

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORYLMYTE 100 IR compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estratti allergenici standardizzati da acari della polvere domestica: *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* in parti uguali, 100 IR* per compressa sublinguale.

*IR (Indice di Reattività): L'unità IR esprime l'allergenicità di un estratto allergenico. Un estratto di allergene è titolato a 100 IR/ml quando, mediante skin prick-test utilizzando Stallerpoint® induce un pomfo di 7 mm di diametro (media geometrica) in 30 pazienti sensibilizzati a tale allergene. La reattività cutanea di questi pazienti è dimostrata simultaneamente da una risposta positiva allo skin prick test con codeina fosfato al 9% o istamina dicloridrato 10 mg/mL. L'unità IR di Stallergenes non è comparabile alle unità utilizzate da altri produttori di allergeni.

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna compressa sublinguale contiene 82,8 - 83,3 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

Le compresse sono di colore da bianco a beige, rotonde e biconvesse, con screziature marroni e con inciso "SAC" su un lato e "100" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ORYLMYTE è indicato in adolescenti (12-17 anni) e adulti per il trattamento di rinite o rinocongiuntivite allergica moderata o grave indotta da acari della polvere domestica diagnosticata mediante anamnesi clinica e un test positivo alla sensibilizzazione agli acari della polvere (skin prick test e/o dosaggio delle IgE specifiche).

Il dosaggio da 100 IR è indicato solo per il periodo di incremento della dose (vedere anche paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento iniziale

La dose di ORYLMYTE 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.

ORYLMYTE 100 IR è indicato solo per il periodo di incremento della dose e non per il mantenimento.

Trattamento di mantenimento

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

Durata del trattamento

Le linee guida internazionali fanno riferimento ad un periodo di trattamento con immunoterapia con allergeni di 3 anni per ottenere la modifica della malattia, ma sono disponibili solo dati di efficacia per 12 mesi di trattamento con ORYLMYTE negli adolescenti (12-17 anni) e negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Si deve considerare l'interruzione del trattamento se non viene osservato alcun miglioramento durante il primo anno di trattamento con ORYLMYTE.

Popolazione pediatrica

La posologia è la stessa per gli adolescenti (12-17 anni) e gli adulti. L'efficacia di ORYLMYTE nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stata stabilita. I dati disponibili sono descritti ai paragrafi 4.8 e 5.1.

Popolazione anziana

Non c'è esperienza clinica sull'immunoterapia con ORYLMYTE in adulti di età superiore a 65 anni. ORYLMYTE non destinato all'uso in adulti con età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

ORYLMYTE deve essere prescritto ai pazienti con una diagnosi documentata e iniziato da medici con esperienza nel trattamento delle malattie allergiche.

Il medico deve fornire al paziente informazioni adeguate sul trattamento come sui possibili effetti indesiderati.

La prima compressa di ORYLMYTE deve essere assunta sotto la supervisione del medico e il paziente deve essere monitorato per almeno 30 minuti.

ORYLMYTE deve essere somministrato durante il giorno, a bocca vuota.

ORYLMYTE deve essere posto e mantenuto sotto la lingua fino alla dissoluzione della compressa prima di deglutire. Non assumere cibo e bevande per i successivi 5 minuti.

Interruzione della terapia

Se il trattamento con ORYLMYTE viene interrotto per un periodo fino a 7 giorni, il trattamento può essere ripreso dal paziente. In caso di interruzione per un periodo superiore a 7 giorni, si raccomanda di contattare il medico prima di riprendere il trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Asma grave, non controllata o instabile (FEV1 < 80% del valore predetto) 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 sublinguale con allergeni, possono manifestarsi reazioni allergiche gravi, compresi disordini laringofaringei gravi o reazioni allergiche sistemiche.

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi delle reazioni allergiche gravi. In caso di reazioni allergiche gravi, i pazienti devono interrompere il trattamento e richiedere immediata assistenza medica dove sono disponibili misure per il trattamento di reazioni allergiche gravi. Il trattamento deve essere ripreso solo su indicazione di un medico.

Precedenti reazioni allergiche sistemiche all'immunoterapia con allergeni

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

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

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 ORYLMYTE.

Beta-bloccanti adrenergici

I pazienti che assumono beta-bloccanti adrenergici possono non rispondere alle dosi abituali di adrenalina utilizzate per trattare le reazioni sistemiche gravi, compresa l'anafilassi. Nello specifico, i beta-bloccanti adrenergici antagonizzano gli effetti cardiostimolanti e broncodilatatori dell'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 delle 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 dentale, l'inizio della terapia con ORYLMYTE deve essere posticipato e il trattamento in corso deve essere interrotto fino alla completa guarigione del cavo orale.

Esofagite eosinofila

Sono stati riferiti casi di esofagite eosinofila in associazione al trattamento con ORYLMYTE. Se insorgono sintomi gastroesofagei gravi o persistenti, inclusi disfagia o dolore toracico, ORYLMYTE deve essere interrotto e i pazienti devono essere valutati dal proprio medico. Il trattamento deve essere ripreso solo su indicazione del medico.

Malattie autoimmuni in remissione

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

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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 ci sono dati disponibili sui possibili rischi dell'immunoterapia in contemporanea a altri allergeni durante il trattamento con ORYLMYTE.

Non c'è esperienza clinica in relazione alla vaccinazione e al trattamento simultaneo con ORYLMYTE.

La vaccinazione può essere effettuata senza interrompere il trattamento con ORYLMYTE dopo valutazione medica delle condizioni generali del paziente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste un numero limitato di dati sull'uso di estratti allergenici da acari della polvere domestica nelle donne in gravidanza. Gli studi eseguiti sugli animali non indicano un aumento del rischio per il feto. La pertinenza di questi studi sugli animali per l'applicazione sull'uomo è, tuttavia, limitata, poiché la via di applicazione nelle specie in esame differiva dalla somministrazione sublinguale nell'uomo.

Il trattamento con ORYLMYTE non deve essere iniziato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se si verifica una gravidanza durante il trattamento, il trattamento può continuare dopo la valutazione delle condizioni generali della paziente e delle reazioni alla precedente somministrazione di ORYLMYTE.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ORYLMYTE durante l'allattamento. Non si prevedono effetti sul neonato/lattante allattato al seno, in quanto l'esposizione sistemica a ORYLMYTE della donna che allatta è ritenuta trascurabile.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'effetto di ORYLMYTE sulla fertilità.

Non sono stati condotti studi di fertilità negli animali con i principi attivi di ORYLMYTE. Tuttavia, in uno studio di tossicità a dose ripetuta effettuato con estratti allergenici da acari della polvere, non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi di entrambi i sessi.

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

ORYLMYTE 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

La valutazione delle reazioni avverse dai dati clinici si basa su studi in cui 3007 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di compressa sublinguale dell'estratto da acari della polvere domestica. Le reazioni avverse più comuni si sono verificate nella sede di somministrazione: prurito orale, edema della bocca, irritazione della gola e prurito dell'orecchio.

Le reazioni avverse sono state generalmente lievi o moderate. Si sono verificate principalmente entro i primi giorni di trattamento, e sono diminuite nei 3 mesi successivi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Tra i 1583 adulti e adolescenti affetti da rinite allergica indotta da acari della polvere domestica che hanno ricevuto ORYLMYTE nel gruppo di trattamento con la dose di 300 IR, 909 (57%) hanno segnalato reazioni avverse. Queste sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza secondo MedDRA [molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]; per ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse al medicinale
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Gastroenterite, nasofaringite, candidosi orale
	Raro	Bronchite, parodontite
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Sindrome orale allergica
	Raro	Allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia
	Raro	Irritabilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disgeusia
	Non comune	Capogiri, cefalea, parestesia
	Raro	Disturbi dell'attenzione, ipoestesia, sonnolenza, disturbi del linguaggio, tremore
Patologie dell'occhio	Comune	Prurito agli occhi
	Non comune	Congiuntivite, edema oculare, aumento della lacrimazione
	Raro	Iperemia oculare, blefarite, blefarospasmo, irritazione agli occhi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto comune	Prurito auricolare
	Non comune	Vertigine, dolore all'orecchio parestesia auricolare
	Raro	Congestione auricolare, tinnito

Patologie cardiache	Raro	Tachicardia, palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Irritazione della gola
	Comune	Edema faringeo, dispnea, tosse
	Non comune	Edema laringeo, disturbo faringeo, asma, broncospasmo, respiro sibilante, senso di costrizione alla gola, disfonia, epistassi, fastidio alla laringe, parestesia faringeo, rinite (congestione nasale, prurito nasale, rinorrea, starnuto)
	Raro	Iperventilazione, irritazione della laringe, fastidio nasale, ipoestesia faringeo, congestione dei seni paranasali
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Edema della bocca, prurito del cavo orale
	Comune	Edema della lingua, edema delle labbra, ulcere alla bocca, stomatite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, disfagia, nausea, dolore orofaringeo, fastidio orofaringeo, parestesia orale, prurito alla lingua, prurito delle labbra
	Non comune	Esofagite eosinofila, edema del palato, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, afte orofaringee, dolore esofageo, cheilite, bocca secca, secchezza della gola, glossite, glossodinia, ipoestesia orale, disturbo orale, disturbo delle ghiandole salivari, vomito
	Raro	Edema esofageo, emorragia alla bocca, sindrome dell'intestino irritabile, movimenti intestinali frequenti, alitosi, eruttazione, flatulenza, odinofagia.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non comune	Angioedema, dermatite, rash, orticaria
	Raro	Eritema multiforme, vesciche, eritema, prurigo

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmi muscolari, fastidio muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	Raro	Urgenza minzionale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Dolore al seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore toracico
	Non comune	Edema facciale, edema localizzato, fastidio al torace, sensazione di nodo in gola, astenia, malessere, sete
Esami diagnostici	Non comune	Anomalie nei parametri di laboratorio (ematologici, epatici, acido urico)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Possono verificarsi reazioni allergiche gravi, compresi disturbi laringofaringei gravi o reazioni allergiche sistemiche come reazioni anafilattiche gravi (ovvero insorgenza acuta di una patologia con interessamento della cute, del tessuto mucoso o di entrambi, compromissione respiratoria, sintomi gastrointestinali persistenti o riduzione della pressione sanguigna e/o sintomi associati) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

ORYLMYTE non è indicato nei bambini (< 12 anni). L'esperienza relativa alla sicurezza nella popolazione pediatrica si è basata su studi clinici in cui sono stati arruolati 270 bambini di età compresa tra 5 e 11 anni affetti da rinite allergica indotta dagli acari della polvere domestica che hanno ricevuto ORYLMYTE alla dose di 300 IR. Nel complesso, il profilo di sicurezza di ORYLMYTE nella popolazione pediatrica è stato simile a quello osservato negli adulti e negli adolescenti.

In aggiunta alle reazioni elencate nella tabella riassuntiva, sono state segnalate le seguenti reazioni:

Non comune: enterocolite, dolore agli occhi, diminuzione dell'appetito, piressia e seborrea.

Inoltre, sono state segnalate le seguenti reazioni con un'incidenza maggiore rispetto agli adulti e agli adolescenti:

Comune: fastidio laringeo, vomito, orticaria e anomalie nei parametri di laboratorio (ematologici, epatici, acido urico).

Non comune: iperemia oculare e irritazione della laringe.

Pazienti arruolati negli studi sull'asma allergica

L'esperienza relativa alla sicurezza nei pazienti con asma allergica si è basata su studi clinici che in cui sono stati arruolati 589 pazienti di età compresa tra 6 e 50 anni con anamnesi di asma allergica indotta da acari della polvere domestica controllata con terapie anti-asmatiche, come previsto nello Step 2, 3 o 4 di trattamento delle linee guida GINA, con o senza rinite perenne e che hanno ricevuto dosi di ORYLMYTE fino a 2000 IR. Nel complesso, il profilo di sicurezza di ORYLMYTE nei pazienti con asma allergica indotta da acari della polvere domestica era simile a quello osservato nei pazienti con rinite allergica indotta da acari della polvere domestica.

In aggiunta alle reazioni elencate nella tabella riassuntiva, sono state segnalate le seguenti reazioni con ORYLMYTE da 300 IR:

Comune: parestesia intranasale.

Post-commercializzazione

Casi di reazioni allergiche sistemiche, incluse gravi reazioni anafilattiche, sono stati segnalati nella fase di post-commercializzazione e sono considerati un effetto di classe.

Segnalazione di 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

Sono state somministrate dosi fino a 1000 IR ai pazienti per un massimo di 28 giorni e sono stati segnalati sovradosaggi di almeno 600 IR per un massimo di 324 giorni. Nessun rischio inatteso di sicurezza è emerso in questi pazienti. Sono state valutate dosi fino a 2000 IR in pazienti asmatici senza nuovi problemi per la sicurezza.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estratti allergenici, acari della polvere domestica, codice ATC: V01AA03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

ORYLMYTE è un prodotto allergenico per immunoterapia. L'immunoterapia con allergeni consiste nella somministrazione ripetuta di allergeni a soggetti allergici allo scopo di indurre una modifica durevole della risposta immunologica all'allergene durante la successiva esposizione naturale all'allergene.

Gli effetti farmacodinamici dell'immunoterapia con allergeni sono esercitati sul sistema immunitario, tuttavia l'esatto meccanismo d'azione alla base dell'efficacia clinica non è del tutto chiaro. Diversi studi hanno dimostrato che la risposta immunologica all'immunoterapia con allergene è caratterizzata da un'induzione di IgG₄ allergene-specifiche che competono con le IgE per il legame agli allergeni, e, quindi, riducendo l'attivazione delle cellule immunitarie. È stato mostrato che il trattamento con ORYLMYTE induce una risposta anticorpale sistemica nei confronti degli allergeni degli acari della polvere domestica, con un aumento precoce e transitorio degli anticorpi IgE specifici seguito da una graduale riduzione e da un aumento delle IgG₄ specifiche.

Efficacia e sicurezza clinica

ORYLMYTE funziona agendo sulla causa della malattia allergica respiratoria da acari della polvere domestica, ed è stato dimostrato l'effetto clinico durante il trattamento. La protezione fornita da ORYLMYTE porta ad un miglioramento nel controllo della malattia e della qualità della vita come dimostrato dalla riduzione nella gravità dei sintomi, nonché da una minore necessità di ricorrere ai farmaci sintomatici (antistaminici orali o corticosteroidi per via intranasale).

Poiché non sono disponibili dati per un periodo di trattamento superiore a 12 mesi, non sono stati stabiliti gli effetti a lungo termine relativi all'efficacia e alla modifica di malattia.

L'efficacia di ORYLMYTE è stata dimostrata in due studi clinici con esposizione naturale in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo. In questi studi è stato incluso un totale di 2116 pazienti randomizzati, affetti da rinite allergica agli acari della polvere domestica.

Studio SL75.14

Adolescenti (età ≥ 12 anni) e adulti con diagnosi di rinite allergica da moderata a grave indotta da acari della polvere domestica (HDM) sono stati inclusi in uno studio internazionale randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo, di circa 12 mesi di trattamento con placebo o con compressa sublinguale da 300 IR di HDM

Un totale di 1607 pazienti è stato randomizzato. Circa il 38% dei pazienti presentava all'inclusione concomitante asma lieve controllata e il 46% era polisensibilizzato.

L'endpoint primario era il punteggio totale combinato medio (aTCS, average Total Combined Score) per 4 settimane alla fine del periodo di trattamento.

SL75.14	ORYLMYTE 300 IR	Placebo	Differenza assoluta dal placebo	Differenz a relativa* dal placebo	Valore p**
	Media LS	Media LS			
Endpoint primario (FAS modificato)	N=586	N=676			
Punteggio totale combinato ¹ (Intervallo: 0-15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9%	<0,0001
Endpoint secondari chiave					
FAS modificato	N=586	N=676			
Punteggio farmaci e sintomi combinato ² (Intervallo: 0-6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0%	<0,0001
Punteggio totale del sintomo della rinite ³ (Intervallo: 0-12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8%	<0,0001
Punteggio totale del sintomo della rinocongiuntivite ⁴ (Intervallo: 0-18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1%	0,0002
Punteggio per farmaci al bisogno (Intervallo: 0-3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7%	0,0004
PSCD ₂₋₀ ⁵	Media/mediana 31,82/4,35	Media/mediana 25,44/0,00	-	-	0,0082
FAS	N=711	N=765			
	N Media LS	n Media LS			
Questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite Punteggio complessivo ⁶ (Intervallo: 0-6)	625 1,42	678 1,62	-0,19	-12,0%	0,0004
Valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente ⁷	Numero di pazienti che ha riferito un miglioramento dei sintomi (%)				
	529 (80,8%)	522 (72,4%)	-	-	0,0003

FAS: Full Analysis Set; Media LS: media dei minimi quadrati; FAS modificato: pazienti che rientravano nel FAS e avevano una valutazione per la variabile interessata durante il periodo di valutazione primario; N: numero di pazienti in ogni gruppo di trattamento; n: numero di pazienti con dati disponibili per l'analisi

*Differenza relativa: differenza assoluta / placebo

** Valore di p ANCOVA sui valori assoluti per tutti i punteggi, test di Wilcoxon della somma dei ranghi per PSCD_{2,0} e test del chi quadro per la valutazione globale dell'efficacia del trattamento

¹Il punteggio totale combinato (TCS, Total Combined Score) è la somma del punteggio dei sintomi (la somma dei punteggi per starnuti, rinorrea, prurito nasale e congestione nasale) e il punteggio per i farmaci al bisogno.

²Il punteggio per sintomi e farmaci combinato bilancia in modo uguale il punteggio per i sintomi e il punteggio per i farmaci di emergenza.

³Il punteggio totale per rinite è la somma dei quattro punteggi per i sintomi di rinite.

⁴Il punteggio totale per rinocongiuntivite è la somma dei sei punteggi per i sintomi di rinocongiuntivite.

⁵La percentuale di giorni con sintomi controllati_{2,0}: percentuale di giorni con un punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza assunzione di farmaci al bisogno.

⁶Il questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite che comprende 7 domini è stato valutato alla fine del periodo di trattamento.

⁷La valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente è stata valutata alla fine del periodo di trattamento su una scala Likert a 15 punti.

La differenza di -0,26 nell'*endpoint* secondario predefinito ACSMS (Average Combined Symptom and Medication Score) (0-6) (punteggio bilanciato pubblicato dalla Società Europea EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)) dimostra rispetto al placebo un effetto della compressa HDM di una classe di gravità in un sintomo durante tutto l'anno, nel set della popolazione FAS modificata.

Inoltre, un effetto molto simile è stato dimostrato in un'analisi post-hoc utilizzando un punteggio ATCRS (Average Total Combined Rhinitis Score) bilanciato (0-24) (Media LS: -1,07 [-1,35; -0,79] nel set della popolazione FAS modificata).

Studio VO57.07

Adulti con diagnosi di rinite allergica da acari della polvere domestica (HDM) sono stati randomizzati in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase II/III per ricevere una compressa sublinguale da 500 IR di HDM, una compressa da 300 IR o placebo una volta al giorno per 1 anno e sono stati monitorati per il successivo anno. 509 partecipanti sono stati randomizzati, e 427 hanno proseguito senza immunoterapia per un anno. Circa il 30% dei pazienti presentava asma al basale e il 52% era polisensibilizzato.

L'*endpoint* primario era il punteggio medio dei sintomi (aASS, average Adjusted Symptom Score) aggiustato negli ultimi 3 mesi dell'anno 1.

VO57.07	ORYLMYTE 300 IR Media LS	Placebo Media LS	Differenza assoluta dal placebo	Differenza relativa* dal placebo	Valore di p**
Endpoint primario (FAS modificato_{Y1})	N=141	N=153			
Punteggio corretto assegnato ai sintomi ¹ (Intervallo: 0-12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9%	0,0150
Endpoint secondari chiave					
FAS modificato_{Y1}	N=141	N=153			
Punteggio totale dei sintomi della rinite ² (Intervallo: 0-12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5%	0,0067
Punteggio per i farmaci al bisogno (Intervallo: 0-3)	0,33	0,32	0,01	1,8%	0,9241
	Media/mediana	Media/mediana			

PSCD ₂₋₀ ³	51,49/57,78		41,83/38,04		-	-	0,0140
FAS_{Y1}	N=153		N=163				
	N	Media LS	n	Media LS			
Questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite Punteggio complessivo ⁴ (Intervallo: 0-6)	135	1,05	144	1,37	-0,31	-23,0%	0,0040
Valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente ⁵	Numero di pazienti che ha riferito un miglioramento dei sintomi (%)						
	120 (80,5%)		96 (59,6%)		-	-	0,0001

FAS_{Y1}: Full Analysis Set anno 1; Media LS: media dei minimi quadrati; FAS_{Y1} modificato: pazienti che rientravano nel FAS_{Y1} e avevano una valutazione per la variabile interessata durante il periodo di valutazione primario del primo anno; N: numero di pazienti in ogni gruppo di trattamento; n: numero di pazienti con dati disponibili per l'analisi

*Differenza relativa: differenza assoluta / placebo

**Valore di p ANCOVA sui valori assoluti per tutti i punteggi, test di Wilcoxon della somma dei ranghi per PSCD₂₋₀ e test Cochran-Mantel-Haenszel per la valutazione globale dell'efficacia del trattamento

¹Il punteggio corretto assegnato ai sintomi aggiusta il punteggio dei sintomi (la somma dei punteggi per starnuti, rinorrea, prurito nasale e congestione nasale) rispetto all'uso di farmaci al bisogno (ovvero antistaminici e corticosteroidi).

²Il punteggio totale per rinite è la somma dei quattro punteggi per i sintomi di rinite.

³La percentuale di giorni con sintomi controllati₂₋₀: percentuale di giorni con un punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza assunzione di farmaci al bisogno.

⁴Il questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite che comprende 7 domini è stato valutato alla fine del periodo di trattamento.

⁵La valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente è stata valutata alla fine del periodo di trattamento su una scala Likert a 5 punti.

Dopo 1 anno di trattamento negli adulti, l'effetto di ORYLYMYTE si è mantenuto per un anno dalla fine del trattamento.

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici SL75.14, 1207D1731 e 1501D1732 hanno incluso rispettivamente 341, 181 e 156 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Di questi, furono valutabili per l'efficacia 312 (300 IR: 155, Placebo: 157) adolescenti nello studio SL75.14, 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, Placebo: 59) nello studio 1207D1731 e 154 (300 IR: 75, Placebo: 79) nello studio 1501D1732 r. Nonostante questi studi non fossero stati disegnati per dimostrare l'efficacia nei sottogruppi di età, l'effetto del trattamento negli adolescenti era costantemente a favore di 300 IR come osservato nella popolazione generale, con una differenza relativa rispetto al placebo nel punteggio totale combinato di -15,5% nello studio SL75.14, e una differenza relativa rispetto al placebo nel punteggio corretto assegnato ai sintomi di -26,9% e -13,6% rispettivamente negli studi 1207D1731 e 1501D1732.

In un altro studio pediatrico in doppio cieco controllato verso placebo, VO64.08, 471 bambini e adolescenti (di età compresa tra 5 e 17 anni) avevano ricevuto ORYLYMYTE a una dose fino a 300 IR (n=241) o placebo (n=230). Non sono stati osservati effetti significativi del trattamento con r ORYLYMYTE rispetto al placebo. In entrambi i gruppi i pazienti hanno riportato solo pochi sintomi durante e dopo il trattamento, e lo studio è stato interrotto anticipatamente per la mancata rilevanza in accordo alle raccomandazioni del comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ORYLYMYTE sui bambini di età inferiore a 5 anni con rinite allergica da acari della polvere domestica.

È stato condotto lo studio clinico VO64.08 su bambini e adolescenti (di età compresa tra 5 e 12 anni) come pianificato nel programma di sviluppo pediatrico. L'Agenzia Europea per i Medicinali ha confermato la conformità con il piano di sviluppo pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'effetto farmacologico dei principi attivi contenuti nella compressa di acari della polvere domestica non è correlato ai livelli di allergeni nel sangue. Gli allergeni sono macromolecole che difficilmente possono attraversare le membrane biologiche per diffusione passiva e pertanto si presume che l'entità dell'assorbimento sistemico degli estratti da acari della polvere domestica sia molto bassa o trascurabile. Pertanto, non sono stati condotti studi di farmacocinetica negli animali o nell'uomo per investigare il profilo farmacocinetico di ORYLMYTE.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tolleranza locale. Non sono disponibili dati sufficienti per trarre conclusioni sulla tossicità relativa alla riproduzione e allo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Mannitolo (E 421)
Lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Poliammide Orientata (OPA)/Alluminio/PVC con un foglio di alluminio all'interno dell'imballaggio esterno.

Confezioni: 3 e 15 compresse sublinguali

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
Francia
Tel. +33 (0) 1 55 59 20 00
Fax +33 (0) 155 59 21 68

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

AIC n. 048824015: "100 IR Compresse Sublinguali" 3 compresse in blister OPA/Al/PVC.
AIC n. 048824027: "100 IR Compresse Sublinguali" 15 compresse in blister OPA/Al/PVC.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORYLMYTE 300 IR compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estratti allergenici standardizzati da acari della polvere domestica: *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* in parti uguali, 300 IR* per compressa sublinguale.

*IR (Indice di Reattività): L'unità IR esprime l'allergenicità di un estratto allergenico. Un estratto di allergene è titolato a 100 IR/ml quando, mediante skin prick-test utilizzando Stallerpoint®, induce un pomfo di 7 mm di diametro (media geometrica) in 30 pazienti sensibilizzati a tale allergene. La reattività cutanea di questi pazienti è dimostrata simultaneamente da una risposta positiva allo skin prick test con codeina fosfato al 9% o istamina dicloridrato 10 mg/mL. L'unità IR di Stallergenes non è comparabile alle unità utilizzate da altri produttori di allergeni.

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna compressa sublinguale contiene 80,8 - 82,3 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

Le compresse sono di colore da bianco a beige, rotonde e biconvesse, con screziature marroni e con "inciso "SAC" su un lato e "300" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ORYLMYTE è indicato in adolescenti (12-17 anni) e adulti per il trattamento di rinite o rinocongiuntivite allergica moderata o grave indotta da acari della polvere domestica, diagnosticata mediante anamnesi clinica e un test positivo alla sensibilizzazione agli acari della polvere (skin prick test e/o dosaggio delle IgE specifiche).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento iniziale

La dose di ORYLMYTE deve essere incrementata in un periodo di tre giorni per raggiungere la dose di mantenimento in accordo con 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 e gli adolescenti è di 300 IR al giorno.

Durata del trattamento

La comparsa dell'effetto clinico è prevista circa 8-16 settimane dopo l'inizio del trattamento.

Le linee guida internazionali fanno riferimento ad un periodo di trattamento con immunoterapia con allergeni di 3 anni per ottenere la modifica della malattia, ma sono disponibili solo dati di efficacia per 12 mesi di trattamento con ORYLMYTE negli adolescenti (12-17 anni) e negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Si deve considerare l'interruzione del trattamento se non viene osservato alcun miglioramento durante il primo anno di trattamento con ORYLMYTE.

Popolazione pediatrica

La posologia è la stessa per gli adolescenti (12-17 anni) e gli adulti. L'efficacia di ORYLMYTE nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stata stabilita. I dati disponibili sono descritti ai paragrafi 4.8 e 5.1.

Popolazione anziana

Non c'è esperienza clinica sull'immunoterapia con ORYLMYTE in adulti di età superiore a 65 anni. ORYLMYTE non è destinato all'uso in adulti con età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

ORYLMYTE deve essere prescritto ai pazienti con diagnosi documentata e iniziato da medici con esperienza nel trattamento delle malattie allergiche.

Il medico deve fornire al paziente informazioni adeguate sul trattamento così come sui possibili effetti indesiderati.

La prima compressa di ORYLMYTE deve essere assunta sotto la supervisione del medico e il paziente deve essere monitorato per almeno 30 minuti.

ORYLMYTE deve essere somministrato durante il giorno, a bocca vuota.

ORYLMYTE deve essere posto e mantenuto sotto la lingua fino alla dissoluzione della compressa prima di deglutire. Non assumere cibo e bevande per i successivi 5 minuti.

Interruzione della terapia

Se il trattamento con ORYLMYTE viene interrotto per un periodo fino a 7 giorni, il trattamento può essere ripreso dal paziente. In caso di interruzione per un periodo superiore a 7 giorni, si raccomanda di contattare il medico prima di riprendere il trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Asma grave, non controllata o instabile (FEV1 < 80% del valore predetto) 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 sublinguale con allergeni, possono manifestarsi reazioni allergiche gravi, compresi disordini laringofaringei gravi o reazioni allergiche sistemiche.

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi delle reazioni allergiche gravi. In caso di reazioni allergiche gravi, i pazienti devono interrompere il trattamento e richiedere immediata assistenza medica dove sono disponibili misure per il trattamento di reazioni allergiche gravi. Il trattamento deve essere ripreso solo su indicazione di un medico.

Precedenti reazioni allergiche sistemiche all'immunoterapia con allergeni

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

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

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 ORYLMYTE.

Beta-bloccanti adrenergici

I pazienti che assumono beta-bloccanti adrenergici possono non rispondere alle dosi abituali di adrenalina utilizzate per trattare le reazioni sistemiche gravi, compresa l'anafilassi. Nello specifico, i beta-bloccanti adrenergici antagonizzano gli effetti cardiostimolanti e broncodilatatori dell'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 delle 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 dentale, l'inizio della terapia con ORYLMYTE deve essere posticipato e, il trattamento in corso deve essere interrotto fino alla completa guarigione del cavo orale.

Esofagite eosinofila

Sono stati riferiti casi di esofagite eosinofila in associazione al trattamento con ORYLMYTE. Se insorgono sintomi gastroesofagei gravi o persistenti, inclusi disfagia o dolore toracico, ORYLMYTE deve essere interrotto e i pazienti devono essere valutati dal proprio medico. Il trattamento deve essere ripreso solo su indicazione del medico.

Malattie autoimmuni in remissione

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

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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 ci sono dati disponibili sui possibili rischi dell'immunoterapia in contemporanea a altri allergeni durante il trattamento con ORYLMYTE.

Non c'è esperienza clinica in relazione alla vaccinazione e al trattamento simultaneo con ORYLMYTE.

La vaccinazione può essere effettuata senza interrompere il trattamento con ORYLMYTE dopo valutazione medica delle condizioni generali del paziente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste un numero limitato di dati sull'uso di estratti allergenici da acari della polvere domestica nelle donne in gravidanza. Gli studi eseguiti sugli animali non indicano un aumento del rischio per il feto. La pertinenza di questi studi sugli animali per l'applicazione sull'uomo è, tuttavia, limitata, poiché la via di applicazione nelle specie in esame differiva dalla somministrazione sublinguale nell'uomo.

Il trattamento con ORYLMYTE non deve essere iniziato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se si verifica una gravidanza durante il trattamento, il trattamento può continuare dopo la valutazione delle condizioni generali della paziente e delle reazioni alla precedente somministrazione di ORYLMYTE.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ORYLMYTE durante l'allattamento. Non si prevedono effetti sul neonato/lattante allattato al seno, in quanto l'esposizione sistemica a ORYLMYTE della donna che allatta è ritenuta trascurabile.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'effetto di ORYLMYTE sulla fertilità.

Non sono stati condotti studi di fertilità negli animali con i principi attivi di ORYLMYTE. Tuttavia, in uno studio di tossicità a dose ripetuta effettuato con estratti allergenici da acari della polvere, non sono stati osservati effetti negli organi riproduttivi di entrambi i sessi.

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

ORYLMYTE 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

La valutazione delle reazioni avverse dai dati clinici si basa su studi in cui 3007 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di compressa sublinguale dell'estratto da acari della polvere domestica. Le reazioni avverse più comuni si sono verificate nella sede di somministrazione: prurito orale, edema della bocca, irritazione della gola e prurito all'orecchio.

Le reazioni avverse sono state generalmente lievi o moderate. Si sono verificate principalmente entro i primi giorni di trattamento e sono diminuite nei 3 mesi successivi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Tra i 1583 adulti e adolescenti affetti da rinite allergica indotta da acari della polvere domestica che hanno ricevuto ORYLMYTE nel gruppo di trattamento con a dose di 300 IR, 909 (57%) hanno segnalato reazioni avverse. Queste sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza secondo MedDRA [molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]; per ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse al medicinale
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Gastroenterite, nasofaringite, candidosi orale
	Raro	Bronchite, parodontite
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Sindrome orale allergica
	Raro	Allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia
	Raro	Irritabilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disgeusia
	Non comune	Capogiri, cefalea, parestesia
	Raro	Disturbi dell'attenzione, ipoestesia, sonnolenza, disturbi del linguaggio, tremore
Patologie dell'occhio	Comune	Prurito agli occhi
	Non comune	Congiuntivite, edema oculare, aumento della lacrimazione
	Raro	Iperemia oculare, blefarite, blefarospasmo, irritazione agli occhi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto comune	Prurito all'orecchio
	Non comune	Vertigine, dolore all'orecchio, parestesia auricolare,
	Raro	Congestione auricolare, tinnito
Patologie cardiache	Raro	Tachicardia, palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Irritazione della gola

	Comune	Edema faringeo, dispnea, tosse
	Non comune	Edema laringeo, disturbo faringeo, asma, broncospasmo, respiro sibilante, senso di costrizione alla gola, disfonia, epistassi, fastidio alla laringe, parestesia faringeo, rinite (congestione nasale, prurito nasale, rinorrea, starnuto)
	Raro	Iperventilazione, irritazione della laringe, fastidio nasale, ipoestesia faringeo, congestione dei seni paranasali
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Edema della bocca, prurito del cavo orale
	Comune	Edema della lingua, edema delle labbra, ulcere alla bocca, stomatite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, disfagia, nausea, dolore orofaringeo, fastidio orofaringeo, parestesia orale, prurito alla lingua, prurito delle labbra
	Non comune	Esofagite eosinofila, edema del palato, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, afte orofaringee, dolore esofageo, cheilite, bocca secca, secchezza della gola, glossite, glossodinia, ipoestesia orale, disturbo orale, disturbo delle ghiandole salivari, vomito
	Raro	Edema esofageo, emorragia alla bocca, sindrome dell'intestino irritabile, movimenti intestinali frequenti, alitosi, eruttazione, flatulenza, odinofagia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non comune	Angioedema, dermatite, rash, orticaria
	Raro	Eritema multiforme, vesciche, eritema, prurigo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmi muscolari, fastidio muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	Raro	Urgenza minzionale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Dolore al seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore toracico
	Non comune	Edema facciale, edema localizzato, fastidio al torace, sensazione di nodo in gola, astenia, malessere, sete
Esami diagnostici	Non comune	Anomalie nei parametri di laboratorio (ematologici, epatici, acido urico)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Possono verificarsi reazioni allergiche gravi compresi disturbi laringofaringei gravi o reazioni allergiche sistemiche come reazioni anafilattiche gravi (ovvero insorgenza acuta di una patologia con interessamento della cute, del tessuto mucoso, o di entrambi, compromissione respiratoria, sintomi gastrointestinali persistenti, o riduzione della pressione sanguigna e/o sintomi associati) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

ORYLMYTE non è indicato nei bambini (< 12 anni). L'esperienza relativa alla sicurezza nella popolazione pediatrica è basata su studi clinici in cui sono stati arruolati 270 bambini di età compresa tra i 5 e 11 anni affetti da rinite allergica indotta dagli acari della polvere domestica che hanno ricevuto ORYLMYTE alla dose di 300 IR. Nel complesso, il profilo di sicurezza di ORYLMYTE nella popolazione pediatrica è stato simile a quello osservato negli adulti e negli adolescenti.

In aggiunta alle reazioni elencate nella tabella riassuntiva, sono state segnalate le seguenti reazioni:

Non comune: enterocolite, dolore agli occhi, diminuzione dell'appetito, ipertensione e seborrea.

Inoltre, sono state segnalate le seguenti reazioni con un'incidenza maggiore rispetto agli adulti e agli adolescenti:

Comune: fastidio laringeo, vomito, orticaria e anomalie nei parametri di laboratorio (ematologici, epatici, acido urico).

Non comune: iperemia oculare e irritazione della laringe.

Pazienti arruolati negli studi sull'asma allergica

L'esperienza relativa alla sicurezza nei pazienti con asma allergica si è basata su studi clinici che in cui sono stati arruolati 589 pazienti di età compresa tra 6 e 50 anni con anamnesi di asma allergica indotta da acari della polvere domestica controllata con terapie anti-asmatiche come previsto nello Step 2, 3 o 4 di trattamento delle linee guida GINA, con o senza rinite perenne e che avevano ricevuto dosi di ORYLMYTE fino a 2000 IR. Nel complesso, il profilo di sicurezza di ORYLMYTE nei pazienti con asma allergica indotta da acari della polvere domestica era simile a quello osservato nei pazienti con rinite allergica indotta da acari della polvere domestica.

In aggiunta alle reazioni elencate nella tabella riassuntiva, sono state segnalate le seguenti reazioni con ORYLMYTE da 300 IR:

Comune: parestesia intranasale.

Post-commercializzazione

Casi di reazioni allergiche sistemiche, incluse gravi reazioni anafilattiche, sono stati segnalati nella fase di post-commercializzazione e sono considerati un effetto di classe.

Segnalazione di 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

Sono state somministrate dosi fino a 1000 IR ai pazienti per un massimo di 28 giorni e sono stati segnalati sovradosaggi di almeno 600 IR per un massimo di 324 giorni. Nessun rischio inatteso di sicurezza è emerso in questi pazienti. Sono state valutate dosi fino a 2000 IR in pazienti asmatici senza nuovi problemi di sicurezza.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estratti allergenici, acari della polvere domestica; codice ATC: V01AA03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

ORYLMYTE è un prodotto allergenico per immunoterapia. L'immunoterapia con allergeni consiste nella somministrazione ripetuta di allergeni a soggetti allergici allo scopo di indurre una modifica durevole della risposta immunologica all'allergene durante la successiva esposizione naturale all'allergene.

Gli effetti farmacodinamici dell'immunoterapia con allergene sono esercitati sul sistema immunitario, tuttavia l'esatto meccanismo d'azione alla base dell'efficacia clinica non è del tutto chiaro. Diversi studi hanno dimostrato che la risposta immunologica all'immunoterapia con allergene è caratterizzata da un'induzione di IgG₄ allergene-specifiche che competono con le IgE per il legame agli allergeni, e, quindi, riducendo l'attivazione delle cellule immunitarie. È stato mostrato che il trattamento con ORYLMYTE induce una risposta anticorpale sistemica nei confronti degli allergeni degli acari della polvere domestica, con un aumento precoce e transitorio degli anticorpi IgE specifici seguito da una graduale riduzione e da un aumento delle IgG₄ specifiche.

Efficacia e sicurezza clinica

ORYLMYTE funziona agendo sulla causa della malattia allergica respiratoria da acari della polvere domestica, ed è stato dimostrato l'effetto clinico durante il trattamento. La protezione fornita da ORYLMYTE porta ad un miglioramento nel controllo della malattia e della qualità della vita come dimostrato dalla riduzione nella gravità dei sintomi, nonché da una minore necessità di ricorrere a farmaci sintomatici (antistaminici orali o corticosteroidi per via intranasale).

Poiché non sono disponibili dati per un periodo di trattamento superiore a 12 mesi, non sono stati stabiliti gli effetti a lungo termine relativi all'efficacia e alla modifica della malattia.

L'efficacia di ORYLMYTE è stata dimostrata in due studi clinici con esposizione naturale in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo. In questi studi è stato incluso un totale di 2116 pazienti randomizzati affetti da rinite allergica agli acari della polvere domestica.

Studio SL75.14

Adolescenti (età ≥ 12 anni) e adulti con diagnosi di rinite allergica moderata o grave indotta da acari della polvere domestica (HDM) sono stati inclusi in uno studio internazionale randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo, di circa 12 mesi di trattamento con placebo o con compressa sublinguale da 300 IR di HDM.

Un totale di 1607 pazienti è stato randomizzato. Circa il 38% dei pazienti presentava all'inclusione concomitante asma lieve controllata e il 46% era polisensibilizzato.

L'*endpoint* primario era il punteggio totale combinato medio (aTCS, average Total Combined Score) per 4 settimane alla fine del periodo di trattamento.

SL75.14	ORYLMYTE 300 IR Media LS	Placebo Media LS	Differenza assoluta dal placebo	Differenz a relativa* dal placebo	Valore di p**
Endpoint primario (FAS modificato)	N=586	N=676			
Punteggio totale combinato ¹ (Intervallo: 0-15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9%	<0,0001
Endpoint secondari chiave					
FAS modificato	N=586	N=676			
Punteggio farmaci e sintomi combinato ² (Intervallo: 0-6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0%	<0,0001
Punteggio totale del sintomo della rinite ³ (Intervallo: 0-12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8%	<0,0001
Punteggio totale del sintomo della rinocongiuntivite ⁴ (Intervallo: 0-18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1%	0,0002
Punteggio per farmaci al bisogno (Intervallo: 0-3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7%	0,0004
PSCD ₂₋₀ ⁵	Media/mediana 31,82/4,35	Media/mediana 25,44/0,00	-	-	0,0082
FAS	N=711	N=765			
	n Media LS	n Media LS			
Questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite Punteggio complessivo ⁶ (Intervallo: 0-6)	625 1,42	678 1,62	-0,19	-12,0%	0,0004
Valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente ⁷	Numero di pazienti che ha riferito un miglioramento dei sintomi (%) 529 (80,8%)	522 (72,4%)	-	-	0,0003

FAS: Full Analysis Set; Media LS: media dei minimi quadrati; FAS modificato: pazienti che rientravano nel FAS e avevano una valutazione per la variabile interessata durante il periodo di valutazione primario; N: numero di pazienti in ogni gruppo di trattamento; n: numero di pazienti con dati disponibili per l'analisi

*Differenza relativa: differenza assoluta / placebo

**Valore di p ANCOVA sui valori assoluti per tutti i punteggi, test di Wilcoxon della somma dei ranghi per PSCD₂₋₀ e test del chi quadro per la valutazione globale dell'efficacia del trattamento

¹Il punteggio totale combinato (TCS, Total Combined Score) è la somma del punteggio dei sintomi (la somma del punteggio per starnuti, rinorrea, prurito nasale e congestione nasale) e il punteggio per il farmaco al bisogno.

²Il punteggio per sintomi e farmaci combinato bilancia in modo uguale il punteggio per i sintomi e il punteggio per i farmaci di emergenza.

³Il punteggio totale per rinite è la somma dei quattro punteggi per i sintomi di rinite.

⁴Il punteggio totale per rinocongiuntivite è la somma dei sei punteggi per i sintomi di rinocongiuntivite.

⁵La percentuale di giorni con sintomi controllati^{2,0}: percentuale di giorni con un punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza assunzione di farmaci al bisogno.

⁶Il questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite che comprende 7 domini è stato valutato alla fine del periodo di trattamento.

⁷La valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente è stata valutata alla fine del periodo di trattamento su una scala Likert a 15 punti.

La differenza di -0,26 nell'*endpoint* secondario predefinito ACSMS (Average Combined Symptom and Medication Score) (0-6) (punteggio bilanciato pubblicato dalla Società Europea EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)) dimostra rispetto al placebo un effetto della compressa HDM di una classe di gravità in un sintomo durante tutto l'anno, nel set della popolazione FAS modificata.

Inoltre, un effetto molto simile è stato dimostrato in un'analisi *post-hoc* utilizzando un punteggio ATCRS (Average Total Combined Rhinitis Score) bilanciato (0-24) (Media LS: -1,07 [-1,35; -0,79] nel set della popolazione FAS modificata).

Studio VO57.07

Adulti con diagnosi di rinite allergica da acari della polvere domestica (HDM) sono stati randomizzati in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase II/III per ricevere una compressa sublinguale da 500 IR di HDM, una compressa da 300 IR o placebo una volta al giorno per 1 anno e sono stati monitorati per il successivo anno. 509 partecipanti sono stati randomizzati, e 427 hanno proseguito senza immunoterapia per un anno. Circa il 30% dei pazienti presentava asma al basale e il 52% era polisensibilizzato.

L'*endpoint* primario era punteggio medio dei sintomi (aASS, average Adjusted Symptom Score) aggiustato negli ultimi 3 mesi dell'anno 1.

VO57.07	ORYLMYTE 300 IR Media LS	Placebo Media LS	Differenz a assoluta dal placebo	Differenza relativa* dal placebo	Valore di p**
Endpoint primario (FAS modificato_{V1})	N=141	N=153			
Punteggio corretto assegnato ai sintomi ¹ (Intervallo: 0-12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9%	0,0150
Endpoint secondari chiave					
FAS modificato_{V1}	N=141	N=153			
Punteggio totale dei sintomi della rinite ² (Intervallo: 0-12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5%	0,0067
Punteggio per i farmaci al bisogno (Intervallo: 0-3)	0,33	0,32	0,01	1,8%	0,9241
PSCD _{2,0} ³	Media/mediana 51,49/57,78	Media/mediana 41,83/38,04	-	-	0,0140
FAS_{V1}	N=153	N=163			
	n Media LS	n Media LS			

Questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite Punteggio complessivo ⁴ (Intervallo: 0-6)	135	1,05	144	1,37	-0,31	-23,0%	0,0040		
Valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente ⁵	Numero di pazienti che ha riferito un miglioramento dei sintomi (%)		120 (80,5%)		96 (59,6%)		-	-	0,0001

FAS_{V1}: Full Analysis Set anno 1; Media LS: media dei minimi quadrati; FAS_{V1} modificato: pazienti che rientravano nel FAS_{V1} e avevano una valutazione per la variabile interessata durante il periodo di valutazione primario del primo anno; N: numero di pazienti in ogni gruppo di trattamento; n: numero di pazienti con dati disponibili per l'analisi

*Differenza relativa: differenza assoluta / placebo

**Valore di p ANCOVA sui valori assoluti per tutti i punteggi, test di Wilcoxon della somma dei ranghi per PSCD₂₋₀ e test Cochran-Mantel-Haenszel per la valutazione globale dell'efficacia del trattamento

¹Il punteggio corretto assegnato ai sintomi aggiusta il punteggio dei sintomi (la somma dei punteggi per starnuti, rinorrea, prurito nasale e congestione nasale) rispetto all'uso di farmaci al bisogno (ovvero antistaminici e corticosteroidi).

²Il punteggio totale per rinite è la somma dei quattro punteggi per i sintomi di rinite.

³La percentuale di giorni con sintomi controllati₂₋₀: percentuale di giorni con un punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza assunzione di farmaci al bisogno.

⁴Il questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite che comprende 7 domini è stato valutato alla fine del periodo di trattamento.

⁵La valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente è stata valutata alla fine del periodo di trattamento su una scala Likert a 5 punti.

Dopo 1 anno di trattamento negli adulti, l'effetto di ORYLMYTE si è mantenuto per un anno dalla fine del trattamento.

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici SL75.14, 1207D1731 e 1501D1732 hanno incluso, rispettivamente, 341, 181 e 156 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Di questi, furono valutabili per l'efficacia 312 (300 IR: 155, Placebo: 157) adolescenti nello studio SL75.14, 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, Placebo: 59) nello studio 1207D1731 e 154 (300 IR: 75, Placebo: 79) nello studio 1501D1732. Nonostante questi studi non fossero disegnati per dimostrare l'efficacia nei sottogruppi di età, l'effetto del trattamento negli adolescenti è stato costantemente a favore di 300 IR come osservato nella popolazione generale, con una differenza relativa rispetto al placebo nel punteggio totale combinato di -15,5% nello studio SL75.14, e una differenza relativa rispetto al placebo nel punteggio corretto assegnato ai sintomi di -26,9% e -13,6% rispettivamente negli studi 1207D1731 e 1501D1732.

In un altro studio pediatrico in doppio cieco controllato verso placebo, VO64.08, 471 bambini e adolescenti (di età compresa tra 5 e 17 anni) avevano ricevuto ORYLMYTE a una dose fino a 300 IR (n=241) o placebo (n=230). Non sono stati osservati effetti significativi del trattamento con ORYLMYTE rispetto al placebo. In entrambi i gruppi i pazienti hanno riportato solo pochi sintomi durante e dopo il trattamento, e lo studio è stato interrotto anticipatamente per la mancata rilevanza in accordo alle raccomandazioni del comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ORYLMYTE sui bambini di età inferiore a 5 anni con rinite allergica da acari della polvere domestica.

È stato condotto lo studio clinico VO64.08 su bambini e adolescenti (di età compresa tra 5 e 12 anni) come pianificato nel programma di sviluppo pediatrico. L'Agenzia Europea per i Medicinali ha confermato la conformità con il piano di sviluppo pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'effetto farmacologico dei principi attivi contenuti nella compressa di acari della polvere domestica non è correlato ai livelli di allergeni nel sangue. Gli allergeni sono macromolecole che difficilmente possono attraversare le membrane biologiche per diffusione passiva e pertanto si presume che l'entità dell'assorbimento sistemico degli estratti da acari della polvere domestica sia molto bassa o trascurabile. Pertanto, non sono stati condotti studi di farmacocinetica negli animali o nell'uomo per investigare il profilo farmacocinetico di ORYLMYTE.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tolleranza locale. Non sono disponibili dati sufficienti per trarre conclusioni sulla tossicità relativa alla riproduzione e allo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Mannitolo (E 421)
Lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Poliammide Orientata (OPA)/Alluminio/PVC con un foglio di alluminio all'interno dell'imballaggio esterno.

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.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
Francia
Tel. +33 (0) 1 55 59 20 00
Fax +33 (0) 155 59 21 68

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

AIC n. 048824054: "300 IR Compresse Sublinguali" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC.
AIC n. 048824066: "300 IR Compresse Sublinguali" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORYLMYTE 100 IR & 300 IR compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estratti allergenici standardizzati da acari della polvere domestica: *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* in parti uguali, 100 IR* o 300 IR* per compressa sublinguale.

*IR (Indice di Reattività): L'unità IR esprime l'allergenicità di un estratto allergenico. Un estratto allergenico è titolato a 100 IR/ml quando, mediante skin prick-test utilizzando uno Stallerpoint, induce un pomfo con diametro di 7 mm (media geometrica) in 30 pazienti sensibilizzati a tale allergene. La reattività cutanea di questi pazienti è dimostrata simultaneamente da una risposta positiva allo skin prick test con codeina fosfato al 9% o istamina dicloridrato 10 ml/mL. L'unità IR di Stallergenes non è comparabile alle unità utilizzate da altri produttori di allergeni.

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna compressa sublinguale da 100 IR contiene 82,8 - 83,3 mg di lattosio monoidrato

Ciascuna compressa sublinguale da 300 IR contiene 80,8 - 82,3 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 di colore da bianco a beige, rotonde e biconvesse, con screziature marroni e con inciso "SAC" su un lato e "100" sull'altro.

Le compresse da 300 IR sono di colore da bianco a beige, rotonde e biconvesse, con screziature marroni e con inciso "SAC" su un lato e "300" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ORYLMYTE è indicato in adolescenti (12-17 anni) e adulti per il trattamento di rinite o rinocongiuntivite allergica moderata o grave indotta da acari della polvere domestica, diagnosticata mediante anamnesi clinica e un test positivo alla sensibilizzazione agli acari della polvere (skin prick test e/o dosaggio delle IgE specifiche).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento iniziale

La dose di ORYLMYTE 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 e gli adolescenti è di 300 IR al giorno.

Durata del trattamento

La comparsa dell'effetto clinico deve essere attesa dopo circa 8-16 settimane dopo l'inizio del trattamento.

Le linee guida internazionali fanno riferimento ad un periodo di trattamento con immunoterapia con allergeni di 3 anni per ottenere la modifica della malattia, ma sono disponibili solo dati di efficacia per 12 mesi di trattamento con ORYLMYTE negli adolescenti (12-17 anni) e negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Si deve considerare l'interruzione del trattamento, se non viene osservato alcun miglioramento durante il primo anno di trattamento con ORYLMYTE.

Popolazione pediatrica

La posologia è la stessa per gli adolescenti (12-17 anni) e gli adulti. L'efficacia di ORYLMYTE nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stata stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati ai paragrafi 4.8 e 5.1.

Popolazione anziana

Non c'è esperienza clinica sull'immunoterapia con ORYLMYTE in adulti di età superiore a 65 anni. ORYLMYTE non è destinato all'uso in adulti con età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

ORYLMYTE deve essere prescritto ai pazienti con diagnosi documentata e iniziato da medici con esperienza nel trattamento delle malattie allergiche.

Il medico deve fornire al paziente informazioni adeguate sul trattamento come sui possibili effetti indesiderati.

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

ORYLMYTE deve essere somministrato durante il giorno, a bocca vuota.

ORYLMYTE deve essere posto e mantenuto sotto la lingua fino alla dissoluzione della compressa prima di deglutire. Non assumere cibo e bevande per i successivi 5 minuti.

Interruzione della terapia

Se il trattamento con ORYLMYTE viene interrotto per un periodo fino a 7 giorni, il trattamento può essere ripreso dal paziente. In caso di interruzione per superiore a 7 giorni, si raccomanda di contattare il medico prima di riprendere il trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Asma grave, non controllata o instabile (FEV1 < 80% del valore predetto) 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 sublinguale con allergeni, possono manifestarsi reazioni allergiche gravi, compresi disturbi laringofaringei gravi o reazioni allergiche sistemiche.

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi delle reazioni allergiche gravi. In caso di reazioni allergiche gravi, i pazienti devono interrompere il trattamento e richiedere immediata assistenza medica dove sono disponibili misure per il trattamento di reazioni allergiche gravi. Il trattamento deve essere ripreso solo su indicazione di un medico

Precedenti reazioni allergiche sistemiche all'immunoterapia con allergene

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

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

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 ORYLMYTE.

Beta-bloccanti adrenergici

I pazienti che assumono beta-bloccanti adrenergici possono non rispondere alle dosi abituali di adrenalina utilizzate per trattare reazioni sistemiche gravi, inclusa l'anafilassi. Nello specifico, i beta-bloccanti adrenergici antagonizzano gli effetti cardiostimolanti e broncodilatatori dell'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 delle 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 alla 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 dentale, l'inizio della terapia con ORYLMYTE deve essere posticipato e, il trattamento in corso deve essere interrotto fino alla completa guarigione del cavo orale.

Esofagite eosinofila

Sono stati riferiti casi di esofagite eosinofila in associazione al trattamento con ORYLMYTE. Se insorgono sintomi gastroesofagei gravi o persistenti, inclusi disfagia o dolore toracico, ORYLMYTE deve essere interrotto e i pazienti devono essere valutati dal proprio medico. Il trattamento deve essere ripreso solo su indicazione del medico.

Malattie autoimmuni in remissione

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

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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 ci sono dati disponibili sui possibili rischi dell'immunoterapia in contemporanea ad altri allergeni durante il trattamento con ORYLMYTE.

Non c'è esperienza clinica in relazione alla vaccinazione e al trattamento simultaneo con ORYLMYTE.

La vaccinazione può essere effettuata senza interrompere il trattamento con ORYLMYTE dopo una valutazione medica delle condizioni generali del paziente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste un numero limitato di dati sull'uso di estratti allergenici di acari della polvere domestica nelle donne in gravidanza. Gli studi eseguiti sugli animali non indicano un aumento del rischio per il feto. La pertinenza di questi studi sugli animali per l'applicazione sull'uomo è, tuttavia, limitata, poiché la via di applicazione nelle specie in esame differiva dalla somministrazione sublinguale nell'uomo.

Il trattamento con ORYLMYTE non deve essere iniziato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se si verifica una gravidanza durante il trattamento, il trattamento può continuare dopo la valutazione delle condizioni generali della paziente e delle reazioni alla precedente somministrazione di ORYLMYTE.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ORYLMYTE durante l'allattamento. Non si prevedono effetti sul neonato/lattante allattato al seno, in quanto l'esposizione sistemica a ORYLMYTE della donna che allatta è ritenuta trascurabile.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'effetto di ORYLMYTE sulla fertilità.

Non sono stati condotti studi di fertilità negli animali con i principi attivi di ORYLMYTE. Tuttavia, in uno studio di tossicità a dose ripetuta effettuato con estratti allergenici da acari della polvere, non sono stati osservati effetti negli organi riproduttivi di entrambi i sessi.

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

ORYLMYTE 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

La valutazione delle reazioni avverse dai dati clinici si basa su studi in cui 3007 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di compressa sublinguale dell'estratto da acari della polvere domestica. Le reazioni avverse più comuni si sono verificate nella sede di somministrazione: prurito orale, edema della bocca, irritazione della gola e prurito all'orecchio.

Le reazioni avverse sono state generalmente lievi o moderate. Si sono verificate principalmente entro i primi giorni di trattamento, e sono diminuite nei 3 mesi successivi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Tra i 1583 adulti e adolescenti affetti da rinite allergica indotta da acari della polvere domestica che hanno ricevuto ORYLMYTE nel gruppo di trattamento alla dose di 300 IR, 909 (57%) hanno riportato reazioni avverse. Queste sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza secondo MedDRA [molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]; per ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse al medicinale
Infezioni e infestazioni	Non comune	Gastroenterite, nasofaringite, candidosi orale
	Raro	Bronchite, parodontite
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Sindrome orale allergica
	Raro	Allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia
	Raro	Irritabilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disgeusia
	Non comune	Capogiri, cefalea, parestesia
	Raro	Disturbi dell'attenzione, ipoestesia, sonnolenza, disturbi del linguaggio, tremore
Patologie dell'occhio	Comune	Prurito agli occhi
	Non comune	Congiuntivite, edema oculare, aumento della lacrimazione
	Raro	Iperemia oculare blefarite, blefarospasmo, irritazione agli occhi,
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto comune	Prurito all'orecchio
	Non comune	Vertigine, dolore auricolare, parestesia auricolare,

	Raro	Congestione auricolare, tinnito
Patologie cardiache	Raro	Tachicardia, palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Irritazione della gola
	Comune	Edema faringeo, dispnea, tosse
	Non comune	Edema laringeo, disturbo faringeo, asma, broncospasmo, respiro sibilante, senso di costrizione alla gola, disfonia, epistassi, fastidio alla laringe, parestesia faringeale, rinite (congestione nasale, prurito nasale, rinorrea, starnuto)
	Raro	Iperventilazione, irritazione della laringe, fastidio nasale, ipoestesia faringeale, congestione dei seni paranasali
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Edema della bocca, prurito del cavo orale
	Comune	Edema della lingua, edema delle labbra, ulcere alla bocca, stomatite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, disfagia, nausea, dolore orofaringeo, fastidio orofaringeo, parestesia orale, prurito alla lingua, prurito delle labbra
	Non comune	Esofagite eosinofila, edema del palato, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, afte orofaringee, dolore esofageo, cheilite, bocca secca, secchezza della gola, glossite, glossodinia, ipoestesia orale, disturbo orale, disturbo delle ghiandole salivari, vomito
	Raro	Edema esofageo, emorragia alla bocca, sindrome dell'intestino irritabile, movimenti intestinali frequenti, alitosi, eruttazione, flatulenza, odinofagia.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non comune	Angioedema, dermatite, rash cutaneo, orticaria
	Raro	Eritema multiforme, vesciche, eritema, prurigo

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Spasmi muscolari, fastidio muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	Raro	Urgenza della minzione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Dolore al seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore toracico
	Non comune	Edema facciale, edema localizzato, fastidio toracico, sensazione di nodo in gola, astenia, malessere, sete
Esami diagnostici	Non comune	Anomalie nei parametri di laboratorio (ematologici, epatici, acido urico)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Possono verificarsi reazioni allergiche gravi compresi disturbi laringofaringei gravi o reazioni allergiche sistemiche come reazioni anafilattiche gravi (ovvero insorgenza acuta di una patologia con interessamento della cute, del tessuto mucoso o di entrambi, compromissione respiratoria, sintomi gastrointestinali persistenti o riduzione della pressione sanguigna e/o sintomi associati) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

ORYLMYTE non è indicato per i bambini (< 12 anni). L'esperienza relativa alla sicurezza nella popolazione pediatrica è basata su studi clinici in cui sono stati arruolati 270 bambini di età compresa tra 5 e 11 anni affetti da rinite allergica indotta dagli acari della polvere domestica che hanno ricevuto ORYLMYTE alla dose di 300 IR. Nel complesso, il profilo di sicurezza di ORYLMYTE nella popolazione pediatrica è stato simile a quello osservato negli adulti e negli adolescenti.

In aggiunta alle reazioni elencate nella tabella riassuntiva, sono state segnalate le seguenti reazioni:

Non comune: enterocolite, dolore agli occhi, diminuzione dell'appetito, ipertensione e seborrea.

Inoltre, sono state segnalate le seguenti reazioni con un'incidenza maggiore rispetto agli adulti e agli adolescenti:

Comune: fastidio laringeo, vomito, orticaria e anomalie nei parametri di laboratorio (ematologici, epatici, acido urico).

Non comune: iperemia oculare e irritazione della laringe.

Pazienti arruolati negli studi sull'asma allergica

L'esperienza relativa alla sicurezza nei pazienti con asma allergica è basata su studi clinici in cui sono stati arruolati 589 pazienti di età compresa tra 6 e 50 anni con anamnesi di asma allergica indotta da acari della polvere domestica controllata con terapie anti-asmatiche, come previsto nello Step 2, 3 o 4 di trattamento delle linee guida GINA, con o senza rinite perenne e che hanno ricevuto dosi di ORYLMYTE fino a 2000 IR. Nel complesso, il profilo di sicurezza di ORYLMYTE nei pazienti con asma allergica indotta da acari della polvere domestica era simile a quello osservato nei pazienti con rinite allergica indotta da acari della polvere domestica.

In aggiunta alle reazioni elencate nella tabella riassuntiva, sono state segnalate le seguenti reazioni con ORYLMYTE 300 IR:

Comune: parestesia intranasale.

Post-commercializzazione

Casi di reazioni allergiche sistemiche, incluse gravi reazioni anafilattiche, sono stati segnalati nella fase di post-commercializzazione e sono considerati un effetto di classe.

Segnalazione di 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 attraverso il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono state somministrate dosi fino a 1000 IR ai pazienti per un massimo di 28 giorni e sono stati segnalati sovradosaggi di almeno 600 IR per un massimo di 324 giorni. Nessun rischio inatteso di sicurezza è emerso in questi pazienti. Sono state valutate dosi fino a 2000 IR in pazienti asmatici sono state valutate senza nuovi problemi di sicurezza.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estratti allergenici, acari della polvere domestica; codice ATC: V01AA03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

ORYLMYTE è un prodotto allergenico per immunoterapia. L'immunoterapia con allergeni consiste nella somministrazione ripetuta di allergeni a soggetti allergici allo scopo di indurre una modifica durevole della risposta immunologica all'allergene durante la successiva esposizione naturale all'allergene.

Gli effetti farmacodinamici dell'immunoterapia con allergeni sono esercitati sul sistema immunitario, tuttavia l'esatto meccanismo d'azione alla base dell'efficacia clinica non è del tutto chiaro. Diversi studi hanno dimostrato che la risposta immunologica all'immunoterapia con allergene è caratterizzata da un'induzione di IgG₄ allergene-specifiche che competono con le IgE per il legame agli allergeni, e, quindi, riducendo l'attivazione delle cellule immunitarie. È stato dimostrato che il trattamento con ORYLMYTE induce una risposta anticorpale sistemica nei confronti degli allergeni degli acari della polvere domestica, con un aumento precoce e transitorio degli anticorpi IgE specifici seguito da una graduale riduzione e da un aumento delle IgG₄ specifiche.

Efficacia e sicurezza clinica

ORYLMYTE funziona agendo sulla causa della malattia allergica respiratoria da acari della polvere domestica, ed è stato dimostrato l'effetto clinico durante il trattamento. La protezione fornita da ORYLMYTE porta ad un miglioramento nel controllo della malattia e della qualità della vita come dimostrato dalla riduzione nella gravità dei sintomi, nonché da un minore necessità di ricorrere ai farmaci sintomatici (antistaminici orali o corticosteroidi per via intranasale). Poiché non sono disponibili dati per un periodo di trattamento superiore a 12 mesi, non sono stati stabiliti gli effetti a lungo termine relativi all'efficacia e alla modifica di malattia.

L'efficacia di ORYLMYTE è stata dimostrata in due studi clinici con esposizione naturale in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo. In questi studi è stato incluso un totale di 2116 pazienti randomizzati, affetti da rinite allergica agli acari della polvere domestica.

Studio SL75.14

Adolescenti (età ≥ 12 anni) e adulti con diagnosi di rinite allergica moderata o grave indotta da acari della polvere domestica sono stati inclusi in uno studio internazionale randomizzato di fase III, in

doppio cieco, controllato con placebo, di circa 12 mesi di trattamento con placebo o compressa sublinguale da 300 IR di HDM (acaro della polvere domestica).

Un totale di 1607 pazienti è stato randomizzato. Circa il 38% dei pazienti presentava all'inclusione concomitante asma lieve controllata e il 46% era polisensibilizzato.

L'endpoint primario era il punteggio totale combinato medio (aTCS, average Total Combined Score) per 4 settimane alla fine del periodo di trattamento.

