1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORALAIR 100 IR & 300 IR tabletten voor sublinguaal gebruik
Startbehandeling

ORALAIR 300 IR tabletten voor sublinguaal gebruik
Vervolgbehandeling

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat.

Een 100 IR tablet voor sublinguaal gebruik bevat 83,1 - 83,6 mg lactosemonohydraat.
Een 300 IR tablet voor sublinguaal gebruik bevat 81,8 - 83,1 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

De tabletten van 100 IR zijn licht gespikkeld wit tot beige met “100” gegraveerd aan beide kanten.
De tabletten van 300 IR zijn licht gespikkeld wit tot beige met “300” gegraveerd aan beide kanten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering
De therapie bestaat uit een startbehandeling (waaronder een 3-daagse oplopende dosering) en een vervolgbehandeling.

De startbehandeling komt overeen met de eerste maand van behandeling met ORALAIR 100 IR & 300 IR tabletten voor sublinguaal gebruik:

Kleine blisterverpakking	Dag 1	1 x 100 IR tablet
	Dag 2	2 x 100 IR tabletten
Grote blisterverpakking	Dag 3	1 x 300 IR tablet
	Dag 4	1 x 300 IR tablet
	Dag 5	1 x 300 IR tablet
	.	
	.	
	Dag 30	1 x 300 IR tablet

Vanaf de tweede maand dient de behandeling vervolgd te worden met één ORALAIR 300 IR tablet voor sublinguaal gebruik per dag tot het einde van het pollenseizoen.

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

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

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

Speciale patiëntenpopulaties
Klinische ervaring met immunotherapie met ORALAIR bij patiënten ouder dan 50 jaar ontbreekt.

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

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

Wijze van toediening
Tabletten moeten onder de tong worden gehouden totdat ze volledig zijn opgelost (gedurende tenminste 1 minuut) en dan worden doorgeslikt.

Aangeraden wordt de tabletten overdag in te nemen, in een lege mond.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Ernstige en/ofof instabiele astma (FEV1 < 70 % voorspelde waarde);
- Ernstige immuundeficiëntie of auto-immuunziekte;
- Maligne ziekten (bijv. kanker);
- Orale ontstekingen (zoals orale lichen planus, orale ulceraties of orale mycose).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij chirurgische ingrepen in de mond, waaronder het verwijderen van tanden/kiezen, dient de behandeling met ORALAIR gestopt te worden totdat de mondholte volledig is genezen.

Bij patiënten die worden behandeld met tricyclische antidepressiva en monoamine oxidase remmers (MAO-remmers) dient het gebruik van specifieke immunotherapie zorgvuldig afgewogen te worden.

Vanwege de aanwezigheid van lactose dienen patiënten met zeldzame erfelijke galactose intolerantie, de Lapp lactase deficiëntie of glucosegalactose malabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Ernstige allergische reacties kunnen worden behandeld met adrenaline. De effecten van adrenaline kunnen worden versterkt bij patiënten die worden behandeld met tricyclische antidepressiva en monoamine oxidase remmers (MAO-remmers), met mogelijke fatale gevolgen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van ORALAIR tijdens de zwangerschap.
Dierstudies tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan wat betreft reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het starten met allergeen-specifieke immunotherapie te vermijden tijdens de zwangerschap. Als de patiënt tijdens de behandeling zwanger wordt, kan het gebruik van ORALAIR worden voortgezet indien nodig, maar onder nauwlettend toezicht.

Borstvoeding
Het is onbekend of het allergeenextract van 5 graspollen in de melk wordt uitgescheiden.
Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het starten met allergeen-specifieke immunotherapie te vermijden tijdens de borstvoeding.
Aangezien de systemische blootstelling aan de actieve stof van ORALAIR voor een vrouw die borstvoeding geeft verwaarloosbaar is, kan het gebruik van ORALAIR tijdens de borstvoeding worden overwogen. Het voordeel van de behandeling voor de vrouw en het voordeel van borstvoeding voor het kind dient daarbij te worden afgewogen.

Vruchtbaarheid
Gegevens over invloed op de vruchtbaarheid van de mens zijn niet beschikbaar.
Met de actieve stof van ORALAIR zijn geen vruchtbaarheidsstudies bij dieren uitgevoerd. Echter, histopathologische bestudering van de mannelijke en vrouwelijke reproductieve organen lieten geen afwijkingen zien na toxiciteitsstudies met herhaalde dosis met het allergeenextract van 5 grassen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische studies, zijn in totaal 1038 volwassenen en 154 pediatrische patiënten met graspollen-geassocieerde allergische rhinoconjunctivitis zijn behandeld met ORALAIR 300 IR eenmaal daags in placebo-gecontroleerde klinische studies. De ongewenste effecten die in een grotere frequentie zijn gemeld door deze patiënten dan door patiënten die placebo ontvingen zijn samengevat in de onderstaande tabel.
Het merendeel van de bijwerkingen die tot voortijdige terugtrekking uit de studie leidden, waren reacties op de plaats van inname. Deze waren mild of matig in hevigheid en waren niet-ernstig.

Tabel met bijwerkingen

Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen per orgaansysteem en frequentie [zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zeldzaam (≥1/10.000, <1/1.000)]. Binnen elke frequentie categorie worden de ernstige reacties als eerste aangegeven.

Orgaansysteemklasse / Frequentie / Bijwerkingen		
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Vaak	Nasofaryngitis, rhinitis
	Soms	Koortslip, otitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Soms	Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen		
	Soms	Overgevoeligheid, oraal allergie syndroom
Psychische stoornissen		
	Soms	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Dysgeusie, slaperigheid, duizeligheid
	Zeldzaam	Angst
Oogaandoeningen		
	Vaak	Jeukende ogen, conjunctivitis, tranende ogen
	Soms	Roodheid van de ogen, oedeem van de ogen, droogheid van de ogen
Oor- en evenwichtsorgaanaandoeningen		
	Vaak	Jeukende oren
	Soms	Onaangenaam gevoel in het oor
Vasculaire aandoeningen		
	Zeldzaam	Blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Zeer vaak	Keelirritatie
	Vaak	Astma, allergische rhinitis (neusverstopping, niezen, rinorroe, ongemak aan de neus), hoest, orofaryngeale pijn, faryngeaal oedeem, verstopping van de sinussen, dyspnoea, dysfonie, droge keel, orofaryngeale blaar, orofaryngeaal ongemak
	Soms	Faryngeale hypo-esthesie, gevoel van beklemming van de keel, piepende ademhaling, laryngeaal oedeem
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Jeuk in de mond
	Vaak	Buikpijn, diarree, braken, oedeem van de mond, Jeuk aan de tong, oedeem van de lippen, paresthesie aan de mond, dyspepsie, oedeem van de tong, hypo-esthesie in de mond, stomatitis, jeuk aan de lippen, onaangenaam gevoel in de mond, misselijkheid, glossodynie, droge mond, dysfagie
	Soms	Pijn aan de mond, gingivitis, cheilitis, gastritis, glossitis, vergroting van de speekselklieren, gastroesofagale reflux, tongaandoening, speeksel hypersecretie, mond ulceratie, oesofagale pijn, oedeem van het gehemelte, aandoening van de mond, odynofagie, oprisping
Huid en onderhuidaandoeningen		
	Vaak	Urticaria, jeuk, atopische dermatitis
	Soms	Angio-oedeem, huiduitslag, acne
	Zelden	Oedeem van het gelaat
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak	Onaangenaam gevoel op de borst
	Soms	Gevoel van brok in de keel, athenie, grieperige aandoening
Onderzoeken		
	Zeldzaam	Toename van eosininofiele telling
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
	Soms	Ontvelling

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

Omschrijving van enkele bijwerkingen

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

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

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

Pediatrische patiënten
Over het algemeen is het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat bij volwassenen. De volgende reacties genoemd in de samenvatting in tabelvorm werden door kinderen met een hogere incidentie gerapporteerd dan door volwassenen: hoest, nasofaryngitis, oedeem van de mond (zeer vaak), oraal allergie syndroom, cheilitis, glossitis, gevoel van brok in de keel, onaangenaam gevoel in het oor (vaak).

In aanvulling op de samenvatting in tabelvorm werden de volgende reacties door kinderen en jongeren die ORALAIR ontvingen gemeld: tonsilitis, bronchitis (vaak), pijn op de borst (soms).

Post-marketing
Verder zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd gedurende post-marketing onderzoek bij volwassenen, adolescenten en kinderen: astma exacerbatie, systemische allergische reactie, eosinofiele oesofagitis.
De frequentie van deze reacties bij behandeling met ORALAIR is niet bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

Klinische werkzaamheid (V034.04 studie):
Een Europese, multicenter, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is uitgevoerd.Aan de studie namen 628 volwassenen deel met seizoensgebonden allergische rhinitis en/of rhinoconjunctivitis veroorzaakt door graspollen, zoals bevestigd door cutane testen en een positieve titer van IgE specifiek voor graspollen.

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

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

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

Analyse van de werkzaamheid van de 300 IR groep versus de placebogroep (aantal proefpersonen die in de Intent to Treat (ITT) populatie waren opgenomen was resp. 136 en 148) leverde de volgende resultaten op:
VO34.04 studie: Werkzaamheidsresultaten (tijdens één pollenseizoen)

Primair eindpunt

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

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo
** p-waarde ANCOVA
[A] Symptoomscore: gemiddelde dagelijkse totale rhinoconjunctivitis symptoomscore voor elke patiënt gedurende het graspollenseizoen. Rhinoconjunctivitis symptomen die zijn gemeten zijn niezen, loopneus, jeukende neus, verstopte neus, tranende ogen en jeukende ogen (0-18 scorebereik, De hoogste waarde van 18 betekent permanent zeer ernstig niveau van alle zes symptomen).

Secundaire eindpunten

VO34.04 studie	Allergeenextract 300IR Gemiddelde (SD) *Mediaan*	Placebo Gemiddelde (SD) *Mediaan*	Absoluut gecorrigeeerd verschil Gemiddelde [BI 95%]	Relatief gemiddeld verschil* %	p-waarde**
Medicatiegebruik [B]	19,7% (24,8) *10,6%*	27,9 % (29.,3) *19,7%*	-	-	-
Kwaliteit van leven score [C]	1,08 (0,96) *0,89*	1,37 (1,041) *1,20*	-0,25 [-0,47 ; -0,04]	21,1%	<0,0199

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo
** p-waarde ANCOVA
[B] Medicatiegebruik: Percentage dagen per patiënt waarop tenminste één geneesmiddel is ingenomen, p-waarde 0,0194 NS (Wilcoxon).
[C] De kwaliteit van leven werd beoordeeld tijdens de piek van het pollenseizoen met behulp van de Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire RQLQ (0-7 scorebereik). Hoe hoger de score, des te slechter de kwaliteit van leven) .

Algemene evaluatie van de werkzaamheid van de behandeling toonde aan dat 119/135 patiënten (88%) van de patiënten in de ORALAIR 300 IR groep en 108/147 patiënten (73%) in de placebogroep een lichte tot matige of goede tot uitstekende verbetering merkte in vergelijking met hun herinnering aan het vorige pollenseizoen.

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

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

Post-hoc eindpunten (verricht na deblindering)

VO34.04 studie	ORALAIR 300IR Gemiddelde (SD) *Mediaan*	Placebo Gemiddelde (SD) *Mediaan*	Absoluut gecorrigeeerd verschil Gemiddelde [BI 95%]	Relatief gemiddeld verschil* %	p-waarde
Gemiddelde gecorrigeerde symptoomscore [D]	4,17 (3,39) *3,57*	5,88 (3,82) *5,26*	-1,84 [-2,66 ; -1,02]	29,1%	<0,0001**
Gemiddelde medicatiescore [E]	0,31 (0,43) *0,16*	0,48 (0,53) *0,31*	-0,17 [-0,29 ; -0,05]	35,0%	0,0047**
$PSCD_{2-0}$ [F]	43,5% (33,8) *38,6*	28.7% (30,7) *17,1*	-	-	0,0001***
PSFD [G]	25,3% (30,2) *10,9*	14,9% (23,6) *0,0*	-	-	0,0006***

*Relatief gemiddelde verschil: Absoluut verschil / Placebo
** p-value ANCOVA/*** p-value Wilcoxon
[D] Gemiddelde gecorrigeerde symptoomscore (GGSS): Gemiddelde symptoomscores gecorrigeerd voor medicatiegebruik (voor elke patiënt, die dagelijks symptoomscores bijhoudt en die dagelijks medicatie gebruikt).
[E] Gemiddelde medicatiescore: gemiddelde dagelijkse medicatiescore voor elke patiënt tijdens het graspollenseizoen. De gebruikte medicatie werd als volgt gescoord: geen medicatie = 0, antihistaminica (oraal en/of oculair) = 1, nasale corticosteroïden = 2 en orale corticosteroïden = 3.
[F] Percentage van symptoomgecontroleerde dagen ($PSGD_{2-0}$): Percentage dagen met een symptoomscore niet hoger dan 2 en zonder gebruik van medicatie.
[G] Aandeel van symptoom- en medicatievrije dagen (ASVD): Percentage dagen zonder symptomen en zonder inname van medicatie.

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

Pediatrische patiënten
Een Europese, multicenter, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (VO52.06 studie) is uitgevoerd.
Aan de studie namen 278 patiënten deel in de leeftijd van 5 tot 17 jaar met seizoensgebonden allergische rhinitis en/of rhinoconjunctivitis veroorzaakt door graspollen, zoals bevestigd door cutane testen en een positieve titer van IgE specifiek voor graspollen.
De patiënten werden in 2 groepen gerandomiseerd: placebo (n=139) of ORALAIR 300 IR/dag (n=139). Elke patiënt ontving eenmaal daags een

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

Analyse van de werkzaamheid van de 300 IR groep versus de placebogroep (het aantal proefpersonen dat in de Intent to Treat (ITT) populatie was opgenomen was resp. 131 en 135) leverde de volgende resultaten op:
VO52.06 studie: Werkzaamheidsresultaten (tijdens één pollenseizoen)

Primair eindpunt

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

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo
** p-waarde ANCOVA
[A] Symptoomscore: gemiddelde dagelijkse totale rhinoconjunctivitis symptoomscore voor elke patiënt gedurende het graspollenseizoen. Rhinoconjunctivitis symptomen die zijn gemeten zijn niezen, loopneus, jeukende neus, verstopte neus, tranende ogen en jeukende ogen (0-18 scorebereik, De hoogste waarde van 18 betekent permanent zeer ernstig niveau van alle zes symptomen).

Secundaire eindpunten

VO52.06 studie	ORALAIR 300IR Gemiddelde (SD) *Mediaan*	Placebo Gemiddelde (SD) *Mediaan*	Absoluut gecorrigeerd verschil Gemiddelde [BI 95%]	Relatief gemiddeld verschil* %	p-waarde**
Gemiddelde medicatiescore [B]	0,60 (0,61) *0,39*	0,79 (0,65) *0,76*	-0,20 [-0,34 ; -0,06]	24,1%	0,0064
Medicatiegebruik [C]	35.4% (33,2) *26,8%*	46,5% (34,6) *49,0%*	-	-	-

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo
**p-waarde ANCOVA
[B] Gemiddelde medicatiescore: gemiddelde dagelijkse medicatiescore voor elke patiënt tijdens het graspollenseizoen. De gebruikte medicatie werd als volgt gescoord: geen medicatie = 0, antihistaminica (oraal en/of oculair) = 1, nasale corticosteroïden = 2 en orale corticosteroïden = 3.
[C] Medicatiegebruik: percentage dagen per patiënt waarbij tenminste één geneesmiddel is ingenomen, p-waarde 0,0146 NS (Wilcoxon).

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

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

Post-hoc eindpunten (verricht na deblindering)

VO52.06 studie	ORALAIR 300IR Gemiddelde (SD) *Mediaan*	Placebo Gemiddelde(SD) *Mediaan*	Absoluut gecorrigeeerd verschil Gemiddelde [BI 95%]	Relatief gemiddeld verschil* %	p-waarde
Gemiddelde gecorrigeerde symptoomscore [D]	4,30 (3,57) *3,33*	6,12 (3,85) *5,28*	-1,64 [-2,51 ; -0,78]	29,8%	0,0002**
$PSCD_{2-0}$ [E]	33,8% (30,0) *30,0*	23,7% (27,2) *12,2*	-	-	0,0107***
PSFD [F]	19,2% (24,9) *5,2*	10,5% (18,4) *0,0*	-	-	0,0037***

*Relatief gemiddeld verschil: Absoluut verschil / Placebo
** p-waarde ANCOVA/*** p-waarde Wilcoxon
[D] Gemiddelde gecorrigeerde symptoomscore (GGSS): Gemiddelde symptoomscore gecorrigeerd voor medicatiegebruik (voor elke patiënt, die dagelijkse symptoomscores bijhoudt en die dagelijks medicatie gebruikt) .
[E] Percentage symptoomgecontroleerde dagen ($PSGD_{2-0}$): Percentage dagen met een symptoomscore niet hoger dan 2 en zonder gebruik van medicatie.
[F] Aandeel symptoom- en medicatievrije dagen (ASVD): Percentage dagen zonder symptomen en zonder inname van medicatie.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij een enkele dosis, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, lokale tolerantie en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.
Juveniele toxiciteitsstudies in ratten, waarbij gedurende 10 weken een dagelijkse dosering van de hoogste dosis (300 maal de maximale humane therapeutische dosis) werd toegediend, ging gepaard met een significant verkorte APTT (Activated Partial Thromboplastin Time); dit was uitsluitend het geval bij mannen. Klinische tekenen noch histopathologische bevindingen werden echter waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 evallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor het bewaren van dit geneesmiddel bestaan geen speciale temperatuurvoorschriften.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Startbehandeling

1 x 3 tabletten voor sublinguaal gebruik van 100 IR in een kleine blisterverpakking + 1 x 28 tabletten voor sublinguaal gebruik van 300 IR in een blisterverpakking. Elke blisterverpakking (Alu/Alu) bestaat uit een film (polyamide/aluminium/polyvinylchloride) aan de ene zijde en een hitteverzegelde folie (aluminium) gecoat met een vernis (vinyl) aan de andere zijde.

Vervolgbehandeling

1 x 30 tabletten voor sublinguaal gebruik van 300 IR in een blisterverpakking (Alu/Alu) bestaande uit een film (polyamide/aluminium/polyvinylchloride) aan de ene zijde en een hitteverzegelde folie (aluminium) gecoat met een vernis (vinyl) aan de andere zijde. Verpakkingsgrootte van 1 of 3.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
Frankrijk
Tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00
Fax 0033 (0) 1 55 59 21 68

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

ORALAIR 100 IR & 300 IR: BE364515
ORALAIR 300 IR: BE364524

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/03/2010.
Datum van laatste hernieuwing: 2/09/2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2016