogno (*Proportion of Symptom and rescue medication-Free days*, PSFD): percentuale di giorni senza sintomi e senza assunzione di un medicinale al bisogno.

Sessantuno pazienti (45%) del gruppo 300 IR hanno raggiunto una percentuale superiore al 50% di giorni con sintomi sotto controllo (con un punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza medicinale al bisogno) durante la stagione dei pollini di graminacee, *versus* 40 pazienti (27%) del gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

Studio VO52.06

È stato condotto uno studio europeo multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (studio VO52.06).

Nello studio sono stati inclusi 278 pazienti di età compresa tra 5 e 17 anni con rinite e/o rinocongiuntivite allergica stagionale dovuta a pollini di graminacee, confermata da test cutanei e da un titolo positivo delle IgE specifiche per i pollini di graminacee.

I pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi: placebo (n=139) oppure ORALAIR 300 IR/die (n= 139). Ogni paziente ha ricevuto una dose sublinguale una volta al giorno per circa 4 mesi prima che iniziasse la stagione dei pollini e quindi per tutta la durata della stagione dei pollini. Nei primi 3 giorni di trattamento è stato applicato uno schema di incremento della dose con aumenti di 100 IR al giorno, cominciando da una dose iniziale di 100 IR fino a una dose giornaliera di 300 IR. L'analisi dei risultati si è basata su 266 pazienti valutabili (placebo, n=135 e ORALAIR 300 IR, n=131). L'efficacia è stata determinata in base al punteggio totale dei sintomi della rinocongiuntivite (RTSS) (per i dettagli, vedere di seguito) durante quella stagione dei pollini.

I risultati di efficacia del gruppo 300 IR rispetto al gruppo del placebo (il numero di soggetti inclusi nella popolazione *Intent to Treat* (ITT) è stato, rispettivamente, 131 e 135) sono stati i seguenti:

Studio VO52.06: risultati di efficacia (durante una stagione dei pollini)

Endpoint primario

Studio VO52.06	ORALAIR 300IR Media (DS)	Placebo Media (DS)	Diff. assoluta corretta Media [IC 95%]	Diff. Media relativa* %	valore p**
	<i>Mediana</i>	<i>Mediana</i>			
Punteggio assegnato ai sintomi della rinocongiuntivite ^A	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80 ; -0,46]	28,0%	0,001

*Differenza media relativa: differenza assoluta / placebo

** valore p ANCOVA

^A Punteggio assegnato ai sintomi: punteggi medi giornalieri totali assegnati ai sintomi della rinocongiuntivite per ciascun paziente durante la stagione dei pollini di graminacee. I sintomi della rinocongiuntivite hanno compreso starnuti, rinorrea, prurito nasale, congestione nasale, lacrimazione e prurito oculare (punteggio compreso tra 0 e 18, il valore superiore di 18 indica un livello costantemente molto grave per tutti i sei sintomi).

Endpoint secondari

Studio VO52.06	ORALAIR 300IR Media (DS)	Placebo Media (DS)	Diff. assoluta corretta Media [IC 95%]	Diff. Media relativa* %	valore p**
	<i>Mediana</i>	<i>Mediana</i>			
Punteggio medio relativo al medicinale al bisogno ^B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34 ; -0,06]	24,1%	0,0064
Uso di un medicinale al bisogno ^C	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

*Differenza media relativa: differenza assoluta / placebo

** valore p ANCOVA

^B Punteggio medio relativo al medicinale al bisogno: punteggio medio giornaliero relativo al medicinale al bisogno per ciascun paziente durante la stagione dei pollini di graminacee. Ai medicinali utilizzati sono stati assegnati i seguenti punteggi: nessun medicinale al bisogno = 0, antistaminici (orali e/o oculari) = 1, corticosteroidi nasali = 2 e corticosteroidi orali = 3.

^C Uso di un medicinale al bisogno: percentuale di giorni per paziente con assunzione di almeno un medicinale al bisogno, valore p 0,0146 NS (Wilcoxon).

Punteggi singoli assegnati ai sintomi: i risultati ANCOVA relativi a ciascuno dei sei punteggi individuali medi dei sintomi compresi tra 0 e 3 hanno evidenziato una differenza a favore della compressa 300 IR in confronto al placebo per rinorrea (-0,16), congestione nasale (-0,26), prurito oculare (-0,33) e lacrimazione (-0,21).

La percentuale di pazienti che non hanno dovuto ricorrere al medicinale al bisogno è stata del 18,3% nel gruppo 300 IR e del 14,8% nel gruppo placebo (NS).

Endpoint *post-hoc* (determinati dopo decodifica):

Studio VO52.06	ORALAIR 300IR Media (DS)	Placebo Media (DS)	Diff. assoluta corretta Media [IC 95%]	Diff. Media relativa* %	valore p
	<i>Mediana</i>	<i>Mediana</i>			
Punteggio medio corretto assegnato ai sintomi ^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***
-------------------	---------------------	------------------------	---	---	-----------

*Differenza media relativa: differenza assoluta / placebo

** valore p ANCOVA/*** valore p Wilcoxon

D Punteggio medio corretto assegnato ai sintomi (Average Adjusted Symptom Score, AASS): punteggio medio assegnato ai sintomi corretto in base all'uso del medicinale al bisogno (per ciascun paziente, utilizzando i punteggi giornalieri assegnati ai sintomi e l'uso giornaliero del medicinale al bisogno).

E Percentuale di giorni con sintomi sotto controllo (Percentage of Symptom Controlled Days, PSCD2-0): percentuale di giorni con punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza medicinale al bisogno.

F Percentuale di giorni senza sintomi e senza medicinale al bisogno (Proportion of Symptom and rescue medication-Free days, PSFD): percentuale di giorni senza sintomi e senza assunzione di un medicinale al bisogno.

Quarantaquattro pazienti (34%) del gruppo 300 IR hanno raggiunto una percentuale superiore al 50% di giorni con sintomi sotto controllo (con un punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza medicinale al bisogno) durante la stagione dei pollini di graminacee, *versus* 26 pazienti (19%) del gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La maggior parte degli allergeni contenuti in ORALAIR è una miscela di proteine e glicoproteine. Non vi è una diretta biodisponibilità di allergeni integri nel sangue. Pertanto, non sono stati condotti studi di farmacocinetica nell'animale o nell'uomo per accertare il profilo farmacocinetico e il metabolismo di ORALAIR.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tollerabilità locale e sviluppo embriofetale.

In studi di tossicità giovanile nel ratto, la somministrazione giornaliera della dose massima (300 volte la dose massima terapeutica nell'uomo) per 10 settimane è stata associata a un APTT (tempo di tromboplastina parziale attivata) significativamente ridotto solo nei maschi, in assenza di segni clinici e referti istopatologici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Cellulosa microcristallina;
- Croscarmellosa sodica;
- Lattosio monoidrato;
- Magnesio stearato;
- Mannitolo (E421);
- Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

100IR e 300 IR

Un piccolo blister con 3 compresse sublinguali da 100 IR e un blister con 28 compresse sublinguali da 300 IR.

Ogni blister (alu/alu) è costituito da una pellicola (poliammide/alluminio/polivinil cloruro) su di un lato e da una pellicola termosaldada (alluminio) rivestita di vernice (vinile) sull'altro lato. Le celle del blister sono numerate.

Confezione: 31 compresse sublinguali.

300 IR

Un blister con 30 compresse sublinguali da 300 IR

Il blister (alu/alu) è costituito da una pellicola (poliammide/alluminio/polivinil cloruro) su di un lato e da una pellicola termosaldada (alluminio) rivestita di vernice (vinile) sull'altro lato. Le celle del blister sono numerate.

Confezioni: 30 e 90 compresse sublinguali.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STALLERGENES

6 rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Francia

Tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00

Fax 0033 (0) 155 59 21 68

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

100 IR & 300 IR compresse sublinguali - 31 compresse in blister PA/AL/PVC - AIC n. 039857014

300 IR compresse sublinguali - 30 compresse in blister PA/AL/PVC - AIC n. 039857026

300 IR compresse sublinguali - 90 compresse in blister PA/AL/PVC - AIC n. 039857038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Novembre 2010

Data del rinnovo più recente: 24 Ottobre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO