

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORALAIR 300 IR dilaltı tabletleri

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Domuz ayrığı (*Dactylis glomerata L.*),

Tatlı ilkbahar otu (*Anthoxanthum odoratum L.*),

İngiliz çimi (*Lolium perenne L.*),

Çayır salkım otu (*Poa pratensis L.*)

Çayır kelp kuyruğu (*Phleum pratense L.*)

çim poleni alerjen ekstraktlarından dilaltı tablet başına 300 IR\* içerir.

\*IR (Reaktivite indeksi): IR birimi, Stallergenes ürünlerinin alerjenikliğini belirtmektedir: Stallerpoint® kullanılarak yapılan bir deri prik testinde ürün, bu alerjene duyarlı olan 30 hastada 7 mm çapında bir kabartıya neden oluyorsa bu alerjen ekstraktının 100 IR/mL içerdiği kabul edilir (geometrik ortalama). Bu hastaların deri reaktivitesi, eş zamanlı olarak %9 kodein fosfat veya 10 mg/mL histamin ile yapılan deri prik testlerine pozitif yanıt ile gösterilmiştir. Bu birim cinsi, diğer alerjen üreticilerinin kullandıkları birim cinsleriyle benzerlik göstermemektedir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat

81.8-83.1 mg

Mannitol (E421)

0.30 – 1.27 mg

Kroskarmeloz sodyum

2.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Dilaltı tablet

Beyaz ila bej renkli, hafif benekli ve her iki yüzünde “300” baskısı olan yuvarlak tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Pozitif deri testi ve/veya çim polenine spesifik pozitif bir spesifik IgE titresi ile doğrulanmış ve klinik bulgular gösteren erişkinler, adolesanlar ve çocuklardaki (5 yaş üzeri) çim poleni alerjik riniti ve/veya konjunktivitinin tedavisi.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ORALAIR tedavisi, sadece alerjik hastalıkların tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından reçete edilmeli ve başlanmalıdır. Pedyatrik tedavilerde ise hekim aynı zamanda çocuklarda de uzmanlaşmış olmalıdır.

Hasta ve hekimin olası yan etkiler ve reaksiyonları tartışmaları açısından ilk ORALAIR tabletlerinin tıbbi gözetim altında verilmesi ve hastanın 30 dakika takip edilmesi önerilmektedir.

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Yetişkinler, adolesanlar ve çocuklar (5 yaştan itibaren):

Tedavi, başlangıç tedavisi (3 günlük doz artışını içerir) ve devam tedavisinden oluşmaktadır.

Bu kısa ürün bilgisi devam tedavisi (tedavinin 2. ayından itibaren) içindir.

2. aydan itibaren polen mevsiminin sonuna kadar devam tedavisi günde bir kez alınan ORALAIR 300 IR'lik dilaltı tabletlerle devam etmelidir.

Tedavi, polen mevsiminin beklenen başlangıcından yaklaşık 4 ay önce başlamalı ve polen mevsimi sona erene kadar devam etmelidir.

İlk polen mevsimi sırasında semptomlarda anlamlı herhangi bir iyileşme görülmezse tedaviye devam etmek açısından herhangi bir endikasyon yoktur.

Genel olarak, tedaviye 7 günden daha kısa süreyle ara verildiyse, devam edilmesi gereklidir. Ara verilen süre 7 günden uzunsa, tedaviye tıbbi gözetim altında devam edilmesi önerilir.

**Uygulama şekli:**

Tablet tam olarak çözünene kadar dilin altında tutulmalı (en az 1 dakika) ve sonra yutulmalıdır.

Tabletlerin gün içinde, tek başına alınması önerilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Bu hasta grubu hakkında spesifik bilgi bulunmamaktadır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Bu hasta grubu hakkında spesifik bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

ORALAIR'in 5 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Çocuklarda ORALAIR ile birden fazla polen mevsimi boyunca tedaviye ilişkin veri bulunmamaktadır.