SL75.14	ORYLMYTE300 IR Media LS	Placebo Media LS	Differenza assoluta dal placebo	Differenza relativa* dal placebo	Valore di p**
Endpoint primario (FAS modificato)	N=586	N=676			
Punteggio totale combinato ¹ (Intervallo: 0-15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9%	<0,0001
Endpoint secondari chiave					
FAS modificato	N=586	N=676			
Punteggio farmaci e sintomi combinato ² (Intervallo: 0-6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0%	<0,0001
Punteggio totale del sintomo della rinite ³ (Intervallo: 0-12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8%	<0,0001
Punteggio totale del sintomo della rinocongiuntivite ⁴ (Intervallo: 0-18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1%	0,0002
Punteggio per farmaci al bisogno (Intervallo: 0-3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7%	0,0004
PSCD ₂₋₀ ⁵	Media/mediana 31,82/4,35	Media/mediana 25,44/0,00	-	-	0,0082
FAS	N=711	N=765			
	n Media LS	n Media LS			
Questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite Punteggio complessivo ⁶ (Intervallo: 0-6)	625 1,42	678 1,62	-0,19	-12,0%	0,0004
Valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente ⁷	Numero di pazienti che ha riferito un miglioramento dei sintomi (%) 529 (80,8%)	522 (72,4%)	-	-	0,0003

FAS: Full Analysis Set; Media LS: media dei minimi quadrati; FAS modificato: pazienti che rientravano nel FAS e avevano una valutazione per la variabile interessata durante il periodo di valutazione primario; N: numero di pazienti in ogni gruppo di trattamento; n: numero di pazienti con dati disponibili per l'analisi

*Differenza relativa: differenza assoluta / placebo

**Valore di p ANCOVA sui valori assoluti per tutti i punteggi, test di Wilcoxon della somma dei ranghi per PSCD₂₋₀ e test del chi quadro per la valutazione globale dell'efficacia del trattamento

¹Il punteggio totale combinato (TCS, Total Combined Score) è la somma del punteggio dei sintomi (la somma del punteggio per starnuti, rinorrea, prurito nasale e congestione nasale) e il punteggio per il farmaco al bisogno.

²Il punteggio per sintomi e farmaci combinato bilancia in modo uguale il punteggio per i sintomi e il punteggio per i farmaci di emergenza.

³Il punteggio totale per rinite è la somma dei quattro punteggi per i sintomi di rinite.

⁴Il punteggio totale per rinocongiuntivite è la somma dei sei punteggi per i sintomi di rinocongiuntivite.

⁵La percentuale di giorni con sintomi controllati₂₋₀: percentuale di giorni con un punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza assunzione di farmaci al bisogno.

⁶Il questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite che comprende 7 domini è stato valutato alla fine del periodo di trattamento.

⁷La valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente è stata valutata alla fine del periodo di trattamento su una scala Likert a 15 punti.

La differenza di -0,26 nell'*endpoint* secondario predefinito ACSMS (Average Combined Symptom and Medication Score) (0-6) (punteggio bilanciato pubblicato dalla Società Europea EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)) dimostra rispetto al placebo un effetto della compressa HDM di una classe di gravità in un sintomo durante tutto l'anno, nel set della popolazione FAS modificata.

Inoltre, un effetto molto simile è stato dimostrato in un'analisi post-hoc utilizzando un punteggio ATCRS (Average Total Combined Rhinitis Score) bilanciato (0-24) (Media LS: -1,07 [-1,35; -0,79] nel set della popolazione FAS modificata).

Studio VO57.07

Adulti con diagnosi di rinite allergica da acari della polvere domestica (HDM) sono stati randomizzati in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase II/III per ricevere una compressa sublinguale da 500 IR di HDM, una compressa da 300 IR o placebo una volta al giorno per 1 anno e sono stati monitorati per il successivo anno. 509 partecipanti sono stati randomizzati e 427 hanno proseguito senza immunoterapia per un anno. Circa il 30% dei pazienti presentava asma al basale e il 52% era polisensibilizzato.

L'*endpoint* primario era il punteggio medio dei sintomi (aASS, average Adjusted Symptom Score) aggiustato negli ultimi 3 mesi dell'anno 1.

VO57.07	ORYLMYTE 300 IR Media LS	Placebo Media LS	Differenz a assoluta dal placebo	Differenza relativa* dal placebo	Valore di p**
Endpoint primario (FAS modificato_{y1})	N=141	N=153			
Punteggio corretto assegnato ai sintomi ¹ (Intervallo: 0-12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9%	0,0150
Endpoint secondari chiave					
FAS modificato_{y1}	N=141	N=153			
Punteggio totale dei sintomi della rinite ² (Intervallo: 0-12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5%	0,0067
Punteggio per i	0,33	0,32	0,01	1,8%	0,9241

farmaci al bisogno (Intervallo: 0-3)						
PSCD ₂₋₀ ³	Media/mediana 51,49/57,78	Media/mediana 41,83/38,04	-	-		0,0140
FAS_{Y1}	N=153	N=163				
	n Media LS	n Media LS				
Questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite Punteggio complessivo ⁴ (Intervallo: 0-6)	135 1,05	144 1,37	-0,31	-23,0%		0,0040
Valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente ⁵	Numero di pazienti che ha riferito un miglioramento dei sintomi (%)					
	120 (80,5%)	96 (59,6%)	-	-		0,0001

FAS_{Y1}: Full Analysis Set anno 1; Media LS: media dei minimi quadrati; FAS_{Y1} modificato: pazienti che rientravano nel FAS_{Y1} e avevano una valutazione per la variabile interessata durante il periodo di valutazione primario del primo anno; N: numero di pazienti in ogni gruppo di trattamento; n: numero di pazienti con dati disponibili per l'analisi

*Differenza relativa: differenza assoluta / placebo

**Valore di p ANCOVA sui valori assoluti per tutti i punteggi, test di Wilcoxon della somma dei ranghi per PSCD₂₋₀ e test Cochran-Mantel-Haenszel per la valutazione globale dell'efficacia del trattamento

¹Il punteggio corretto assegnato ai sintomi aggiusta il punteggio dei sintomi (la somma dei punteggi per starnuti, rinite, prurito nasale e congestione nasale) rispetto all'uso di farmaci al bisogno (ovvero antistaminici e corticosteroidi).

²Il punteggio totale per rinite è la somma dei quattro punteggi per i sintomi di rinite.

³La percentuale di giorni con sintomi controllati₂₋₀: percentuale di giorni con un punteggio assegnato ai sintomi non superiore a 2 e senza assunzione di farmaci al bisogno.

⁴Il questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite che comprende 7 domini è stato valutato alla fine del periodo di trattamento.

⁵La valutazione globale dell'efficacia del trattamento da parte del paziente è stata valutata alla fine del periodo di trattamento su una scala Likert a 5 punti.

Dopo 1 anno di trattamento negli adulti, l'effetto di ORYLMYTE si è mantenuto per un anno dalla fine del trattamento.

Popolazione pediatrica

Gli studi clinici SL75.14, 1207D1731 e 1501D1732 hanno incluso rispettivamente 341, 181 e 156 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Di questi furono valutabili per l'efficacia 312 (300 IR: 155, Placebo: 157) adolescenti nello studio SL75.14, 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, Placebo: 59) nello studio 1207D1731 e 154 (300 IR: 75, Placebo: 79) nello studio 1501D1732. Nonostante questi studi non fossero stati disegnati per dimostrare l'efficacia nei sottogruppi di età, l'effetto del trattamento negli adolescenti era costantemente a favore di 300 IR come osservato nella popolazione generale, con una differenza relativa rispetto al placebo nel punteggio totale combinato di -15,5% nello studio SL75.14, e una differenza relativa rispetto al placebo nel punteggio corretto assegnato ai sintomi di -26,9% e -13,6% rispettivamente negli studi 1207D1731 e 1501D1732.

In un altro studio pediatrico in doppio cieco controllato verso placebo, VO64.08, 471 bambini e adolescenti (di età compresa tra 5 e 17 anni) avevano ricevuto ORYLMYTE a una dose fino a 300 IR (n=241) o placebo (n=230). Non sono stati osservati effetti significativi del trattamento con ORYLMYTE rispetto al placebo. In entrambi i gruppi i pazienti hanno riportato solo pochi sintomi durante e dopo il trattamento, e lo studio è stato interrotto anticipatamente per la mancata rilevanza in accordo alle raccomandazioni del comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ORYLMYTE sui bambini di età inferiore a 5 anni con rinite allergica da acari della polvere domestica.

È stato condotto lo studio clinico VO64.08 su bambini e adolescenti (di età compresa tra 5 e 12 anni d'età) come pianificato nel programma di sviluppo pediatrico. L'Agenzia Europea per i Medicinali ha confermato la conformità con il piano di sviluppo pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'effetto farmacologico dei principi attivi contenuti nella compressa di acari della polvere domestica non è correlato ai livelli di allergeni nel sangue. Gli allergeni sono macromolecole che difficilmente possono attraversare le membrane biologiche per diffusione passiva, e pertanto si presume che l'entità dell'assorbimento sistemico degli estratti da acari della polvere domestica sia molto bassa o trascurabile. Pertanto, non sono stati condotti studi di farmacocinetica negli animali o nell'uomo per investigare il profilo farmacocinetico di ORYLMYTE.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tolleranza locale. Non sono disponibili dati sufficienti per trarre conclusioni sulla tossicità relativi alla riproduzione e allo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Mannitolo (E 421)
Lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Poliammide Orientata (OPA)/Alluminio/PVC con un foglio di alluminio all'interno dell'imballaggio esterno.

Confezione: confezione da 3 compresse sublinguali da 100 IR e 28 compresse sublinguali da 300 IR

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STALLERGENES

6 rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Francia

Tel. +33 (0) 1 55 59 20 00

Fax +33 (0) 155 59 21 68

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

AIC n. 048824041: "100 IR + 300 IR Compresse Sublinguali" 3 compresse da 100 IR in blister OPA/Al/PVC + 28 compresse da 300 IR in blister OPA/Al/PVC.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO