

Oralair - kazuistiky

Datum vytvoření: 11/2018

Datum expirace: 11/2019



Jiří NEVRLKA

Poliklinika Zahradníková, BRNO

UPIRA s.r.o. (Úspěčná péče o imunitu, respiraci a alergie)

100 LET REPUBLIKY: NAŠE NEZÁVISLOST



100 LET REPUBLIKY: NAŠE NEZÁVISLOST

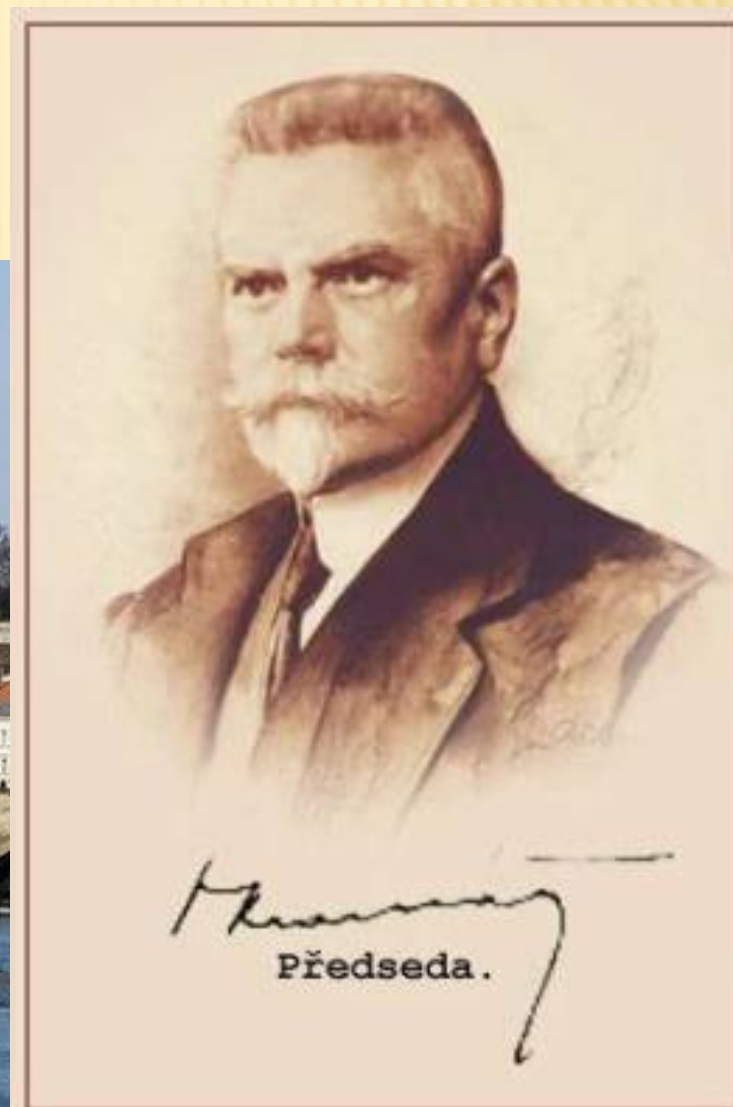
Domácí odboj



ORALAIR
efekt (cíl)

100 LET REPUBLIKY: DOMÁČÍ ODBOJ

„miláček národa“



Kazuistika č.1 – „léčebný efekt“

Pacientka 33 let (potíže od 20-ti let)

- ✗ **Anamnéza:** sezona: V-(IX) , max.VI-VII. Potíže Nos/Oči/AB. AIT: ne.
 - mimo sezonu: AD. AB perzistující středně těžké pod kontrolou.
 - další: žije na venkově, učitelka MŠ.
- ✗ **Testy:** SPT+ slgE: traviny, obilí.
- ✗ **Sezona x:** obtěžující dráždění a sekrece NOS/OČI v období od pol. V až do pol.VII i při pravidelné medikaci antiH1 tbl. + zhoršení AB (týdny zhoršený dechový komfort i při pravidelné medikaci Symbicort 6/200ug 1-0-1, 4x akutní dušnost → SMART)
- ✗ **Sezona x+1 (Oralair):** mírné dráždění OČI po 2 dny pol.V (→ 0) + typický projev NOS/OČI 1 den zač.VII na koupališti (→ ?) _ celkem 3 dny potíží i bez preventivní medikace antiH1 tbl. Stran AB plná kontrola. **NÚ Oralair:** žádné.
Zahájení: 13.3.

Kazuistika č.2 – „přetrvávající efekt“

Pacientka 33 let (potíže od 20-ti let)

- ✗ **Anamnéza:** sezona: V-(IX) , max.VI-VII. Potíže Nos/Oči/AB (perzistující středně těžké)
- ✗ **Testy:** SPT+ slgE: traviny, obilí.
- ✗ **Sezona 2011:** obtěžující dráždění a sekrece NOS/OČI v období od pol. V až do pol.VII i při pravidelné medikaci antiH1 tbl. + zhoršení AB
- ✗ **Sezona x+1 (Oralair):** celkem 3 dny potíží typu AR i bez preventivní medikace antiH1 tbl. Stran AB plná kontrola. NÚ Oralair: žádné. Zahájení:
- ✗ **Sezona x+5 (Oralair):** bez vývoje – nejvýše mírné potíže typu AR při velké pylové zátěži, spotřeba „jednotek“ H1A tbl. AB v sezoně pod plnou kontrolou.
- ✗ **Sezona x+7 (2 sezony bez Oralairu):** bez vývoje – STÁLE JEN nejvýše mírné potíže typu AR při velké pylové zátěži, spotřeba „jednotek“ H1A tbl. AB v sezoně pod plnou kontrolou.

AIT v léčbě alergie

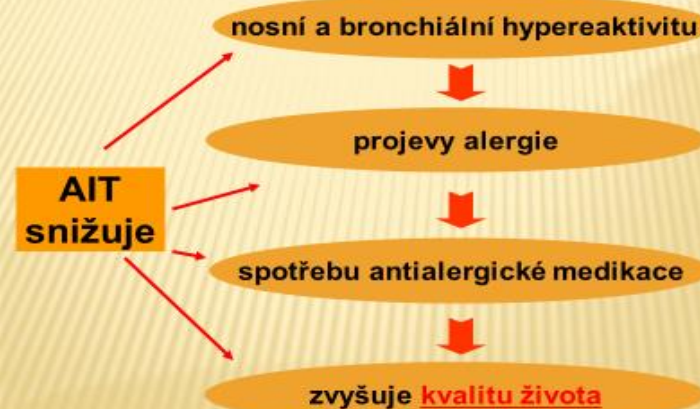


Léčebný cíl



Preventivní cíl

AIT – cíl _ léčebný



AIT – cíl _ preventivní

- **AIT má dlouhotrvající účinnost, efekty AIT přetrvávají i po jejím ukončení.**
*Durham SR. et al. N Engl J Med 1999; 341: 468-75.
Cools M. et al. Allergy 2000; 55:69-73.*
- **AIT chrání před progresí patofyziologického pochodu z alergické rýmy do astmatu.**
*Jacobsen L. Allergy 1997;52: 914-20.
Moller C. et al. JACI 2002; 109:251-256.*
- **AIT je prevencí vývoje od monosenzibilizace k alergenové polyvalentní senzibilizaci.**
*Des Roches A. et al. JACI 1997; 99:450-53.
Pajno GB. et al. Clin Exp Allergy 2001;31:1392-97.*

AIT – cíl _ léčebný (ORALAIR)

Účinnost Oralair (Primární end point /ARTSS, DCS/ vs. Placebo %)

Study Phase	Primary end point	Treatment	Primary analysis set (n)	LS mean	LS mean difference vs placebo		p-value vs placebo†	Ref.
					Absolute point estimate (95% CI)	Relative point estimate (%)		
VO34.04 EU pediatric study I	ARTSS	500 IR (4M)	143	3.74	-1.22 (-1.91, -0.53)	-24.7	0.0006	[45]
		300 IR (4M)	136	3.58	-1.39 (-2.09, -0.69)	-28.2	0.0001	
		100 IR (4M)	142	4.72	-0.26 (-0.95, 0.43)	-5.3	0.4606	
		Placebo	148	4.93				
Základní pro dospělé EU určení dávky v IR/tbl.								
VO56.07A Allergen-exposure chamber study adults I	ARTSS	300 IR	45	4.85	-1.97 (-2.99, -0.94)	-29.3	0.0003	[49]
		Placebo	44	6.87				
Provokační (komora)								
Sloučená analýza pro dávku min. 300 IR doložila 28.1% zlepšení (DCS) vůči placebo.								
VO52.06 EU pediatric study III	ARTSS	300 IR (4M)	131	3.25	-1.13 (-1.80, -0.46)	-25.5	0.0010	[50]
		Placebo	135	4.51				
Základní pro děti a dospívající EU								
VO53.06 [§] Long-term efficacy in adults III	AAdSS	300 IR (4M)	149	3.39	-1.82 (-2.61, -1.02)	-34.9	<0.0001	[28, 51]
		300 IR (2M)	147	3.25	-1.96 (-2.76, -1.16)	-37.6	<0.0001	
		Placebo	165	5.21				
Dospělí EU/Canada - dlouhodobé efekty								
VO61.08 US adult study III	Daily CS [§]	300 IR (4M)	208	0.32	-0.13 (-0.19, -0.06)	-28.2	0.0003	[52]
		Placebo	228	0.45				
Základní pro dospělé USA								
							DCS -29.6%	
							DCS -30%	
							DCS -16.4 .. -28.3%	
							DCS -28.2%	

Základní pro dospělé EU
určení dávky v IR/tbl.

DCS -29.6%

Provokační (komora)

Základní pro děti
a dospívající EU

DCS -30%

Dospělí EU/Canada
- dlouhodobé efekty

DCS -16.4 .. -28.3%

Základní pro dospělé USA

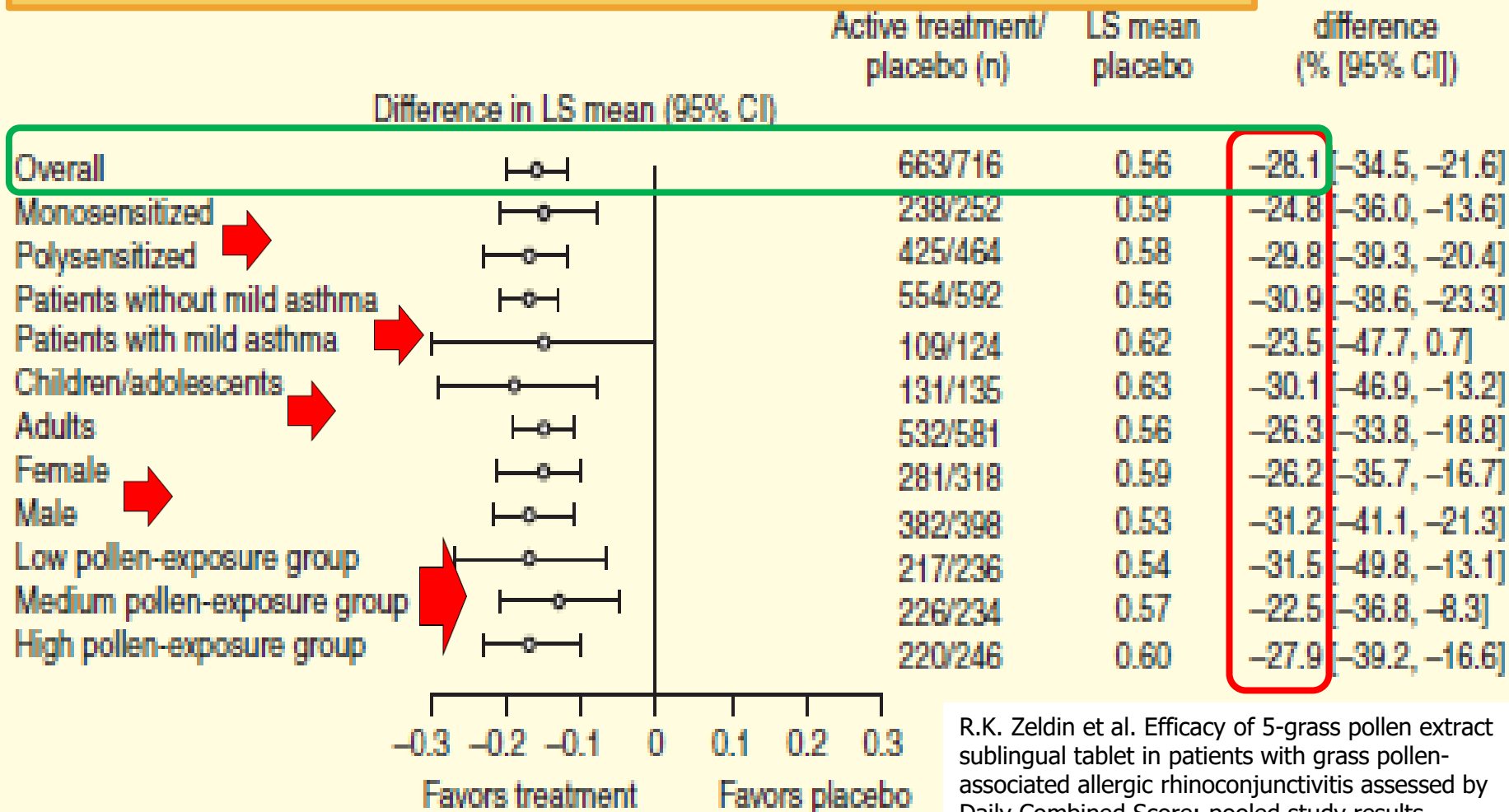
DCS -28.2%

R.K. Zeldin et al. Efficacy of 5-grass pollen extract sublingual tablet in patients with grass pollen-associated allergic rhinoconjunctivitis assessed by Daily Combined Score: pooled study results. Abstract EAACI June 2014.

AIT – cíl _ léčebný (ORALAIR)

Účinnost Oralair (Sloučená analýza pro dávku min. 300 IU)

- Různě definované skupiny pacientů
- Primární end point /DCS/ vs. Placebo v %



AIT – cíl _ léčebný _ efektivita (ORALAIR)

Metaanalýza studií 2014 (Efekt různých typů léčby pylové alergie)

Symptomatická léčba: 29 publikací
AIT - SLIT : 10 publikací } **21.223 pacientů**

Efektivita léčby: 5 trav SLIT tablety	29,6%
nazální steroidy	23,5%
bojínek SLIT tablety	19,2%
nazální azelastin/flutikazon	17,1%
antihistaminika p.os.	15,0 %
montelukast	6,5%

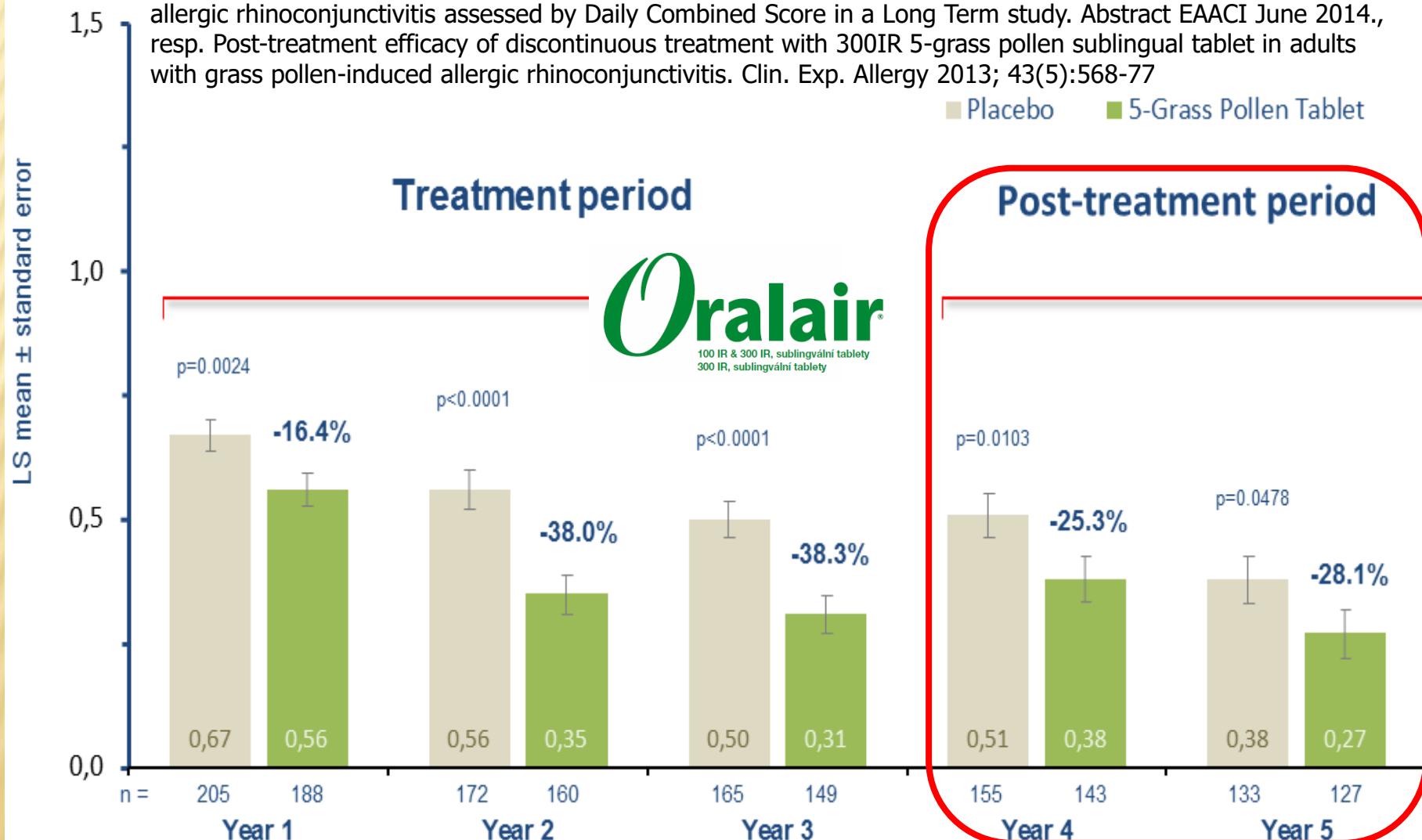


P.Devillier, JF Dreyfus, P.Demoly, MA Calderón: A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. BMC Medicine 2014, 12:71

AIT – cíl _ preventivní (ORALAIR)

Daily Combined Score

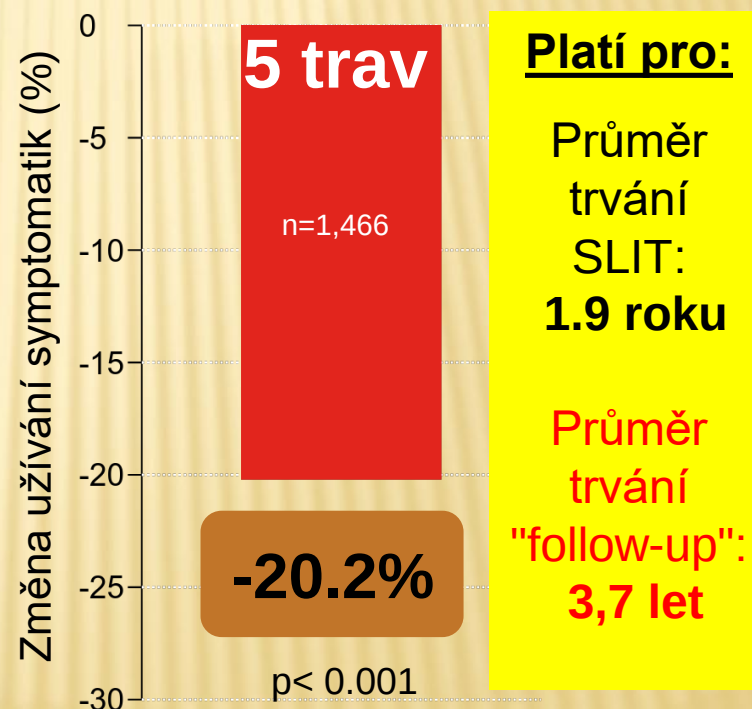
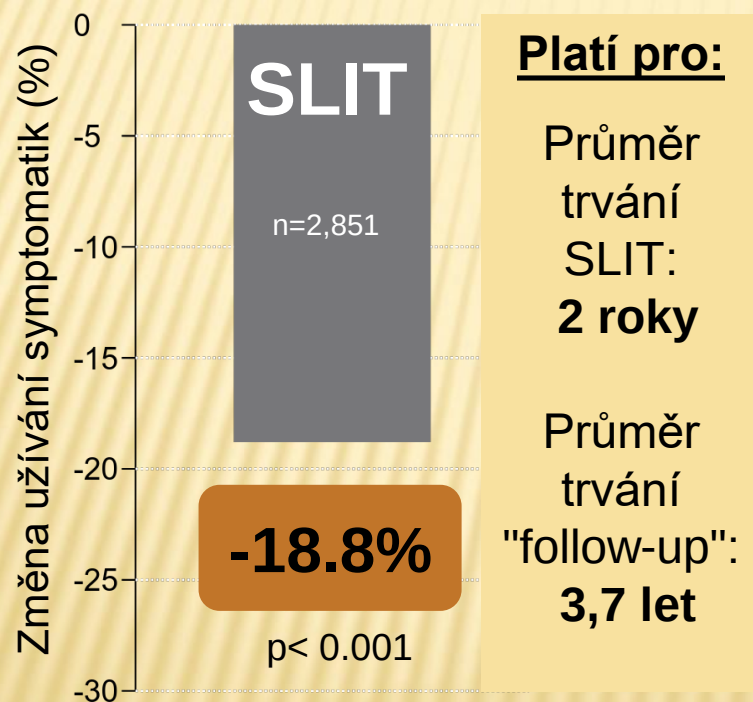
* Didier A. et al. Efficacy of 5-grass pollen extract sublingual tablet in patients with grass pollen-associated allergic rhinoconjunctivitis assessed by Daily Combined Score in a Long Term study. Abstract EAACI June 2014., resp. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin. Exp. Allergy 2013; 43(5):568-77



AIT – cíl _ preventivní (ORALAIR)

Změna vývoje užívání symptomatik (ad SAR traviny..V-VIII)

- ✓ jde o srovnání skupiny SLIT vs. skupina standard.farmakoterapie
- ✓ v době po skončení SLIT tbl. léčby (parametry viz níže)



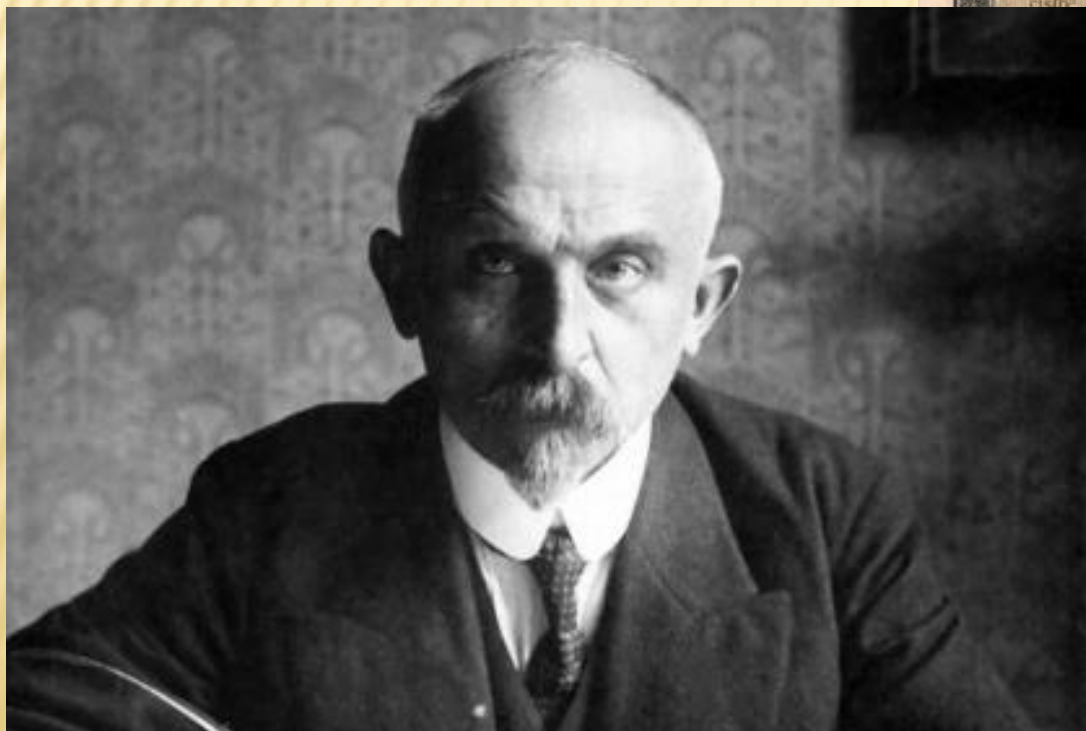
Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017 May 31. doi: 10.1111/all.13213.

Wahn U, et al. Treatment with a 300 index of reactivity 5-grass pollen tablet is associated with long-term relief of allergic rhinitis: A retrospective real-life dataset subgroup analysis. 2017. *EEAC 2017*. Poster 1528

ORALAIR
„neefekt“
(hodnocení efektu)

100 LET REPUBLIKY: DOMÁČÍ ODBOJ

„neústupný vlastenec“



Kazuistika č.3 – „selhání léčby ?“

Pacientka 42 let (potíže od 33-ti let)

- ✗ **Anamnéza:** sezona: pol.VI-IX, max.VIII. Potíže pouze Nos. AIT ne.
- mimo sezonu: ne. - další: bydlí sídliště, chalupa Dolní Loučky (Vysočina).
- ✗ **Testy:** SPT: traviny, obilí. slgE: 2x traviny (RAST 1 až 2) x neg.: 2x pelyněk, ambrosie, alternaria, cladosporium,
- ✗ **Sezona x:** dráždění a sekrece (někdy i obturace) NOS od poloviny VI v pylové vazbě (více pěkné dny + mimo město, efektní on demand antiH1 tbl.)
– maximum od pol.VII do pol.VIII (denně potřeba H1A tbl.)
- ✗ **Sezona x+1 (Oralair):** dráždění a sekrece NOS od konce VI v pylové vazbě (dtto 2011) , maximum potíží na chalupě Vysočina 10.8.-27.8. (denní potřeba antiH1 tbl.). **Přínos AIT nevidět.**
NÚ Oralair: žádné. Zahájení: 31.1.

Kazuistika č.3 – „selhání léčby ?“

Pacientka 42 let (potíže od 33-ti let)

- ✗ **Anamnéza:** sezona: pol.VI-IX, max.VIII. Potíže pouze Nos.
- ✗ **Testy:** SPT: traviny, obilí. slgE: 2x traviny (RAST 1 až 2) x neg.: 2x pelyněk, ambrosie, alternaria, cladosporium,

kombinace

Příčiny „selhání léčby“ ?

- Předčasné, resp. nedostatečné, hodnocení efektu ? .. viz dále
- Non-compliance ? .. reviduj počet předepsaných balení !!
- Selhání léčby při správně zvoleném alergenu ? .. CRD: PhI p1/5b
- Nesprávně zvolený rozhodný alergen ?
 - Polysenzibilizace: .. negat. merlík, jitrocel, šťovík, WIX1 x pozit.: kopřiva (RAST 3).
 - Sezonní profil: max.pol.VII-VIII

kopřiva PIS: sezona x: 4.7.-11.9. / sezona x+1: 16.7.-26.8.)

AIT: HODNOCENÍ

Klinické známky úspěšnosti SIT:

- ✗ Zlepšení průběhu choroby, redukce projevů - příznaků
- ✗ Zmenšení spotřeby protialergické medikace
- ✓ úlevová - antihistaminika, RABA
- ✓ profylaktická – antihistaminika, kortikoidy, jiné terapie
- ✗ Zlepšení kvality života

včera

Nepřímé (laboratorní) známky úspěšnosti SIT:

- ✓ in vivo testy .. prick testy, nasální a bronchiální reaktivita,
- ✓ in vitro testy .. specif.IgE a IgG4, ECP, proalerg.cytokiny, ..

V současné době nebyl nalezen validní nepřímý parametr korelující s klinickým efektem SIT.

AIT: DÉLKA APLIKACE



Typické ukončení léčby

- po 3 až 5 letech aplikace

- ve výjimečných případech velmi závažných reakci na jed hmyzu i déle než 5 let

Doporučeno min. 3 roky, resp. HDM
SLIT tbl. nejméně 1 rok.



Předčasné ukončení léčby

- pokud se efekt léčby dostatečně nerozvíjí:

- + redukce potíží (první rok min. o 30% ?)
- + redukce medikace (první rok min. 30% ?)
- + alespoň mírné zlepšení kvality života

diskuse

včera

- hodnocení přínosu léčby nejpozději:

- po 1. sezoně AIT pylové
- po 1. roce AIT nepylové (roztoči, zvířata)



AIT: HODNOCENÍ

Klinické známky úspěšnosti SIT:

- ✗ Zlepšení průběhu choroby, redukce projevů – příznaků

subjektivita hodnocení , chyba „placebo efektu“



požadavek objektivizace a standardizace :

- ✓ sledování počtu (bez)příznakových dnů, skorování (symptomové skóre celkové, nosní, oční, astma) až validizované dotazníky (TKA, HRQoL)

.. např. Příloha 3 str. 43 „Průvodce SIT“

- ✓ pravidelné hodnocení min. 1x ročně, ve stejném období
- ✓ záznam do zdravotnické dokumentace

- ✗ Zmenšení spotřeby protialergické medikace
- ✗ Zlepšení kvality života

Hodnocení klinických studií

CSMS (doporučení EEACI 2014)

FDA

- Guidance for Industry. Allergic Rhinitis: Clinical development programs for drug products

EMA

- Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases

EAACI

Allergy

EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Allergy 2014; 69: 854–867.



POSITION PAPER

Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper

O. Pfaar¹, P. Demoly^{2,3}, R. Gerth van Wijk⁴, S. Bonini⁵, J. Bousquet^{2,6}, G. W. Canonica⁷, S. R. Durham⁸, L. Jacobsen⁹, H. J. Malling¹⁰, R. Mösges¹¹, N. G. Papadopoulos^{12,13}, S. Rak¹⁴, P. Rodriguez del Rio¹⁵, E. Valovirta^{16,17}, U. Wahn¹⁸ & M. A. Calderon⁸

Hodnocení v klinických studiích

CSMS – primární cíl (doporučení EEACI 2014)

Příznakové skóre (Symptom score, SS)

Nosní příznaky (SAR/PAR)	Svědění nosu (itchy nose)	0-3
	Kýchání (sneezing)	0-3
	Sekrece z nosu (runny nose)	0-3
	Obturbace nosu (blocked nose)	0-3
Oční příznaky (SAR)	Svědění / zarudnutí (itchy / red eyes)	0-3
	Slzení (watery eyes)	0-3

0= žádné
1= mírné (minimálně obtěžující)
2= středně těžké (obtěžující)
3= těžké (těžko tolerovatelné, narušující denní aktivity / spánek)

dSS – Daily Symptom score max. SAR 18/6, PAR 12/4 → 0-3

Lékové skóre (Medication score, MS)

Úlevový lék	H1A (H1 antihistaminikum tbl. / topické)	1
	IKS (intranasální kortikoid), event. + H1A	2
	SKS (kortikoid tbl.), event. + H1A, + IKS	3

dMS – Daily Medication score 0-3

Kombinované skóre (Combined Symptom and Medication score, CSMS)

CSMS	dSS(0-3) + dMS (0-3)	0-6
------	----------------------	-----

Dotazník na denní příznaky a léčbu v měsíčním období - CSMS (UPIRA s.r.o. ©)

Uživatel:	Alergen:	Sex:	Datum:	AT (sezóna):
1. týden				
NOS - svědění (itchy nose)				
NOS - kýchání (sneezing)				
NOS - sekrece / rýma (runny nose)				
NOS - obturbace (blocked nose)				
OČI - svědění/zarudnutí (red eyes)				
OČI - slzení (watery eyes)				
LEČBA (medication)				
ASTMA - potíže / úlevová medikace				
POZN. příznaky a reakce				
2. týden				
NOS - svědění (itchy nose)				
NOS - kýchání (sneezing)				
NOS - sekrece / rýma (runny nose)				
NOS - obturbace (blocked nose)				
OČI - svědění/zarudnutí (red eyes)				
OČI - slzení (watery eyes)				
LEČBA (medication)				
ASTMA - potíže / úlevová medikace				
POZN. příznaky a reakce				
3. týden				
NOS - svědění (itchy nose)				
NOS - kýchání (sneezing)				
NOS - sekrece / rýma (runny nose)				
NOS - obturbace (blocked nose)				
OČI - svědění/zarudnutí (red eyes)				
OČI - slzení (watery eyes)				
LEČBA (medication)				
ASTMA - potíže / úlevová medikace				
POZN. příznaky a reakce				
4. týden				
NOS - svědění (itchy nose)				
NOS - kýchání (sneezing)				
NOS - sekrece / rýma (runny nose)				
NOS - obturbace (blocked nose)				
OČI - svědění/zarudnutí (red eyes)				
OČI - slzení (watery eyes)				
LEČBA (medication)				
ASTMA - potíže / úlevová medikace				
POZN. příznaky a reakce				

Legenda (zkráceně) do tabulky:

1) příznaky NOS / OČI: 0 = žádné, 1 = mírné (minimálně obtěžující), 2 = středně těžké (obtěžující), 3 = těžké (těžko tolerovatelné, narušující denní aktivity / spánek)

2) LEČBA: 0 = žádné, 1 = H1A (antihistaminikum tabletové a/nebo nosní a/nebo oční), 2 = MKS (místní kortikoid, event. společně s H1A), 3 = SKS (systémový tabletový kortikoid, event. uvedte počet předchozích úspěšných léčebných cyklů vedoucích k této redukci příznaků a použití by jiné dle léku)

3) ASTMA: uveďte, zda jste používali automatickou pístku (dýchací, koflík, piskavý...), event. jste byl proto nucen použít úlevový inhalátor. 0 = žádné potíže, 1 = potíže ano, 2 = aplikace úlevového inhalátoru

4) POZN: uveďte místo podání léčby na šlou přílohu (alergen), nedá-li se zapsat, uveďte místo podání léčby (např. "kafíka" nebo "pyš/přidání" nebo "venkovní prach" nebo "chlád" nebo "teplo") při dostatečném zaměřením na odstranění alergenů

5) VSK: 1 týden - rýma 1-300 (vsků), resp. 1 týden - astma 1-300 (vsků); na stupních 0 až 100 (0 zcela bez potíží a 100 potíže maximálně) je denní odhadující a naměřená kvalita života (event. shodná s denním celkovým intenzitou rýmy, resp. v druhém případě astmatu, za celý předcházející týden)

Hodnocení klinických studií

ARTSS vs. DailyCS vs. CSMS (doporučení EEACI 2014)



CSMS (Combined Symptom and Medication Score)

.. **DailyCS**: odpovídá EEACI 2014

RC-ACS, AdSS

..

ARTSS (Average Adjusted Symptom Score):

- 1) Symptom score (RTSS) **odpovídá EEACI 2014**
- 2) Korekce použitím úlevové mediakce (nebere v úvahu stupeň použité mediakce) - **neodpovídá EEACI 2014**

Hodnocení klinických studií

CSMS – sekundární cíle (doporučení EEACI 2014)

➤ **VAS vizuální analgové škály (Visual analogue scale):**

- záznam stupně potíží na škále 0 (žádné) až 10 (maximální)

➤ **Dobré a špatné dny (well and severe days):**

- **Well day**: den s příznaky pod kontrolou tj. bez úlevové mediakce a pod predefinovaným stupněm tíže příznaků. (Např. PSFD _ Proportion of Symptom and rescue medication Free days, PSCD2-0 _ Percentage of Symptom Controlled Days 2-0)
- **Severe day**: den, kdy alespoň jeden s příznaků je hodnocen jako těžký (stupeň 3)

➤ **Kontrola rýma (Rhinitis control):**

- **Dotazníky specifické** (Rhinitis Control Assessment Test – RCAT x Allergic Rhinitis Control Test – ARCT)
- **Dotazníky s astmatem** (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test – CARAT x RhinAsthma Patient Perspective – RAPP)

Hodnocení klinických studií

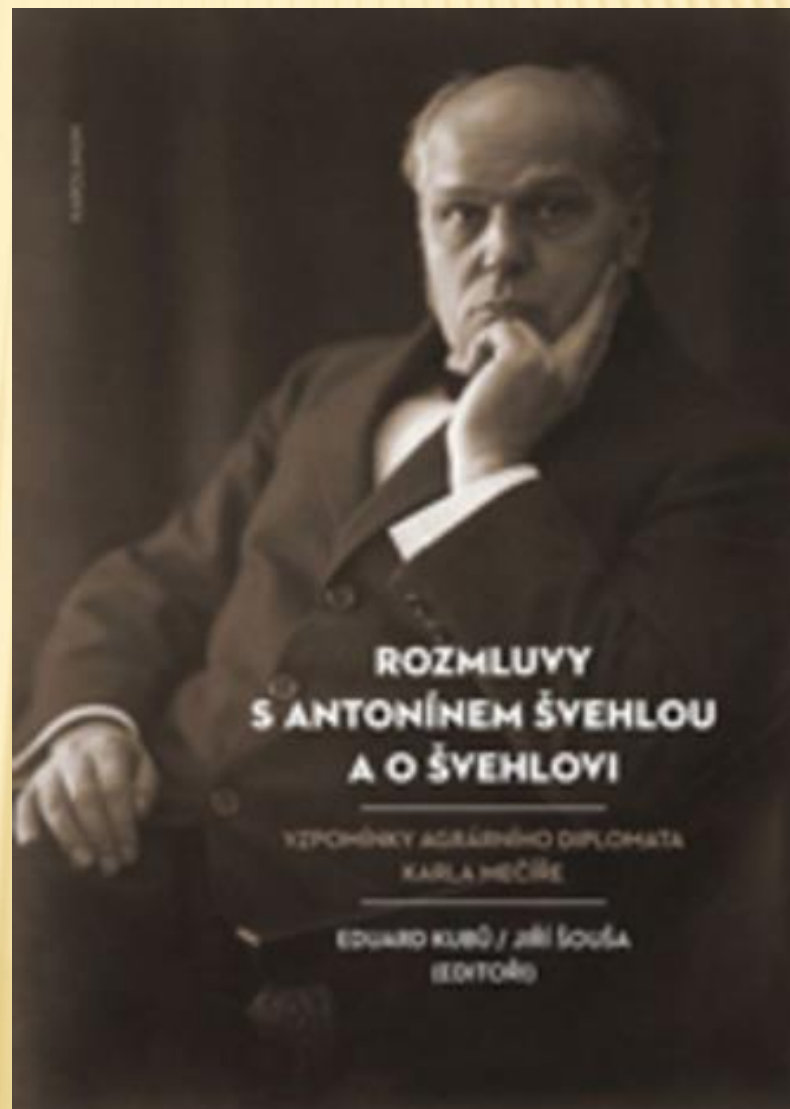
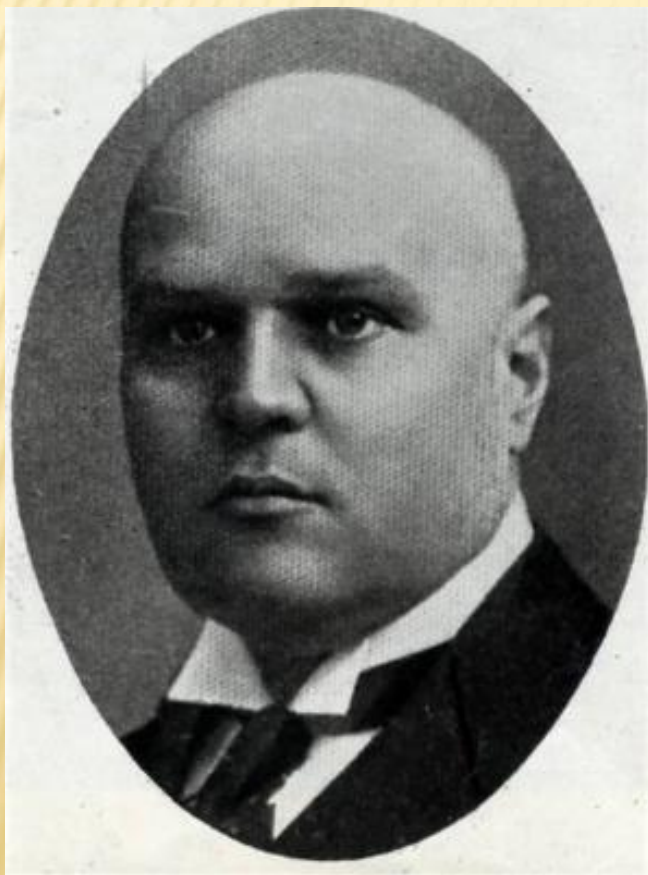
CSMS – sekundární cíle (doporučení EEACI 2014)

- **Spokojenost pacienta (Global assessments and patient satisfaction):**
 - dotazníky např. Patient Benefit Index – PBI (25 otázek), The Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy - ESPIA questionnaire (16 otázek).
- **Kvalita života (Health-Related Quality Of Life):**
 - posuzují fyzické, duševní a sociální podmínky nemocného
 - **Všeobecné dotazníky** (SF-36, SF-12)
 - **Specifické dotazníky** (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – **RQLQ**, resp. **mini-RQLQ**, Paediatric RQLQ, Adolescent RQLQ x dotazník RHINASTHMA.)
- **Provokační testy alergenem (Allergen provocation test):**
 - **nemůže nahradit klinické hodnocení** - doporučuje se pro objasnění mechanismů a přístupu k AIT, význam pro hodnocení klinického efektu AIT je nutno dál zkoumat.
 - Skin prick testy (ST)
 - **Nazální provokační testy** (NPT)
 - **Vyšetřovací komory** (ECC enviromental challenge chamber)

ORALAIR
nežádoucí účinky ?

100 LET REPUBLIKY: DOMÁCÍ ODBOJ

„klidná síla“



Kazuistika č.4 – nežádoucí účinky

Pacient 44 let (potíže od 12-ti let)

- ✗ **Anamnéza:** sezona: pol.V-(VIII), max.VI. Potíže Nos/ Oči/ Patro/ (AB) / **atyp.**(bolesti kloubů a svalů na počátku sezóny). **Medikace:** **netoleruje antiH1 tbl.** (sedace), **slabý efekt topik vč.NKS.** **AIT:** ne.
 - mimo sezonu: (AB intermitentní), Rýma hypereaktivní nealergická.
 - další: **lékař, rodinný příslušník, „nemá čas“.**
- ✗ **Testy:** SPT+ slgE: traviny, (pelyněk).
- ✗ **Sezona x:** dráždění a sekrece (někdy i obturace) NOS/OČI konec V–pol.VII, často obtěžující, po několik dnů až limitující (přes medikaci NKS).
- NÚ Oralair:** od cca 3 tbl. OAS + mírně dráždění a sekrece NOS/OČI + astmoidní potíže → nevysadil, nekontaktoval, úprava do 2 měsíců. **Zahájení:** 14.1.
- ✗ **Sezona x+1 (Oralair):** období dtto, dráždění a sekrece NOS/OČI obvykle jen mírné, nebyl limitován v aktivitách, z léků jen několikrát antiH1 opht.gtt.

SLIT: RIZIKA – NEŽ. REAKCE



- „Obvyklé“

- **orální syndrom** .. svědění či brnění v ústech či na rtech, orofaryngeální dyskomfort, globus
- dyspepsie .. nechut', nevolnost, zvracení, průjem, břišní dyskomfort

Jsou typicky jen mírné a na počátku léčby, v čase spontánně ustupují a nejsou obvykle důvodem k přerušení SLIT.

EAACI: u 40-75% pac., u 4-8% dochází k zastavení léčby

- Neobvyklé

- orgánové reakce (projevy alergické rýmy až astmatu)
- kožní reakce (kopřivka, angioedém)

Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS:
Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. J Allergy Clin Immunol 2006, 117:1021–1035:
.. ve studiích, které specifikovaly typ reakce, bylo **169** případů klasifikovaných jako systémové reakce z 314.959 podaných, tj. **0.056% z podaných dávek.**

- **Vzácné** – anafylaxe, úmrtí nebylo popsáno

AIT: NEŽ.REAKCE PŘI SLIT – KLASIFIKACE

WAO klasifikace (WAO position paper 2013 upraveno):

- World Allergy Organization Journal 2014, 7:6, Page 12+14 of 52
- <http://www.waojournal.org/content/7/1/6>, Page 12+14 of 52

WAO klasifikace **lokálních** nežádoucích reakcí při SLIT

Příznaky	Stupeň 1 mírné	Stupeň 2 střední	Stupeň 3 těžké	Neznámé
Svědění ústa, jazyk, rty Otok ústa, jazyk, rty Dráždění hrdla Otok uvuly Nevolnost, zvracení Bolest břicha, průjem Palpitace, ..	Neobtěžující A Netřeba medikace  Nevede k ukončení léčby	Obtěžující A/NEBO Je třeba medikace  Nevede k ukončení léčby	Obtěžující A/NEBO Je třeba medikace  Vede k ukončení léčby	 Vede k ukončení léčby, ale není subjektivní a/nebo objektivní popis tíže ze strany pacienta nebo lékaře

AIT: NEŽ.REAKCE PŘI SLIT – KLASIFIKACE

WAO klasifikace **systémových** nežádoucích reakcí při **SCIT**

Upraveno UPIRA

Jinak

Stupeň	Základní popis	Postižení 1	Postižení 2	Postižení 3	Jinak
St. 1	Pouze jedno z uvedených postižení	Kožní systém / angioedém: *kůže: generaliz.svědění, kopřivka, erytém, horkost *angioedém x sr. grade 3 NEBO	HCD: *hrdlo/krk: dráždění, kašel *nos: kýchání, sekrece svědění, obturace NEBO	Spojivky: *slzení, svědění, překrvení Další: *kovová chuť, bolest hlavy, ..	NIKOLI postižení: *DCD, vážné HCD *GIT, Děloha NE *Kardiovaskulární
St. 2	Uvedené postižení nebo Kombinace st.1	DCD Astmatické projevy: *kašel, sípání, dušnost -ne o pokles přes 40% PEF/FEV1 -reaguje na RABA A/NEBO	GIT: *Křeče v břiše *Zvracení, průjem A/NEBO	Jiné: *Děložní křeče *Palpitace, .. A/NEBO	Také: Kombinace postižení systémů via grade 1
St. 3	Uvedené postižení	DCD Těžký astmatický záchvat: -pokles přes 40% PEF nebo FEV1 -nereagující na RABA A/NEBO	HCD otok: *hrtan, uvula, jazyk -s/bez stridoru		
St. 4	Uvedené postižení	HCD/DCD: *Respirační selhání - s/bez ztráty vědomí A/NEBO	Kardiovaskulární: *Hypotenze - s/bez ztráty vědomí		
St. 5	Smrt				

Grade 3,4,5: často také úzkost či strach ze smrti (u dětí změny v chování např. ticho nebo podrážděnost)

Popis reakce: Stupeň (Grade 1 až 5) + kod podání adrenalinu (a ≤5 minut, b> 5 minut ≤10 minut c > 10 až ≤20 minut, d> 20 minut x Z nepodáno) + první příznak + čas nástupu. – Např. Grade 2a, rýma: 10 minut

SCIT VS. SLIT : ANAFYLAXE – DOKUMENTACE



SLIT a riziko anafylaxe

- ✓ dokumentovány jsou pouze kazuistiky (11 případů na cca 1 miliardu SLIT dávek podaných po celém světě 2000-2010).
- ✓ nejsou zprávy o fatálních reakcích na SLIT.

SCIT a riziko anafylaxe

- ✓ dokumentovány jsou „četné“ případy i z klinických studií
- ✓ jsou zprávy o fatálních reakcích na SCIT (př. ACAAI/AAAAI surveillance 39 years experience of fatal anaphylaxis to allergen injections in North America: 83 hlášených fatálních reakcí 1973-2012 (x v letech 2008-2012 jen 1)



SLIT
má lepší bezpečnostní profil než
SCIT.

SCIT VS. SLIT : ANAFYLAXE – PRINCIPIÁLNÍ PŘÍČINY



■ Srovnání imunitních mechanismů SCIT a SLIT

Mascarell L. Sublinguální alergenová imunoterapie.
Expressions 2011; 33(6): 3-4.

	Prozánětlivé buňky	Odpověď specifických protilátek	Odpovědi CD4 ⁺ T lymfocytů
SCIT	Omezení mobilizace a aktivace mastocytů, eozinofilů, bazofilů	- Zvýšení sérového IgG4 (blokuje protilátky) - Zvýšení a poté postupný pokles odpovědi sérových IgE	- Snížení odpovědi Th2 - Indukce Th1 a regulačních T lymfocytů (systémová i lokální)
SLIT	- Omezení mobilizace a aktivace mastocytů, eozinofilů, bazofilů - Jen málo prozánětlivých buněk (tj. mastocytů) je umístěno v podslizničních tkáních (navíc daleko od místa aplikace)	- Zvýšení sérového IgG4 (blokuje protilátky) - Zvýšení a poté postupný pokles odpovědi sérových IgE	- Snížení odpovědi Th2 - Indukce Th1 a regulačních T lymfocytů (systémová i lokální) Sublingvální/orální tolerogenní dendritické buňky vyvolávají supresivní odpověď Th1/Treg

- ✗ SLIT: malý počet mastocytů a eozinofilů v oblasti podání alergenu
 - ✗ SLIT: stimulace slizniční IgA odpovědi indukující toleranci
 - ✗ SLIT: tolerogenní fenotyp buněk prezentujících antigen v oblasti podání
- = snížení indukce prozánětlivých imunitních reakcí při SLIT

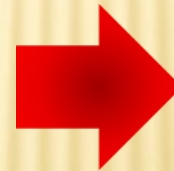
SLIT má lepší bezpečnostní profil než SCIT.

SCIT VS. SLIT: ANAFYLAXE – PRAKTICKÉ PŘÍČINY



↑ rizika SCIT

- ✗ chyby při dávkování
- ✓ záměna pacienta
- ✓ záměna typu alergenu (aplikace dvou SCIT x *chybný předpis*)
- ✓ podání vyšší koncentrace (iniciační fáze)
- ✓ podání vyšší dávky
- ✗ chyby při aplikaci
- ✓ zejména i.v. podání



↑ rizika SLIT

- ✗ chyby v řešení závažných nežád.reakcí
- ✗ (dohled nad) noncompliance
- ✗ chyby v řešení redukce dávky (při přerušení aplikace, při NÚ)
- ✗ *chybné skladování* (u lékaře x doma x tbl.SLIT)

SLIT
má lepší
bezpečnostní
profil než
SCIT.
(podle mne)

AIT – tolerance (ORALAIR)

● DOBRÝ PROFIL BEZPEČNOSTI A SNÁŠENLIVOSTI

K nejčastějším nežádoucím účinkům u dospělých i dětí patří orální pruritus, podráždění hrdla a otok úst:



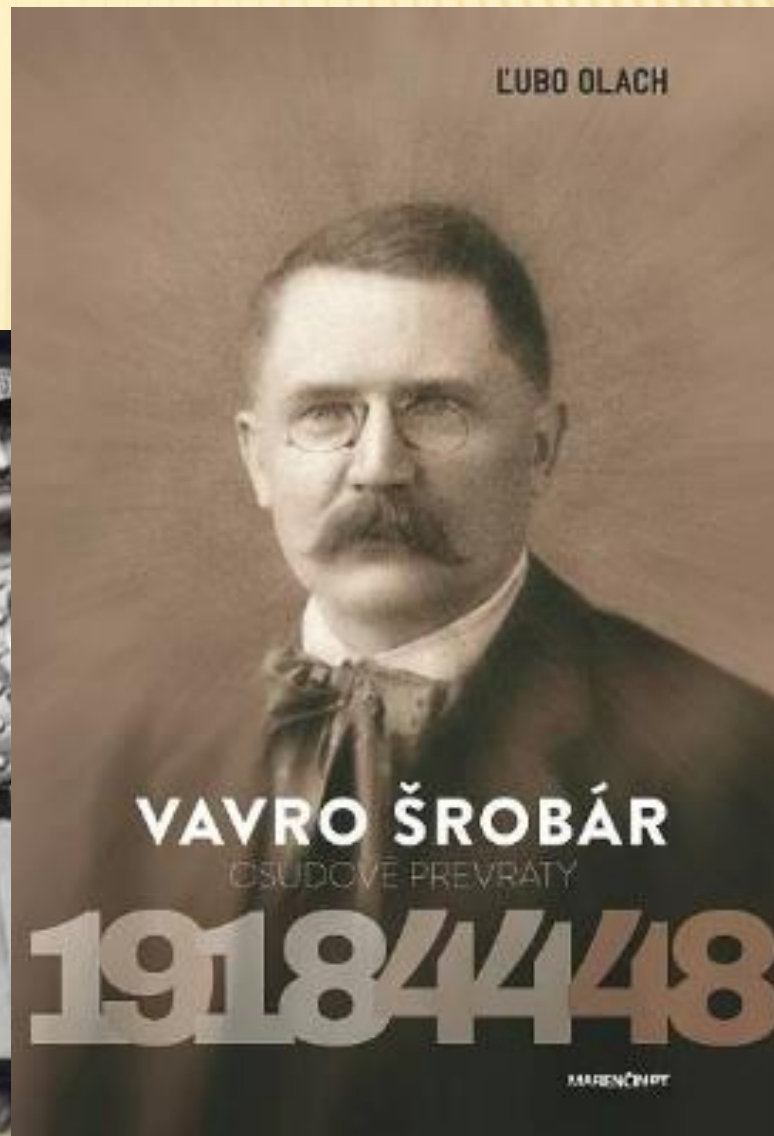
* Didier A. et al. Efficacy of 5-grass pollen extract sublingual tablet in patients with grass pollen-associated allergic rhinoconjunctivitis assessed by Daily Combined Score in a Long Term study. Abstract EAACI June 2014., resp. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin. Exp. Allergy 2013; 43(5):568-77

ORALAIR

zahájení léčby

100 LET REPUBLIKY: DOMÁČÍ ODBOJ

„Slovák č.2“



Kazuistika č.1/5 – „pozdní nasazení“

Pacientka 33 let (potíže od 20-ti let)

- ✗ **Anamnéza:** sezona: V-(IX) , max.VI-VII. Potíže Nos/Oči/AB. AIT: ne.
 - mimo sezonu: AD. AB perzistující středně těžké pod kontrolou.
 - další: žije na venkově, učitelka MŠ.
- ✗ **Testy:** SPT+ slgE: traviny, obilí.
- ✗ **Sezona x:** obtěžující dráždění a sekrece NOS/OČl v období od pol. V až do pol.VII i při pravidelné medikaci antiH1 tbl. + zhoršení AB (týdny zhoršený dechový komfort i při pravidelné medikaci Symbicort 6/200ug 1-0-1, 4x akutní dušnost → SMART)

Zahájení Oralair: 13.3.
- ✗ **Sezona x+1 (Oralair):** mírné dráždění OČl po 2 dny pol.V (→ 0) + typický projev NOS/OČl 1 den zač.VII na koupališti (→ ?) _ celkem 3 dny potíží i bez preventivní medikace antiH1 tbl. Stran AB plná kontrola. NÚ Oralair: žádné.
Zahájení: 13.3.

Kazuistika č.6 – „pozdní nasazení“

Pacient 38 let (potíže od 9-ti let)

- ✗ **Anamnéza:** sezona: V-(IX) , max.V-VII. Potíže Nos/Oči/Patro/(AB).
 - **AIT:** Staloral 300 5travin a.a. v trvání 5let s efektem „++/-“, pozn.: MALadherence
 - **mimo sezonu:** AR – zvířata. AB – perzistující středně těžké, pod kontrolou.
 - **další:** in cursu denně tbl. (hypertenze) – dobrá adherence !
- ✗ **Testy:** SPT+ slgE: traviny, obilí, břízovité + pes, kočka + Alternaria
- ✗ **Sezona x: výrazné zhoršení sezony** - obtěžující dráždění a sekrece NOS/OČI/Patro v období od zač. V až do VIII - při pravidelné H1A tbl. i ve městě výrazné potíže min. 2x do týdne (potřeba druhá H1A tbl., resp. očních kapek)
- ✗ **Sezona x+1 (Oralair):** období dtto, obtěžující jen dráždění Patra x minimálně NOS/OČI. Potíže patrné jen ve vazbě na přírodu, omezená spotřeba H1A tbl. (jen on demand nebo v kratší prevenci, celkem cca 20 tbl.).
NÚ Oralair: žádné

Zahájení Oralair: 14.3.

SLIT TBL.: ZAHÁJENÍ LĚČBY

*** SPC Oralair – poslední revize 10.7.2014**

- „Léčba by měla být zahájena **přibližně 4 měsíce před** očekávaným nástupem pylové sezony a musí pokračovat až do konce pylové sezóny“.



Oralair – „pozdní nasazení“ (2 vs. 4 M)

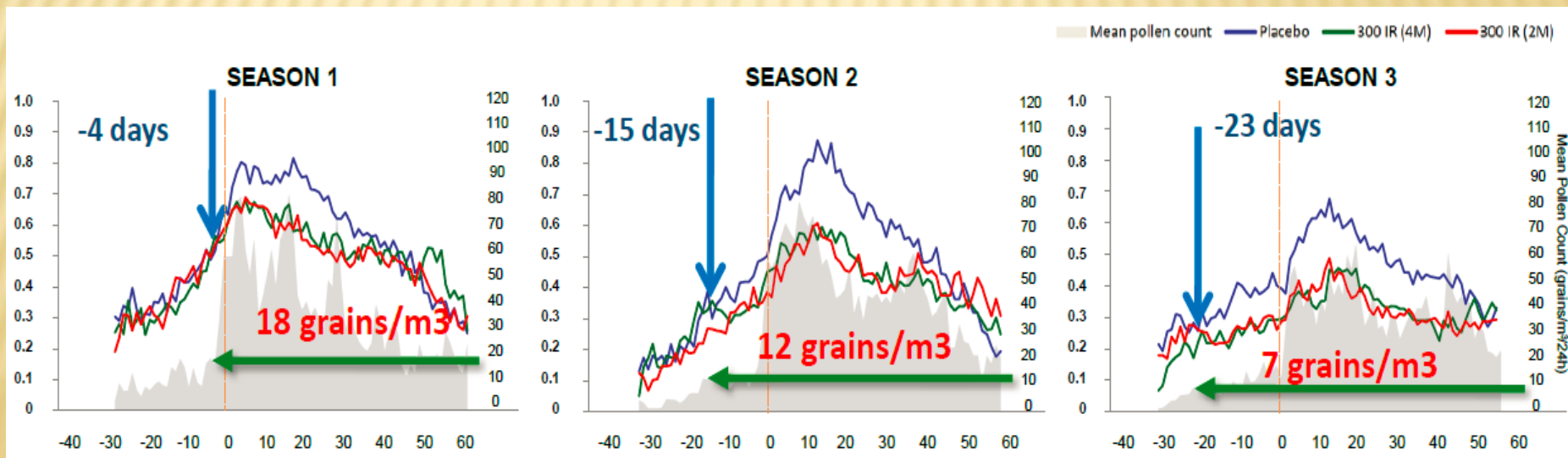
Study Phase	Design and objectives	Location	Population	Treatment	Exposed patients (n)	Treatment duration	Ref.
VO33.04DK I 2006	Single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled Safety	Denmark	Patients allergic to grass-pollen Age 18–50 years	100–500 IR Placebo Total	23 7 30	2 weeks (omitting weekends for 10 treatment days in total)	[54]
VO34.04 IIb/III 2005	Pivotal, multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled Efficacy, dose-finding	10 EU countries: Austria, Bulgaria, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Hungary, Italy, Slovakia, Spain	Patients with grass-pollen-related ARC with or without mild asthma Age 18–45 years	500 IR (4M) 300 IR (4M) 100 IR (4M) Placebo Total	160 155 157 156 628	–4 months pre-seasonally and ≥1 month co-seasonally	[46]
Základní pro dospělé EU /SPC CZ/ určení dávky v IR/tbl.							
VO56.07A I 2007–08	Single-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled Efficacy, safety	Austria (allergen exposure chamber)	Patients with grass-pollen-related ARC without mild asthma Age 18–50 years	300 IR Placebo Total	45 44 89	–4 months	[49]
VO52.06 III 2007	Multicenter, multinational, double-blind, placebo-controlled Efficacy, safety	5 EU countries: Denmark, France, Germany, Poland, Spain	Patients with grass-pollen-related ARC with or without mild asthma Age 5–17 years	300 IR (4M) Placebo Total	139 139 278	–4 months pre-seasonally and ≥1 month co-seasonally	[50]
VO53.06 III 2007–11	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Efficacy, safety	10 countries: Austria, Canada, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Italy, Poland, Russia, Slovakia	Patients with grass-pollen-related ARC with or without mild asthma Age 18–50 years	300 IR (4M) 300 IR (2M) Placebo Total	207 207 219 633	5 years: –4 months pre-seasonally and ≥1 month co-seasonally over 3 years, followed by 2 years without study treatment	[28,51]
Dospělí EU/Canada - dlouhodobé efekty - nasazení, nontitrace							
VO61.08 III 2009	Pivotal, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled Efficacy, safety	USA (51 sites)	Patients with grass-pollen-related ARC with or without mild asthma Age 18–65 years	300 IR (4M) Placebo Total	233 240 473	–4 months pre-seasonally and ≥1 month co-seasonally	[52]
VO60.08	Multicenter, multinational, double-blind,	5 EU countries: Czech Republic, France, Italy, The Netherlands, Spain	Patients with grass-pollen-related ARC Age 12–65 years	300 IR (2M) Placebo Total	188 193 381	–2 months pre-seasonally and ≥1 month co-seasonally	[53]
Děti od 12 let a Dospělí EU - 2 měsíce před sezonou							

Oralair – „pozdní nasazení“ (2 vs. 4 M)

Study Phase	Design and objectives	Location	Population	Treatment	Exposed patients (n)	Treatment duration	Ref.
VO53.06 ■ 2007–11	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Efficacy, safety	10 countries: Austria, Canada, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Italy, Poland, Russia, Slovakia	Patients with grass-pollen-related ARC with or without mild asthma Age 18–50 years	300 IR (4M) 300 IR (2M) Placebo Total	207 207 219 633	5 years: –4 months pre-seasonally and ≥1 month co-seasonally over 3 years, followed by 2 years without study treatment	[28,51]



Study Phase	Primary end point	Treatment	Primary analysis set (n)	LS mean	LS mean difference vs placebo <i>Absolute point estimate (95% CI)</i>	<i>Relative point estimate (%)</i>	p-value vs placebo [†]	Ref.
VO53.06 [‡] Long-term efficacy study in adults	AA _d SS	300 IR (4M) 300 IR (2M) Placebo	149 147 165	3.39 3.25 5.21	-1.82 (-2.61, -1.02) -1.96 (-2.76, -1.16)	-34.9 -37.6	<0.0001 <0.0001	[28,51]



Oralair – „pozdní nasazení“ (2 vs. 4 M)

diskuse

Je možno Oralair nasadit později (2M) ?

- dle mého **ano, ale nikoli paušálně** :

- **SPC, není zatím dostatečně EBM prokázáno**
- **„real-life adherence“ k léčbě (dostatečná kumulativní dávka)**

Studie na adherenci k SLIT (≥ 80 předepsané preskripce, 2-3 roky): 29-91% .
Cox LS, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter. J Allergy Clin Immunol Pract **2014**;2:156-60

SMS služba Oralair



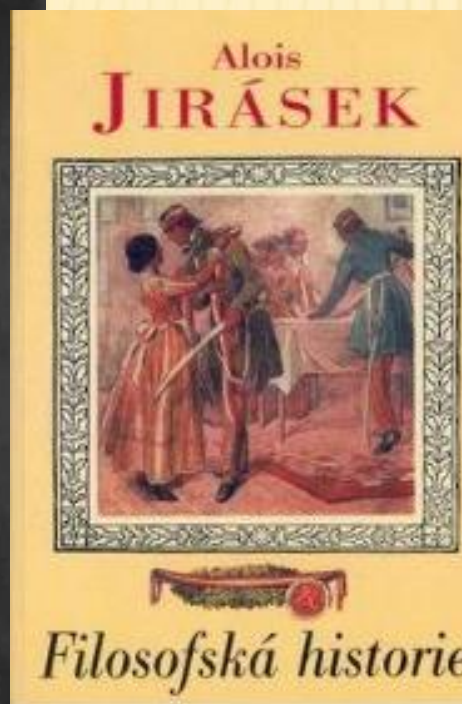
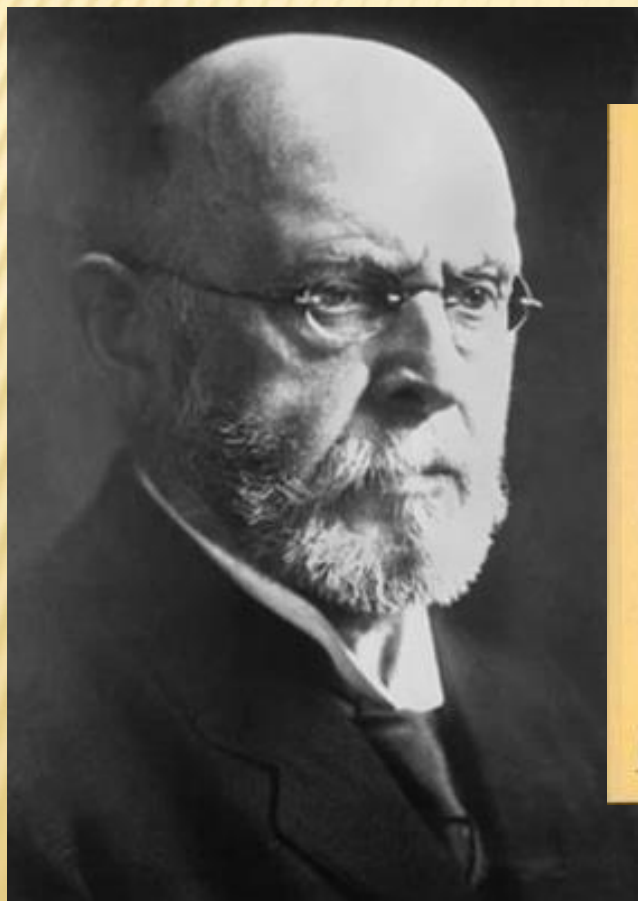
- **2 připomínkové SMS před termínem nasazení Oralair.**
- **aktivace:** tvar SMS a telefonní číslo, na které se zasílá aktivační i deaktivační SMS sdělí reprezentant firmy Stallergenes. Službu aktivuje a deaktivuje zasláním SMS pacient sám.
- **cena:** připomínkové SMS jsou zasílány zdarma x aktivační a deaktivační SMS je pacientovi účtována dle tarifu jeho operátora.

ORALAIR

tbl. výhody

100 LET REPUBLIKY: DOMÁČÍ ODBOJ

„národní hrdost“



Kazuistika č.6 znovu – „adherence“

Pacient 38 let (potíže od 9-ti let)

✗ **Anamnéza:** sezona: V-(IX) , max.V-VII. Potíže Nos/Oči/Patro/(AB).

- **AIT: Staloral 300 5travin** a.a. v trvání 5 let s efektem „++/-“, pozn.: **MA**Adherence
- **další:** in cursu denně tbl. (hypertenze) – **dobrá adherence !**

✗ **Testy:** SPT+ slgE: traviny, obilí, břízovité + pes, kočka + Alternaria

✗ **Sezona x: výrazné zhoršení sezony** - obtěžující dráždění a sekrece NOS/OČI/Patro v období od zač. V až do VIII - při pravidelné H1A tbl. i ve městě výrazné potíže min. 2x do týdne (potřeba druhá H1A tbl., resp. očních kapek)

✗ **Sezona x+1 (Oralair):** období dtto, obtěžující jen dráždění Patra x minimálně NOS/OČI. Potíže patrné jen ve vazbě na přírodu, omezená spotřeba H1A tbl. (jen on demand nebo v kratší prevenci, celkem cca 20 tbl.).

NÚ Oralair: žádné **Zahájení:** 14.3.

Kazuistika č.7 – „cestovatel“

Pacient 30 let (potíže od 16-ti let)

- ✗ **Anamnéza:** sezona: VI-VII. Potíže Nos/Oči. AIT: ne.
 - mimo sezonu: sledován na OPHT pro rec.keratitidy (nezávislé na sezoně).
 - další: **hodně cestuje - „treky“** i pracovní cesty (USA, Nepál, J.Amerika, ...)
- ✗ **Testy:** SPT+ slgE: traviny, obilí, (pelyněk).
- ✗ **Sezona x:** dráždění i místy ucpávání NOS/OČI v období od pol.VI až do ochlazení pol.VII – denně, často obtěžující, ale lékům „se vyhýbá“. Pozn.: eNO 51
- ✗ **Sezona x+1 (Oralair):** velmi mírné svědění NOS/OČI celkem asi 6 dnů v měsíci VI (na cestách nebyl), neobtěžující, bez léků, subj. lepší „o 80%“.
NÚ Oralair: velmi mírné OAS první dny . **Zahájení: 10.1.**

Praktické benefity SLIT tbl.

✖ specifické potenciální benefity SLIT tbl.:

- ✓ **skladování** (nemusí se uchovávat v chladu)
- ✓ **compliance**
 - *pravidelné denní užití*
 - *schéma předsezonně-sezonního podávání*
 - *manipulace*
- ✓ **rychlé zavedení**
 - *např. přechod ze SCIT /přerušení, NÚ/*

ORALAIR
lepší strategie ?

100 LET REPUBLIKY: DOMÁČÍ ODBOJ



„muži 28.října“



František Soukup



Jiří Stříbrný



Václav Šrobár



Alois Rašín



Antonín Švehla

Kazuistika č.9 – „lepší strategie?“

Pacient 45 let (potíže od 41-na let)

- ✗ **Anamnéza:** sezona: konec V-(VIII) , max.VI. Potíže Nos/Oči. AIT: ne.
- mimo sezonu: ne. - další: GERD, manažer, bydlí na venkově.
- ✗ **Testy:** SPT+ slgE: traviny, obilí.
- ✗ **Sezona x:** obtěžující dráždění a sekrece i ucpávání NOS/OČI od začátku VI (max. do zač.VII), potíže i na pravidelné antiH1 tbl. (→ NKS + opht.gtt. kromon/d.p. antiH1)
- ✗ **Sezona x+1 (Oralair):** období dtto, bez ucpávání NOSu, dráždění NOS/OČI i bez profylaxe antiH1 tbl. jen nepravidelně a mírné, resp. jen jeden víkend + 1 další den potřeba antialergik.
NÚ Oralair: žádné. Zahájení: 15.12.

AIT ukončena ?!



Dlouhodobě bude pobývat v Egyptě !!

100 LET REPUBLIKY: DOMÁČÍ ODBOJ

„Hrdinové – RIP“



J. V. MEYER, FOTOGRAF KANCELÁŘE DR. FERNYLA SAMLA

Základní informace ze souhrnu údajů o přípravku ORALAIR 100 IR & 300 IR sublingvální tablety

Úvodní léčba /**ORALAIR 300 IR sublingvální tablety** Udržovací léčba/ **SLOŽENÍ:** Graminis pollinis extraktum: srha laločnatá (*Dactylis glomerata* L.), tomka vonná (*Anthoxanthum odoratum* L.), jilek vytrvalý (*Lolium perenne* L.), lipnice luční (*Poa pratensis* L.) a bojínek luční (*Phleum pratense* L.)...100 IR* nebo 300 IR* v jedné sublingvální tabletě. Pomocná látka: monohydát laktosy. **Terapeutické indikace:** Léčba alergické rinitidy způsobené pyly trav s konjunktivitidou nebo bez konjunktivitidy u dospělých, dospívajících a dětí (starších 5 let) s klinicky relevantními symptomy a potvrzené pozitivním kožním testem a/nebo pozitivním titrem IgE, specifickým pro pyly trav. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem ORALAIR smí předepisovat a zahajovat lékař, který je odpovídajícím způsobem vyškolen a má odpovídající zkušenosti s léčbou alergických onemocnění. V případě pediatrické léčby musí být lékař patřičným způsobem vyškolen a mít odpovídající zkušenost s léčbou dětí. Doporučuje se, aby pacient užil první tabletu pod dohledem lékaře a pacient má být po dobu 30 minut sledován. Tento postup umožní pacientovi, aby s lékařem prodiskutoval případné nežádoucí účinky a možné účinky tohoto přípravku. Dávkování a způsob podání u dospělých, dospívajících a dětí (starších 5 let): Léčba sestává z úvodní léčby (včetně 3-denní fáze navyšování dávky) a udržovací léčby. Úvodní léčba odpovídá prvnímu měsíci léčby přípravkem ORALAIR 100 IR a 300 IR sublingvální tablety: Den 1: 1 x 100 IR tableta - Den 2: 2 x 100 IR tablety - Den 3: 1 x 300 IR tableta. Od druhého měsíce následuje udržovací léčba jednou sublingvální tabletou přípravku ORALAIR 300 IR denně až do konce pylového období. Tableta se musí vložit pod jazyk a nechat zcela rozpustit pod jazykem (po dobu alespoň 1 min) a pak spolknout. Druhý den léčby musí být pod jazyk současně umístěny 2 tablety 100 IR a poté spolknuty. Doporučuje se užívat tablety ráno nalačno. Léčba by měla být zahájena přibližně 4 měsíce před očekávaným nástupem pylové sezóny a musí pokračovat po celé období pylové sezóny. S imunoterapií přípravkem ORALAIR u malých dětí (< 5 let) a u pacientů nad 45 let nejsou žádné klinické zkušenosti. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku; Současná léčba beta-blokátory; Závažné a/nebo nestabilní astma (FEV1 < 70 % předpokládané hodnoty); Závažná imunitní nedostatečnost nebo autoimunitní onemocnění; Maligní onemocnění (například karcinom); Záněty v ústní dutině (například lichen planus, vředy v ústní dutině nebo orální mykóza). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** V případech chirurgického zákroku v ústní dutině, včetně extrakce zubů, je třeba léčbu přípravkem ORALAIR přerušit na 7 dnů, aby se umožnilo hojení v ústní dutině. Poté lze léčbu znovu zahájit předchozí dávkou. Pokud by přerušování trvalo déle, doporučuje se léčbu znovu zahájit předchozí dávkou za lékařského dohledu. Závažné alergické reakce mohou být léčeny adrenalinem. Účinky adrenalinu mohou být potencovány u pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) s možnými smrtelnými následky; to je nutné vzít před zahájením specifické imunoterapie v úvahu. Klinické zkušenosti týkající se souběžné vakcinace a léčby přípravkem ORALAIR nejsou k dispozici. Očkovat bez přerušování léčby přípravkem ORALAIR lze po lékařském vyhodnocení celkového zdravotního stavu pacienta. Vzhledem k přítomnosti laktózy by pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce neměli tento léčivý přípravek užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce*)** **Těhotenství a kojení*)** - Během těhotenství se nedoporučuje zahajovat imunoterapii. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, léčba může pokračovat za pečlivého dohledu. Nedoporučuje se zahajovat imunoterapii v průběhu kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje*)** - **Nežádoucí účinky*)** Během léčby přípravkem ORALAIR jsou pacienti vystaveni alergenům, které mohou způsobit lokální a/nebo systémové alergické symptomy. Proto lze během terapie očekávat mírné až středně závažné místní alergické reakce (tj. otoky nebo nepříjemný pocit v ústech). Ve velmi vzácných případech mohou objevit silnější alergické reakce s pocitem otoku hrdla, obtížného polykání či dýchání a změnami hlasu. V takových případech se situace musí neprodleně konzultovat s lékařem a léčba se musí okamžitě přerušit. **Předávkování*)** Farmakoterapeutická skupina: extrakt alergenů, pyly trav ATC kód: V01AA02 **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Druh obalu a velikost balení:** **Úvodní léčba:** 1 x 3 sublingvální tablety 100 IR v malém blistru + 1 x 28 sublingválních tablet 300 IR v blistru. Každý blister (Alu/alu) sestává z filmu (polyamid/aluminium/ polvinylchlorid) na jedné straně a za horka přitavené fólie (aluminium) pokryté lakem (vinyl) na druhé straně. **Udržovací léčba:** 1 x 30 sublingválních tablet 300 IR v blistru (Alu/alu) sestávajícím z filmu (polyamid/aluminium/polvinylchlorid) na jedné straně a za horka přitavené fólie (aluminium) pokryté lakem (vinyl) na druhé straně. Balení s 1 nebo 3 blistry. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** STALLERGENES S.A. - 6 rue Alexis de Tocqueville – 92160 ANTONY – Francie **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** ORALAIR 100 IR & 300 IR – 59/160/10-C; ORALAIR 300 IR – 59/159/10-C **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 10.2.2010 **DATUM REVIZE TEXTU:** 10.2.2010. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Podrobné informace získáte na adrese: Stallergenes CZ s.r.o., Belgická 20, 12000 Praha 2, tel.: 222 515 342, fax: 222 518 096, email: info@stallergenes.cz

*) úplnou informaci najdete v souhrnu údajů o přípravku (SPC).