Adolesanlarda ve 5 yaşından itibaren çocuklarda kullanılacak pozoloji, yetişkinlerdeki ile aynıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

50 yaş üzerindeki hastalarda ORALAIR ile yapılan immünoterapi hakkındaki klinik deneyimler yeterli değildir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Eş zamanlı olarak beta-bloker kullanmak
- Ağır ve/veya kararsız astım ( $FEV_1 < \text{beklenen değerin } \%70'i$ )
- Ağır immün yetmezlik veya otoimmün hastalık
- Habis hastalıklar (ör: kanser)
- Oral inflamasyon (oral liken planus, oral ülserasyon veya oral mikoz gibi)

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Diş çekimi de dahil olmak üzere oral cerrahi durumlarında ORALAIR tedavisi tam iyileşme olana kadar kesilmelidir.

Trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile tedavi uygulanan hastalarda spesifik immünoterapi dikkatli şekilde göz önünde bulundurulmalıdır.

Dilaltı tablet immünoterapisi sırasında eosinofilik özofajit bildirilmiştir. ORALAIR ile tedavi sırasında, disfaji veya göğüs ağrısı gibi ciddi veya kalıcı gastroözofageal semptomlar oluşursa, ORALAIR tedavisi durdurulmalı ve hasta doktoru tarafından değerlendirilmelidir. Tedaviye sadece doktorun önerisi ile devam edilebilir.

Beta-adrenerjik blokerler alan hastalar, anafaksi gibi ciddi sistemik reaksiyonların tedavisinde kullanılan olağan epinefrin dozlarına cevap vermeyebilir. Özellikle, beta-adrenerjik blokerler epinefrinin kalp uyarıcı ve bronş genişletici etkilerini antagonize eder.

Bu ürünün içeriğinde laktoz monohidrat bulunmaktadır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İçeriğinde bulunan mannitolün hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

Bu tıbbi ürün her tablette 0.0125 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

ORALAIR ile yapılan klinik çalışmalarda, alerjik semptomların giderilmesi için ilaç kullanan (antihistaminikler, steroidler) hastalarda herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

ORALAIR ile yapılan tedavi sırasında diğer alerjenlerle yapılan eş zamanlı immünoterapilerin risk oluşturduğunu gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Ciddi alerjik reaksiyonlar adrenalin ile tedavi edilebilir. Trisiklik antidepresanlar ve MAOI kullananlarda adrenalinin etkileri ölümcül sonuçlar doğurabilecek kadar büyüyebilir.

ORALAIR tedavisi ile eş zamanlı aşılamalara ilişkin klinik deneyimler yeterli değildir. Hastanın tıbbi açıdan genel durumunun değerlendirilmesinden sonra ORALAIR tedavisini kesmeden aşılama yapılabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Bu durumdaki kadınlarda sublingual immünoterapiye kontrendike olabilecek herhangi bir klinik veri, pazarlama sonrası gözetim verisi, veya literatür bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

ORALAIR için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Tedbir amaçlı olarak, gebelik sırasında alerjen immünoterapisine başlanmaması tercih edilir. Eğer tedavi sırasında hamilelik başlarsa, gerekli olduğu takdirde ORALAIR tedavisi sıkı tıbbi takiple sürdürülebilir.

### **Laktasyon dönemi**

5 çim poleni alerjen ekstraktının süte geçip geçmediği bilinmemektedir.

Tedbir amaçlı olarak, emzirme sırasında alerjen immünoterapisine başlanmaması tercih edilir. Bununla birlikte, emziren kadınların ORALAIR etkin maddesine sistemik maruziyeti gözardı edilebilir olduğundan, tedavinin anne için yararı ve anne sütünün çocuk için yararı dikkate alınarak emzirme sırasında ORALAIR kullanılması düşünülebilir.

### **Üreme yeteneği/ Fertilité**

İnsanlarda üreme yeteneği/fertilité üzerine etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

ORALAIR etkin maddesiyle hayvanlarda fertilité çalışması yapılmamıştır. Bununla birlikte, erkek ve dişi üreme organlarının histopatolojik incelemesi, 5 çim poleni alerjen ekstraktıyla yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında advers bulgu göstermemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ORALAIR'in araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

### **4.8.İstenmeyen etkiler**

ORALAIR tedavisi sırasında hastalar uygulama bölgesi reaksiyonları ve/veya sistemik alerjik semptomlar oluşturabilecek alerjenlere maruz kalırlar.

Bu nedenle tedavi süresince uygulama bölgesi reaksiyonları (örn. oral prurit ve boğaz iritasyonu) beklenebilir.

Bir hastada uygulama bölgesi reaksiyonu oluşması halinde semptomatik tedavi (örn. antihistaminiklerle) dikkate alınabilir.

Herhangi bir alerjen immünoterapisiyle olduğu gibi, laringofarengal bozukluk veya sistemik alerjik reaksiyonlar (yani derinin, mukoza dokusunun veya ikisinin tutulumunu, solunum güçlüğünü, sürekli gastrointestinal semptomları veya kan basıncında azalma ve/veya ilişkili semptomları kapsayan akut başlangıçlı bir hastalık) dahil şiddetli alerjik reaksiyonlar oluşabilir. Bu ilişkili belirtiler ve semptomlar konusunda hastaları bilgilendiriniz ve bunların oluşması halinde derhal tıbbi yardım almalarını ve tedaviyi bırakmalarını söyleyiniz. Tedavi yalnızca hekimin talimatıyla tekrar başlatılmalıdır.

### ***Klinik deneyimler***

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, çim poleni ile ilişkili alerjik rinokonjunktivit olan toplam 1038 erişkine ve 154 çocuğa günde bir kez 300 IR ORALAIR uygulanmıştır. Bu hastalarda bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Çalışmadan erken ayrılmaya neden olan advers reaksiyonların büyük bölümü uygulama bölgesi reaksiyonları ile tutarlı olmuştur. Bunlar hafif veya orta şiddette görülmüş ve ciddi olmamıştır.

### ***Erişkinler***

Yan etkiler MedDRA kurallarına göre sistem organ sınıfı ve görülme sıklığı açısından sınıflandırılır.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ );

seyrek ( $\geq 1/10,000 - < 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Nazofarenjit, rinit

Yaygın olmayan: Oral herpes, otitis

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lenfadenopati

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, oral alerji sendromu

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi, somnolans, baş dönmesi

Seyrek: Anksiyete

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Gözde prurit, konjunktivit, gözyaşı artışı

Yaygın olmayan: Göz kızarıklığı, gözde ödem, göz kuruluğu

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Kulakta prurit

Yaygın olmayan: Kulak rahatsızlığı

### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Kızarma

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Boğaz iritasyonu

Yaygın: Astım, alerjik rinit (burun tıkanıklığı, hapşırma, rinore, burunda rahatsızlık), öksürük, orofaringeal ağrı, faringeal ödem, sinüs tıkanıklığı, dispne, disfoni, boğaz kuruluğu, orofaringeal kabarcık oluşumu, orofaringeal rahatsızlık

Yaygın olmayan: Faringeal hipoestezi, boğazda gerginlik hissi, hırıltı, laringeal ödem

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Oral prurit

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, kusma, ağız ödemi, dilde prurit, dudak ödemi, oral parestezi, dispepsi, dil ödemi, oral hipoestezi, stomatit, oral rahatsızlık, bulantı, glossodini, ağız kuruluğu, disfaji

Yaygın olmayan: Oral ağrı, jinjivit, keilitis, gastrit, glossitis, tükürük bezi büyümesi, gastroözofageal reflü, dil hastalıkları, aşırı tükürük salgılanması, ağız ülserasyonu, özofageal ağrı, damakta ödem, oral hastalıklar, odinofaji, geçirme

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Ürtiker, prurit, atopik dermatit

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, döküntü, akne

Seyrek: Yüz ödemi

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Göğüs rahatsızlığı

Yaygın olmayan: Boğazda yumru hissi, asteni, grip benzeri hastalık

## **Araştırmalar**

Seyrek: Eozinofil sayısında artış

## **Yaralanma ve zehirlenme**

Yaygın olmayan: Ekskoriasyon

Bir klinik çalışmada üç ardışık im polen mevsimi boyunca ORALAIR ile tedavi uygulanan erişkinler tarafından ilk tedavi dönemi sırasında bildirilen advers reaksiyonlara kıyasla ikinci ve üçüncü tedavi dönemleri sırasında daha az tipte ve daha düşük sıklıkta advers reaksiyon bildirilmiştir.

### *Pediyatrik popülasyon*

Genel olarak, pediyatrik popülasyonda güvenlilik profili erişkinlerdekine benzerdir. Listelenen aşağıdaki reaksiyonlar erişkinlere göre pediyatrik popülasyonda daha yüksek insidanda bildirilmiştir: Öksürük, nazofarenjit, ağız ödemi (ok yaygın), oral alerji sendromu, keilitis, glossitis, boğazda yumru hissi, kulak rahatsızlığı (yaygın).

İlaveten, ORALAIR alan çocuklarda ve adolesanlarda aşağıdaki reaksiyonlar bildirilmiştir: Tonsilit, bronşit (yaygın), göğüs ağrısı (yaygın olmayan).

### *Pazarlama sonrası*

Ayrıca erişkinlerde, adolesanlarda ve çocuklarda yapılan pazarlama sonrası gözetim sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir: Astımın alevlenmesi, sistemik alerjik reaksiyon. ORALAIR tedavisiyle oluşan bu reaksiyonların sıklığı bilinmemektedir.

Çok seyrek vakalarda eosinofilik özofajit bildirilmiştir.

### şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir, (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı**

Herhangi bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Eğer önerilen günlük dozdan daha yüksek bir doz alınırsa, sistemik yan etkiler ve ciddi lokal advers reaksiyonlar da dahil olmak üzere istenmeyen etkilerin görölme riski yükselir. Anjiyoödem, yutma güçlüğü, nefes alıp vermede güçlük, seste değişiklikler veya boğazda doluluk hissi gibi ciddi semptomların görüldüğü vakalarda hekime derhal haber verilmelidir. Olası bir doz aşımı vakasında, advers etkiler semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Alerjen ekstraktı, im poleni.

ATC-Kodu: V01AA02

ORALAIR, im polenlerinden kaynaklanan rinit ve/veya konjunktivit gibi spesifik IgE aracılı alerji semptomları gösteren hastaların tedavisinde kullanılır.

Farmakodinamik etkinin hedefi bağışıklık sistemidir. Amaç, hastanın tedavi edildiği alerjene karşı bir bağışıklık yanıtına yol açmaktır. Spesifik immünoterapinin klinik etkileri

bakımından tam ve kesin etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılıp ortaya konmuş değildir. ORALAIR ile yapılan tedavinin çime karşı sistemik rekabetçi bir antikor yanıtını indüklediği ve spesifik IgG’de bir artışı indüklediği gösterilmiştir. Bu bulguların klinik önemi henüz açıklanamamıştır.

#### **Klinik etkinlik (Çalışma VO34.04):**

Avrupa’da çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya deri testleri ve/veya çim polenlerine spesifik pozitif bir IgE titresiyle doğrulanmış mevsimsel alerjik rinitli ve/veya rinokonjunktivitli 628 erişkin dahil edilmiştir.

Hastalar 4 gruba randomize edilmiştir ki bunlar plasebo (n=156), ORALAIR 100 IR/gün (n=157), ORALAIR 300 IR/gün (n=155) ve ORALAIR 500 IR/gün (n=160) gruplarıdır.

Her bir hastaya polen mevsimin başlamasından yaklaşık 4 ay önce günde bir kez dilaltı dozları verilmeye başlanmış ve buna polen mevsimi boyunca da devam edilmiştir. Analizlerde, ölçülebilir olan 569 hastanın sonuçları kullanılmıştır (plasebo, n=148; ORALAIR 100IR, n=142; ORALAIR 300IR, n=136; ORALAIR 500IR, n=143). Etkinlik, Rinokonjunktivit Total Semptom Skoruna (RTSS) göre değerlendirilmiştir (detayları aşağıda sunulmuştur).

Bu çalışmanın sonuçları 500 ve 300 IR’lik dozların benzer etkinlik gösterdiklerini ve güvenilirlik verileri bakımından da 300 IR’lik dozun daha iyi olduğunu göstermiştir ki bunun neticesinde de önerilen doz günlük 300 IR olmuştur.

300 IR grubundaki etkinlik plasebo grubundakiyle karşılaştırıldığında (*intent to treat* [ITT] popülasyonundaki deneklerin sayısı sırasıyla 136 ve 148’dir) aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur:

VO34.04 çalışması: Etkinlik sonuçları (bir polen mevsimi boyunca)

Birincil sonlanım noktası:

<b>VO34.04 çalışması</b>	<b>ORALAIR 300IR Ortalama (SD)</b> <i>Medyan</i>	<b>Plasebo Ortalama (SD)</b> <i>Medyan</i>	<b>Mutlak Düzeltilmiş Fark Ortalaması [GA %95]</b>	<b>Bağlı ortalama farklılık*</b> %	<b>p-değeri**</b>
Rinokonjunktivit semptom skoru <sup>A</sup>	3.58 (2.98) 2.91	4.93 (3.23) 4.62	-1.39 [-2.09 ; -0.69]	%27.3	0.0001

\*Bağlı Ortalama Farklılık: Mutlak farklılık / Plasebo

\*\* p-değeri ANCOVA

<sup>A</sup> Semptom skoru: Çim poleni mevsimi boyunca her bir hasta için ortalama günlük toplam rinokonjunktivit semptom skoru. Rinokonjunktivit semptomları hapşırma, burun akıntısı, burun kaşınması, nazal konjesyon, göz sulanması ve göz kaşınması içerir (skor aralığı 0-18’dir, 18 gibi yüksek değerler her altı semptomunda dirençli ve çok şiddetli olduğunu gösterir).

İkincil sonlanım noktaları:

<b>VO34.04 çalışması</b>	<b>ORALAIR 300IR Ortalama (SD)</b> <i>Medyan</i>	<b>Plasebo Ortalama (SD)</b> <i>Medyan</i>	<b>Mutlak Düzeltilmiş Fark Ortalaması [GA %95]</b>	<b>Bağlı ortalama farklılık*</b> %	<b>p-değeri**</b>
Kurtarma ilacı kullanımı <sup>B</sup>	%19.7 (24.8) %10.6	%27.9 (29.3) %19.7	-	-	-
Yaşam kalitesi skoru <sup>C</sup>	1.08 (0.96) 0.89	1.37 (1.01) 1.20	-0.25 [-0.47; -0.04]	%21.1	<0.0199

\*Bağlı Ortalama Farklılık: Mutlak farklılık / Plasebo

\*\* p-değeri ANCOVA

<sup>B</sup> Kurtarma ilacı kullanımı: En az bir kurtarma ilacı kullanan hasta başına günlerin yüzdesi, p-değeri 0.0194 NS (Wilcoxon).

<sup>C</sup> Yaşam kalitesi, polen mevsiminin tepe noktasında Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Anketi (RQLQ) ile değerlendirilmiştir (skor aralığı 0-7'dir, yüksek skorlar kötü bir yaşam kalitesi aralığını yansıtmaktadır).

Hastanın tedavinin etkinliği hakkındaki genel değerlendirmesi: ORALAIR 300 IR grubundan 119/135 hasta (%88) ve plasebo grubundan da 108/147 hasta (%73) önceki polen mevsimine nispetle iyileşmelerini hafif-orta veya iyi-mükemmel olarak değerlendirmiştir.

0 ila 3 arasında değişen her bir semptom skorunun ANCOVA sonuçları plaseboyla karşılaştırıldığında 300 IR'lik tabletlerin lehine bulunmuştur ki bu semptomlar hapşırma (-0.19), burun akıntısı (-0.23), burun kaşınması (-0.23), nazal konjesyon (-0.28), göz kaşınması (-0.24) ve göz sulanmasıdır (-0.21).

Kurtarma ilacı kullanmayan hastaların oranı 300 IR grubunda %35.3, plasebo grubunda ise %27.0'dır (NS).

*Post hoc* sonlanım noktaları (körleştirmenin kaldırılmasından sonra uygulanmıştır):

VO34.04 çalışması	ORALAIR 300IR Ortalama (SD) <i>Medyan</i>	Plasebo Ortalama (SD) <i>Medyan</i>	Mutlak Düzeltilmiş Fark Ortalaması [GA %95]	Bağıl ortalama farklılık* %	p-değeri**
Ortalama Düzeltilmiş Semptom Skoru <sup>D</sup>	4.17 (3.39) 3.57	5.88 (3.82) 5.26	-1.84 [-2.66 ; -1.02]	%29.1	<0.0001**
Ortalama Kurtarma İlacı Skoru <sup>E</sup>	0.31 (0.43) 0.16	0.48 (0.53) 0.31	-0.17 [-0.29 ; -0.05]	%35.0	0.0047**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>F</sup>	%43.5 (33.8) 38.6	%28.7 (30.7) 17.1	-	-	0.0001***
PSFD <sup>G</sup>	%25.3 (30.2) 10.9	%14.9 (23.6) 0.0	-	-	0.0006***

\*Bağıl Ortalama Farklılık: Mutlak farklılık / Plasebo

\*\* p-değeri ANCOVA /\*\*\* p-değeri Wilcoxon

<sup>D</sup> Ortalama Düzeltilmiş Semptom Skoru (ODSS): Kurtarma ilacı kullanımı için düzeltilmiş ortalama semptom skorları (her bir hasta için, günlük semptom skorları ve günlük kurtarma ilacı kullanımı ile değerlendirilmiştir).

<sup>E</sup> Ortalama Kurtarma İlacı Skoru: Çim polen mevsimi boyunca her bir hasta için olan ortalama günlük kurtarma ilacı skorudur. Kullanılan ilaçlar şu şekilde skorlanmıştır: kurtarma ilacı kullanılmamış = 0, antihistaminikler (oral ve/veya oküler) = 1, nazal kortikosteroidler = 2, oral kortikosteroidler = 3.

<sup>F</sup> Semptomların Kontrol Altında Tutulduğu Günlerin Yüzdesi (PSCD<sub>2-0</sub>): Kurtarma ilacının kullanılmadığı ve semptom skorunun 2'den daha yüksek olmadığı günlerin yüzdesidir.

<sup>G</sup> Semptomsuz ve kurtarma ilaçasız geçen günlerin oranı (PSFD): Semptom görülmeyen ve kurtarma ilacı kullanılmayan günlerin yüzdesi.

Çim polen mevsimi boyunca 300 IR grubundan 61 hastada (%45) Semptomları Kontrol Altında Tutulduğu Günler %50'den daha fazla iken (kurtarma ilacının kullanılmadığı ve semptom skorunun 2'den daha yüksek olmadığı günler), bu durum plasebo grubunda 40 hasta (%27) için geçerlidir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Avrupa'da, çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışma (çalışma VO52.06) yapılmıştır. Çalışmaya deri testleri ve/veya çim polenlerine spesifik pozitif bir IgE titresiyile doğrulanan mevsimsel alerjik rinit ve/veya rinokonjunktivitli 5-17 yaş arası 278 hasta dahil edilmiştir.

Hastalar plasebo (n=139) ve ORALAIR 300 IR/gün (n=139) olmak üzere 2 gruba randomize edilmişlerdir. Her bir hastaya polen mevsimin başlamasından yaklaşık 4 ay önce günde bir kez dil altı dozları verilmeye başlanmış ve buna polen mevsimi boyunca da devam edilmiştir.



Tedavi fazının ilk 3 gününde artan bir doz şeması uygulanmıştır; 100 IR'lik başlangıç dozundan günlük 300 IR'lik doza kadar 100 IR'lik artışlar yapılmıştır. Analizlerde, ölçülebilir olan 266 hastanın sonuçları kullanılmıştır (plasebo, n=135; ORALAIR 300IR, n=131) Etkinlik, bir polen mevsimi boyunca Rinokonjunktivit Total Semptom Skoruna (RTSS) göre değerlendirilmiştir (detaylar aşağıda sunulmuştur).

300 IR grubundaki etkinlik plasebo grubundakiyle karşılaştırıldığında (*intent to treat* [ITT] popülasyonundaki deneklerin sayısı sırasıyla 131 ve 135'dir) aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur:

VO52.06 çalışması : Etkililik sonuçları (bir polen mevsimi boyunca):

Birincil sonlanım noktası:

VO52.06 çalışması	ORALAIR 300IR Ortalama (SD) <i>Medyan</i>	Plasebo Ortalama (SD) <i>Medyan</i>	Mutlak Düzeltilmiş Fark Ortalaması [GA %95]	Bağlı ortalama farklılık* %	p-değeri**
Rinokonjunktivit semptom skoru <sup>A</sup>	3.25 (2.86) 2.48	4.51 (2.93) 4.08	-1.13 [-1.80 ; -0.46]	%28.0	0.001

\*Bağlı Ortalama Farklılık: Mutlak farklılık / Plasebo

\*\* p-değeri ANCOVA

<sup>A</sup> Semptom skoru: Çim poleni mevsimi boyunca her bir hasta için ortalama günlük toplam rinokonjunktivit semptom skoru. Rinokonjunktivit semptomları hapşırma, burun akıntısı, burun kaşınması, nazal konjesyon, göz sulanması ve göz kaşınmasını içerir (skor aralığı 0-18'dir, 18 gibi yüksek değerler her altı semptomunda dirençli ve çok şiddetli olduğunu gösterir).

İkincil sonlanım noktası:

VO52.06 çalışması	ORALAIR 300IR Ortalama (SD) <i>Medyan</i>	Plasebo ortalama (SD) <i>Medyan</i>	Mutlak Düzeltilmiş Fark Ortalaması [GA %95]	Bağlı ortalama farklılık* %	p-değeri**
Ortalama Kurtarma İlacı Skoru <sup>B</sup>	0.60 (0.61) 0.39	0.79 (0.65) 0.76	-0.20 [-0.34 ; -0.06]	%24.1	0.0064
Kurtarma İlacı Kullanımı <sup>C</sup>	%35.4 (33.2) %26.8	%46.5 (34.6) %49.0	-	-	-

\*Bağlı Ortalama Farklılık: Mutlak farklılık / Plasebo

\*\* p-değeri ANCOVA

<sup>B</sup> Ortalama Kurtarma İlacı Skoru: Çim polen mevsimi boyunca her bir hasta için olan ortalama günlük kurtarma ilacı skorudur. Kullanılan ilaçlar şu şekilde skorlanmıştır: kurtarma ilacı kullanılmamış = 0, antihistaminikler (oral ve/veya oküler) = 1, nazal kortikosteroidler = 2, oral kortikosteroidler = 3.

<sup>C</sup> Kurtarma ilacı kullanımı: En az bir kurtarma ilacı kullanan hasta başına günlerin yüzdesi, p-değeri 0.0146 NS (Wilcoxon)

Her bir semptomun skoru: 0 ila 3 arasında değişen her bir semptom skorunun ANCOVA sonuçları plaseboyla karşılaştırıldığında 300 IR'lik tabletlerin lehine bulunmuştur ki bu semptomlar burun akıntısı (-0.16), nazal konjesyon (-0.26), göz kaşınması (-0.33) ve göz sulanmasıdır (-0.21).

Kurtarma ilacı kullanmayan hastaların oranı 300 IR grubunda %18.3, plasebo grubunda ise %14.8'dir (NS).

Post hoc sonlanım noktaları (körleştirmenin kaldırılmasından sonra uygulanmıştır):

VO52.06 çalışması	ORALAIR 300IR Ortalama (SD) <i>Medyan</i>	Plasebo Ortalama (SD) <i>Medyan</i>	Mutlak Düzeltilmiş Fark Ortalaması [GA %95]	Bağlı ortalama farklılık* %	p-değeri**
Ortalama Düzeltilmiş Semptom Skoru <sup>D</sup>	4.30 (3.57) 3.33	6.12 (3.85) 5.28	-1.64 [-2.51 ; -0.78]	29.8%	0.0002**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>E</sup>	%33.8 (30.0) 30.0	%23.7 (27.2) 12.2	-	-	0.0107***
PSFD <sup>F</sup>	%19.2 (24.9) 5.2	%10.5 (18.4) 0.0	-	-	0.0037***

\*Bağlı Ortalama Farklılık: Mutlak farklılık / Plasebo

\*\* p-değeri ANCOVA /\*\*\* p-değeri Wilcoxon

<sup>D</sup> Ortalama Düzeltilmiş Semptom Skoru (ODSS): Kurtarma ilacı kullanımı için düzeltilmiş ortalama semptom skorları (her bir hasta için, günlük semptom skorları ve günlük kurtarma ilacı kullanımı ile değerlendirilmiştir).

<sup>E</sup> Semptomların Kontrol Altında Tutulduğu Günlerin Yüzdesi (PSCD<sub>2-0</sub>): Kurtarma ilacının kullanılmadığı ve semptom skorunun 2'den daha yüksek olmadığı günlerin yüzdesidir.

<sup>F</sup> P Semptomsuz ve kurtarma ilaçsız geçen günlerin oranı (PSFD): Semptom görülmeyen ve kurtarma ilacı kullanılmayan günlerin yüzdesi.

Çim polen mevsimi boyunca 300 IR grubundan 44 hastada (%34) Semptomları Kontrol Altında Tutulduğu Günler %50'den daha fazla iken (kurtarma ilacının kullanılmadığı ve semptom skorunun 2'den daha yüksek olmadığı günler), bu durum plasebo grubunda 26 hasta (%19) için geçerlidir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

ORALAIR'daki alerjenlerin büyük çoğunluğu protein ve glikoproteinlerin bir karışımıdır. Kandaki değişmemiş alerjenlerin doğrudan biyoyararlanımı yoktur. Bundan dolayı da ORALAIR'in farmakokinetik profili ve metabolizmasını değerlendirmek için hayvanlarda veya insanlarda herhangi bir farmakokinetik çalışması yapılmamıştır.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek doz toksisitesi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, lokal tolerans ve embriyofetal gelişim gibi geleneksel çalışmalardan edinilen klinik-dışı veriler insanlara özel herhangi bir tehlike göstermemiştir. Sıçanlarda yapılan juvenil toksisite çalışmasında, en yüksek dozda (İnsanlarda Tolere Edilebilen En Yüksek Doz'un 300 katı) 10 hafta boyunca günlük dozaj uygulamasının sadece erkeklerde APTT'yi (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı) anlamlı derecede kısalttığı fakat herhangi bir klinik belirti veya histopatolojik bulguya yol açmadığı görülmüştür.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Mikrokristal selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Kolloidal susuz silika

Magnezyum stearat

Laktoz monohidrat

## **6.2. Geçimsizlikler**

Mevcut değildir.

## **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Bu tıbbi ürünler herhangi bir özel saklama koşulu gerektirmez.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp tekrar kullanmayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

1 adet blister (Alu/Alu) 300 IR'lık 30 dilaltı tablet içerir. Blisterin bir tarafı film (poliamid/alüminyum/polivinil klorür), diğer taraf ise lak (vinil) ile kaplanmış ve ısı ile kapatılmış folyodan (alüminyum) oluşmaktadır. 1 veya 3 blister içeren ambalajlar bulunmaktadır.

Bütün ambalaj boyutları piyasaya sürülmeyebilir.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

SAY İLAÇ SAN. VE TİC. LTD. ŞTİ. .

Bağdat Cad. No. 314 Da. 2 Caddebostan

İstanbul - TÜRKİYE

Tel. 216 356 17 40

Faks 216 385 63 68

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/41

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 08.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-