

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACARIZAX 12 SQ-HDM sublingvální lyofilizát

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Standardizovaný alergenový extrakt z roztočů domácího prachu *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM* na sublingvální lyofilizát.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

*[SQ-HDM je jednotka dávky pro ACARIZAX. SQ je metoda standardizace biologické účinnosti, obsahu hlavního alergenu a komplexity alergenového extraktu. HDM je zkratka pro roztoče domácího prachu (*house dust mite*).]

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální lyofilizát

Bílý až téměř bílý kruhový sublingvální lyofilizát s vyraženým označením, sušený mrazem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ACARIZAX je indikován k léčbě dospělých pacientů (18-65 let) s klinickou anamnézou a pozitivním testem citlivosti na roztoče domácího prachu (kožní prick test a/nebo specifické IgE) s nejméně jednou z následujících podmínek:

- Středně těžká až těžká alergická rinitida způsobená roztoči domácího prachu přetrvávající i přes léčbu přípravky ulevujícími od příznaků
- Alergické astma vyvolané roztoči domácího prachu, které není dobře kontrolované inhalačními kortikosteroidy a je spojené s mírnou až těžkou alergickou rinitidou způsobenou roztoči domácího prachu. Před zahájením léčby má být stav astmatu pacientů pečlivě vyhodnocen (viz bod 4.3).

Acarizax je indikován u dospívajících (12-17 let) s klinickou anamnézou a pozitivním testem citlivosti na roztoče domácího prachu (kožní prick test a/nebo specifické IgE) se středně těžkou až těžkou alergickou rinitidou způsobenou roztoči domácího prachu přetrvávající i přes léčbu přípravky ulevujícími od příznaků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka pro dospělé a dospívající (12-17 let) je jeden sublingvální lyofilizát denně (12 SQ-HDM).

Nástup klinického efektu lze očekávat 8-14 týdnů po zahájení léčby. Mezinárodní doporučené postupy uvádí délku léčby alergenovou imunoterapií k dosažení modifikace onemocnění 3 roky. Údaje o účinnosti jsou k dispozici pro 18měsíční léčbu přípravkem ACARIZAX u dospělých; nejsou

k dispozici údaje pro 3letou léčbu (viz bod 5.1). Pokud nedojde ke zlepšení během prvního roku léčby, není indikace k pokračování léčby přípravkem ACARIZAX.

Pediatrická populace

Alergická rinitida: Dávkování je u dospívajících (12-17 let) stejné jako u dospělých. Klinické zkušenosti s léčbou alergické rinitidy přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 12 let nejsou dosud k dispozici. ACARIZAX není určen k léčbě alergické rinitidy u dětí mladších 12 let. Údaje dostupné v současnosti jsou uvedeny v bodě 5.1.

Alergické astma: Klinické zkušenosti s léčbou alergického astmatu přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 18 let nejsou dosud k dispozici. ACARIZAX není určen k léčbě alergického astmatu u dětí mladších 18 let.

Starší pacienti

Klinická účinnost imunoterapie přípravkem ACARIZAX u pacientů starších 65 let nebyla dosud stanovena. ACARIZAX není určen k užívání pro pacienty starší 65 let (viz bod 5.1).

Způsob podání

Léčba přípravkem ACARIZAX má být zahájena lékaři, kteří mají zkušenost s terapií alergických onemocnění.

První sublingvální lyofilizát má být podán pod dohledem lékaře a pacient má být monitorován nejméně půl hodiny, aby bylo možné konzultovat a případně léčit jakékoli bezprostřední nežádoucí účinky.

ACARIZAX je sublingvální lyofilizát. Sublingvální lyofilizát se má vyjmout z blistru suchými prsty ihned po otevření blistru a vložit pod jazyk, kde se rozpustí.

Asi minutu se nemá polykat. Během následných pěti minut se nemá nic jíst ani pít.

Pokud je léčba přípravkem ACARIZAX přerušena po dobu kratší než 7 dní, může pacient znovu v léčbě pokračovat. Pokud je léčba přípravkem ACARIZAX přerušena po dobu delší než 7 dní, doporučuje se před opětovným zahájením léčby kontaktovat lékaře.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku (úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1).

Pacienti s $FEV_1 < 70\%$ prediktivní hodnoty (po přiměřené farmakologické léčbě) na počátku léčby.
Pacienti se těžkou exacerbací astmatu v posledních 3 měsících.

U pacientů s astmatem, kteří prodělávají akutní infekci respiračního traktu, by mělo být zahájení léčby přípravkem ACARIZAX odloženo do doby úplného vyléčení infekce.

Pacienti s aktivním nebo nekompensovaným autoimunitním onemocněním, imunodefekty, imunodeficiencí, imunosupresí nebo aktivním maligním nádorovým onemocněním.

Pacienti s těžkým akutním zánětem nebo poraněním v dutině ústní (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Astma

Astma je známým rizikovým faktorem těžkých systémových alergických reakcí.

Pacienti mají být poučeni, že přípravek ACARIZAX není určen k léčbě akutní exacerbace astmatu.

V případě akutní exacerbace astmatu mají být podána krátkodobě působící bronchodilatancia. Pokud krátkodobě působící bronchodilatancia nejsou účinná nebo je třeba více inhalací, než obvykle, pacient musí vyhledat lékařskou pomoc.

Pacienti musí být informováni, že v případě náhlého zhoršení astmatu je třeba ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Přípravek ACARIZAX má být zpočátku užíván jako doplňková léčba, nikoli jako náhrada stávající léčby astmatu. Po zahájení léčby přípravkem ACARIZAX se nedoporučuje náhlé přerušování preventivní antiastmatické medikace. Snižování dávek medikace má probíhat postupně pod lékařským dohledem podle doporučených postupů pro léčbu astmatu.

Těžké systémové alergické reakce

Léčba musí být přerušena a okamžitě kontaktován lékař v případě těžkých systémových alergických reakcí, těžké exacerbace astmatu, angioedému, obtíží s polykáním, dýchacích obtíží, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle. Nástup systémových příznaků může zahrnovat zrudnutí, pruritus, pocit tepla, celkový diskomfort a neklid/úzkost.

Lékem první volby těžké systémové alergické reakce je adrenalin. U pacientů léčených tricyklickými antidepresivy, inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a/nebo inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT) mohou být účinky adrenalinu zesíleny, s možnými fatálními důsledky. Účinky adrenalinu mohou být sníženy u pacientů léčených beta-blokátory.

U pacientů se srdečním onemocněním může být riziko systémových alergických reakcí zvýšeno. Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem ACARIZAX u pacientů se srdečním onemocněním jsou omezené.

Toto je nutno vzít v úvahu před zahájením alergenové imunoterapie.

Zahájení léčby přípravkem ACARIZAX má být pečlivě zváženo u pacientů, kteří v minulosti prodělali systémovou alergickou reakci po subkutánním podání imunoterapeutického přípravku s obsahem alergenu roztočů domácího prachu, a k dispozici mají být prostředky k léčbě případných reakcí. Toto je založeno na postmarketingových zkušenostech obdobného přípravku ve formě sublingválních tablet určených k imunoterapii alergie na travní pyly. Tyto zkušenosti naznačují, že riziko těžkých systémových reakcí může být zvýšeno u pacientů, u kterých se v minulosti rozvinula těžká systémová alergická reakce po subkutánní imunoterapii travními pyly.

Zánět v ústní dutině

U pacientů se těžkým zánětlivým onemocněním v ústní dutině (např. orální lichen planus, vřed nebo afty úst), s poraněním v ústní dutině nebo po operaci v ústní dutině včetně extrakce zubu nebo po ztrátě zubu má být zahájení léčby odloženo a probíhající léčba dočasně přerušena, aby bylo umožněno zhojení v ústní dutině.

Místní alergické reakce

Při léčbě přípravkem ACARIZAX je pacient vystaven alergenu, který způsobuje alergické příznaky. Proto lze očekávat místní alergické projevy v průběhu léčby. Tyto reakce jsou obvykle mírné až středně těžké, ale mohou se vyskytnout těžší orofaryngeální reakce. Pokud se u pacienta v průběhu léčby objeví významné místní alergické reakce, má být zváženo podání protialergické léčby (např. antihistaminik).

Eozinofilní ezofagitida

V souvislosti s léčbou přípravkem ACARIZAX byly hlášeny případy eozinofilní ezofagitidy. Pacienti s těžkými nebo perzistujícími gastroesofageálními příznaky, jako je dysfagie nebo dyspepsie, musí užívání přípravku ACARIZAX přerušit a musí vyhledat lékařskou pomoc.

Autoimunitní onemocnění v remisi

K dispozici jsou omezené údaje o alergické imunoterapii u pacientů s autoimunitním onemocněním v remisi. Proto má být ACARIZAX u těchto pacientů předepisován s opatrností.

Potravinová alergie

ACARIZAX může obsahovat stopy rybích bílkovin. Dostupné údaje nenaznačují zvýšené riziko alergických reakcí u pacientů s alergií na ryby.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí a nebyly dosud zjištěny žádné potenciální lékové interakce. Současná léčba symptomatickými protialergickými léky může zvyšovat míru tolerance pacienta k imunoterapii. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu při přerušení léčby těmito přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o klinických zkušenostech s užíváním přípravku ACARIZAX u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují zvýšené riziko pro plod. V těhotenství nemá být léčba přípravkem ACARIZAX zahajována. Jestliže během léčby žena otěhotní, může léčba pokračovat po vyhodnocení celkového stavu pacientky (včetně plicních funkcí) a reakcí na předchozí podávání přípravku ACARIZAX. U pacientek s již existujícím astmatem se během těhotenství doporučuje zvýšený dohled.

Kojení

O užívání přípravku ACARIZAX v období kojení nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Účinky na kojené děti se nepředpokládají.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility a užívání přípravku ACARIZAX. V opakovaných testech toxicity na myších nebyly pozorovány žádné účinky na reprodukční orgány u obou pohlaví.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ACARIZAX nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pacienti, kteří budou užívat přípravek ACARIZAX, mohou očekávat zejména mírné až středně těžké místní alergické reakce, které se objevují během prvních dnů léčby a poté znovu s pokračující léčbou ustupují. (1-3 měsíce) (viz bod 4.4). Ve většině případů lze reakci očekávat do 5 minut po každém jednotlivém podání přípravku ACARIZAX a ústup po několika minutách až hodinách. Mohou se vyskytnout těžší orofaryngeální alergické reakce (viz bod 4.4).

Byly hlášeny izolované případy těžkého akutního zhoršení astmatických příznaků. Pacienti, u kterých jsou rizikové faktory známé, nesmí léčbu přípravkem ACARIZAX zahajovat (viz bod 4.3).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka nežádoucích účinků vychází z údajů z placebem kontrolovaných klinických studií sledujících užívání přípravku ACARIZAX u dospělých a dospívajících pacientů s alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu a/nebo s astmatem a ze spontánních hlášení.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle četnosti výskytu, v souladu s databází MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	<i>Velmi časté</i>	Nazofaryngitida
	<i>Časté</i>	Bronchitida, faryngitida, rinitida, sinusitida
	<i>Méně časté</i>	Laryngitida
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté</i>	Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Dysgeuzie
	<i>Méně časté</i>	Závrať, parestázie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Svědění oka
	<i>Méně časté</i>	Alergická konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Velmi časté</i>	Ušní pruritus
	<i>Méně časté</i>	Ušní diskomfort
Srdeční poruchy	<i>Méně časté</i>	Palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Podráždění hrdla
	<i>Časté</i>	Astma, kašel*, dysfonie, dyspnoe, orofaryngeální bolest, faryngeální edém
	<i>Méně časté</i>	Nazální kongesce, nazální diskomfort, nazální edém, faryngeální erytém, rinorea, kýchání, pocit staženého hrdla, tonzilární hypertrofie
	<i>Vzácné</i>	Laryngeální edém, nazální obstrukce, tracheální edém
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Edém rtu, otok úst, orální svědění
	<i>Časté</i>	Bolest břicha, průjem, dysfagie, dyspepsie, refluxní choroba jícnu, glosodynie, glositida, pruritus rtu, vřed úst, bolest úst, svědění jazyka, nauzea, orální diskomfort, erytém ústní sliznice, orální parestázie, stomatitida, otok jazyka, zvracení
	<i>Méně časté</i>	Sucho v ústech, bolest rtu, vřed rtu, ezofageální iritace, puchýře na ústní sliznici, zvětšení slinné žlázy, hypersekrece slin
	<i>Vzácné</i>	Eozinofilní ezofagitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté</i>	Pruritus, kopřivka
	<i>Méně časté</i>	Erytém
	<i>Vzácné</i>	Angioedém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté</i>	Hrudní diskomfort, únava
	<i>Méně časté</i>	Malátnost, pocit cizího tělesa

Popis vybraných nežádoucích účinků

Jestliže se u pacienta objeví v důsledku léčby výrazné nežádoucí účinky, má se zvážit podání antialergik.

Po uvedení na trh byly hlášeny závažné systémové alergické reakce včetně anafylaktických reakcí. Proto je lékařský dohled při prvním podání sublingválního lyofilizátu důležitým opatřením (viz bod 4.2). Při dávkách následujících po počáteční dávce se však vyskytly případy závažné systémové alergické reakce.

V případě akutního zhoršení astmatických příznaků anebo těžkých systémových alergických reakcí, angioedému, polykacích potíží, ztíženého dýchání, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle se musí ihned kontaktovat lékař. Byla hlášena hypertenzní krize po respirační tísní krátce po podání přípravku ACARIZAX. V takových případech se musí léčba přerušit natrvalo, nebo dokud lékař neurčí jinak.

* V klinických studiích byl kašel pozorován se stejnou frekvencí pro ACARIZAX a pro placebo.

Pediatrická populace

ACARIZAX není určen pro děti mladší 12 let (viz bod 4.2). K dispozici jsou pouze omezené údaje u dětí ve věku 5-11 let a neexistují žádné údaje o léčbě přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 5 let. Nežádoucí účinky u dospívajících jsou hlášeny s podobnou frekvencí, podobného typu a závažnosti jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Ve studiích fáze I byli dospělí pacienti s alergií na roztoče domácího prachu vystaveni dávce až 32 SQ-HDM. U dospívajících nejsou k dispozici žádné údaje o expozici dávám převyšující denní doporučenou dávku 12 SQ-HDM.

Pokud jsou užívány dávky vyšší než doporučená denní dávka, zvyšuje se riziko nežádoucích účinků, včetně systémových alergických reakcí nebo těžkých místních alergických reakcí. V případě těžkých reakcí jako je angioedém, polykací obtíže, ztížené dýchání, změny hlasu nebo pocit plnosti v hrdle je nutné okamžité zhodnocení stavu lékařem. Tyto reakce se musí léčit pomocí příslušné symptomatické medikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Extrakty alergenů, domácí prach, roztoči

ATC kód: V01AA03

Mechanismus účinku

ACARIZAX je přípravkem alergenové imunoterapie. Alergenová imunoterapie s alergenovými přípravky spočívá v opakovaném podávání alergenů pacientům s alergií, aby došlo k modifikaci imunologické odpovědi na expozici alergenem.

Cílem farmakodynamického účinku alergenové imunoterapie je imunitní systém, ale úplný a přesný mechanismu děje vyvolávající klinický účinek není ještě zcela znám. Ukázalo se, že léčba přípravkem ACARIZAX zvyšuje specifické IgG₄ na roztoče domácího prachu a navodí systémovou protilátkovou odpověď, tím že kompetují s IgE o vazbu na alergeny roztočů domácího prachu. Tento účinek lze pozorovat již po 4 týdnech léčby.

Účinek přípravku ACARIZAX cílí na příčinu respiračních onemocnění vyvolaných roztoči domácího prachu a klinický efekt byl prokázán jak pro horní tak pro dolní cesty dýchací. Přípravek ACARIZAX poskytuje podpůrnou ochranu, což vede ke zlepšení kontroly onemocnění, vyšší kvalitě života, která se projevuje úlevou od příznaků, nižší potřebou dalších léků a snížením rizika exacerbace onemocnění.

Klinická účinnost u dospělých

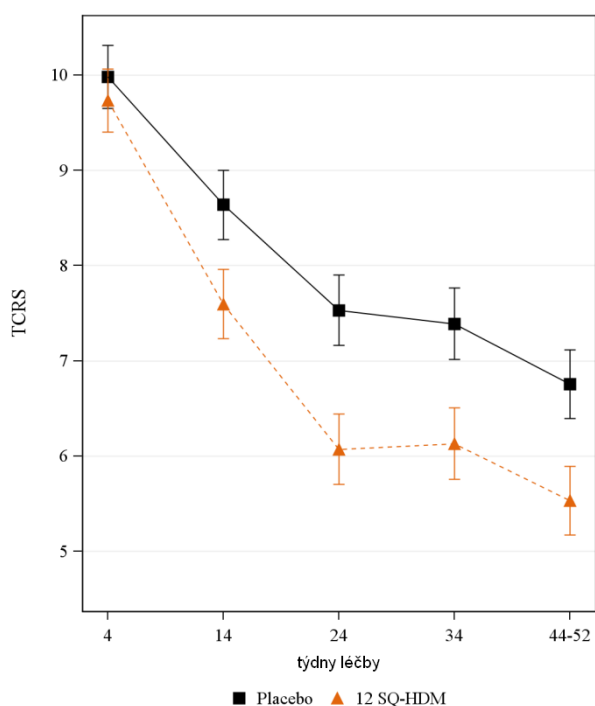
Účinnost léčby přípravkem ACARIZAX 12 SQ-HDM u respiračních alergických onemocnění vyvolaných roztoči domácího prachu byla vyhodnocena ve dvou dvojité zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích s různými cílovými parametry a v různých populacích pacientů. Dvě třetiny subjektů byly senzitivní k dalším alergenům kromě alergenů roztočů domácího prachu. Senzitivita pouze k roztočům domácího prachu nebo k roztočům domácího prachu a zároveň dalšímu jednomu nebo více alergenům neměla vliv na výsledky studie.

Byly též prezentovány podporující důkazy ze studie z expoziční alergenové komory a ze studie provedené s nižšími dávkami.

Alergická rinitida

Studie MERIT (MT-06)

- Studie MERIT zahrnovala 992 dospělých, kteří měli středně těžkou až těžkou alergickou rinitidu vyvolanou roztoči domácího prachu a užívali léky proti rinitidě. Subjekty byly randomizovány do skupin užívajících 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM nebo placebo denně po dobu jednoho roku a všichni měli přístup ke standardní farmakoterapii rinitidy. Během celé studie docházely subjekty hodnocení na kontrolu ke specialistovi přibližně každé 2 měsíce.
- Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní celkové kombinované skóre rinitidy (average daily total combined rhinitis score - TCRS) hodnocené v průběhu posledních 8 týdnů léčby.
 - TCRS bylo součtem skóre symptomů rinitidy a skóre medikace rinitidy. V rámci skóre symptomů rinitidy se denně vyhodnocovaly 4 nasální symptomy (příznaky rýmy, ucpaný nos, svědění nosu, kýchání) na škále hodnot 0-3 (žádné, mírné, středně těžké, těžké symptomy), tj. rozsah stupnice byl 0-12. Skóre medikace rinitidy bylo součtem podaných nasálních kortikosteroidů (2 body za 1 vstřík, max. 4 vstříky denně) a perorálních antihistaminik (4 body/1 tableta, max.1 tableta denně), tj. rozsah: 0-12. Tedy TCRS škála hodnot byla: 0-24.
- Dalšími předem definovanými klíčovými sekundárními cílovými parametry bylo celkové kombinované skóre rinokonjunktivitidy a kvalita života s rinokonjunktivitidou (rhinoconjunctivitis quality of life - RQLQ).
- Byly též provedeny post-hoc analýzy dnů s exacerbací rinitidy pro ilustraci klinické relevance výsledků.
 - Exacerbace rinitidy byla definovaná jako den, kdy se subjekt vrátil na tak vysokou úroveň symptomů, která byla vstupním kritériem pro přijetí do studie: skóre symptomů rinitidy buď nejméně 6 anebo nejméně 5, z nichž jeden symptom byl hodnocen jako těžký.



Studie MERIT: vývoj celkového kombinovaného skóre rinitidy v čase

TCRS: celkové kombinované skóre rinitidy (příznaky + skóre léčby). Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní TCRS během posledních přibližně 8 týdnů léčby (týden ~44-52).

Upravené střední hodnoty průměru TCRS v průběhu času s chybovými úsečkami pro rozdíl v upravených průměrech. Nepřekrývající se intervaly označují statisticky významný rozdíl.

výsledky studie MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby		p-hodnota
Primární cílový parametr	N	Skóre	N	Skóre	Absolutní rozdíl ^c	Relativní rozdíl ^d	
Celkové kombinované skóre rinitidy							
FAS-MI ^a (upravený průměr)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (upravený průměr)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18 %	0,001
FAS ^b (medián)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
Předdefinované klíčové sekundární cílové parametry	N	Skóre	N	Skóre	Absolutní rozdíl^c	Relativní rozdíl^d	p-hodnota
Skóre symptomů rinitidy							
FAS ^b (upravený průměr)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16 %	0,003
FAS ^b (medián)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
Skóre medikace rinitidy							
FAS ^b (upravený průměr)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21 %	0,024
FAS ^b (medián)	284	2,83	298	4,00	1,17	29 %	-
Celkové kombinované skóre rinokonjunktivitidy							
FAS ^b (upravený průměr)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13 %	0,029
FAS ^b (medián)	241	8,38	257	10,05	1,67	17 %	-
Skóre dle dotazníku kvality života při rinokonjunktivitidě (RQLQ(S))							
FAS ^b (upravený průměr)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12 %	0,031
FAS ^b (medián)	229	1,25	240	1,46	0,21	14 %	-

výsledky studie MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby	
Post-hoc cílové parametry	N	Poměr	N	Poměr	Odds ratio ^f [95 % CI]	P-hodnota
Pravděpodobnost výskytu dne s exacerbací rinitidy						
FAS (přibližně) ^b	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28;0,72]	0,001
Pravděpodobnost výskytu dne s exacerbací rinitidy navzdory farmakoterapii						
FAS (přibližně) ^b	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32;0,81]	0,005

N: počet subjektů v léčené skupině s dostupnými údaji pro analýzu. CI: meze spolehlivosti

^a FAS-MI: celkový soubor analýzy s vícečetnými imputacemi. Subjekty, které přerušily léčbu během studie před vyhodnocením účinnosti, řadí analýza k placebo skupině. Pro primární analýzu (FAS-MI) byl předem stanoven pouze absolutní rozdíl.

^b FAS: celkový soubor analýzy. Veškeré dostupné údaje použité v maximálním rozsahu, tj. subjekty, které poskytly údaje během období vyhodnocování účinnosti.

^c Absolutní rozdíl: placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % mez spolehlivosti.

^d Relativní rozdíl k placebo: placebo minus 12 SQ-HDM děleno placebem.

^e Rozdíl mezi 12 SQ-HDM a placebem se primárně odvíjel od rozdílů ve třech oblastech: problémy se spánkem, problémy při běžných denních činnostech a nasální symptomy .

^f Odds ratio pro exacerbaci rinitidy: 12 SQ-HDM versus placebo.

Podpůrné důkazy- alergická rinitida

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze II bylo 124 dospělých s alergickou rinitidou na roztoče domácího prachu vystaveno alergenu v expoziční komoře. Před každým vystavením alergenu v komoře prošly subjekty tzv. washed-out periodou veškeré alergické farmakoterapie. Po poslední expozici alergenu ve studii po 24 týdnech léčby s 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM nebo placebem byl průměr skóre symptomů rinitidy 7,45 [6,57; 8,33] ve skupině s placebem a 3,83 [2,94; 4,72] ve skupině s 12 SQ-HDM, odpovídající absolutnímu rozdílu 3,62 a relativní rozdílu 49 % (95 % mez spolehlivosti [35 %; 60 %], $p < 0,001$). Rozdíl mezi 12 SQ-HDM a placebem byl také statisticky významný v týdnu 16 (průměr skóre 4,82 a 6,90, rozdíl o 2,08 odpovídající 30 %, 95 % CI [17 %; 42 %], $p < 0,001$) a v týdnu 8 (průměr skóre 5,34 a 6,71, rozdíl 1,37 odpovídající 20 %, 95 % CI [7 %; 33 %], $p = 0,007$).

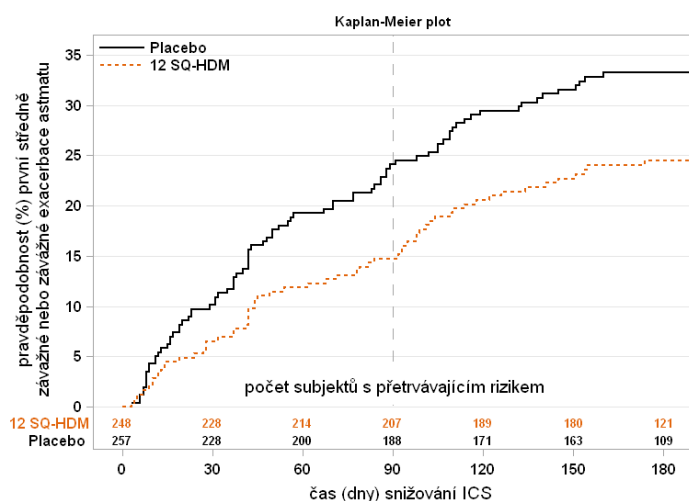
Alergické astma

Studie MITRA (MT-04)

Do studie MITRA bylo zařazeno 834 dospělých s alergickým astmatem vyvolaným roztoči domácího prachu, které nebylo dobře kontrolováno při denním užívání inhalačních kortikosteroidů (ICS) v dávce odpovídající 400-1200 μg budesonidu. Před snížením dávek kortikosteroidů dostávaly všechny subjekty vedle stávající léčby ICS a krátkodobými beta-agonisty ještě 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM nebo placebo po dobu 7-12měsíční terapie. Žádná titrační fáze, která by stanovila nejnižší udržovací dávku ICS, před randomizací neproběhla. Účinnost byla posuzována dobou do první středně těžké až těžké exacerbace astmatu při snížení ICS během posledních 6 měsíců 13-18měsíční léčby.

- Definice středně těžké exacerbace astmatu byla splněna, pokud u subjektu došlo k výskytu jednoho nebo více ze 4 níže uvedených kritérií, a to vedlo ke změně terapie:
 - **Střední insomnie nebo zhoršení symptomů:** noční probouzení, které vyžadovalo užití krátkodobých β_2 agonistů (SABA) po dvě po sobě jdoucí noci nebo zvýšení skóre denních symptomů $\geq 0,75$ z původní hodnoty po dva po sobě jdoucí dny.
 - **Zvýšená spotřeba SABA:** navýšení původně užívaných dávek SABA po dva po sobě jdoucí dny (minimální zvýšení: 4 vdechy/denně).
 - **Zhoršení plicních funkcí:** ≥ 20 % snížení PEF z původní hodnoty po nejméně dva po sobě jdoucí rána/večery nebo ≥ 20 % snížení FEV1 z původní hodnoty.
 - **Návštěva lékaře:** návštěva pohotovosti / centra studie z důvodu léčby astmatu, která nevyžaduje terapii systémovými kortikosteroidy.
- Těžká exacerbace astmatu byla definována výskytem nejméně jedné situace ze dvou následujících:
 - Nutnost podání systémových kortikosteroidů po ≥ 3 dny

- Návštěva pohotovosti vyžadující podání systémových kortikosteroidů nebo hospitalizaci po ≥ 12 hodin.



Studie MITRA
Znázornění údajů primární účinnosti: Časový vývoj rizika výskytu středně těžké nebo těžké exacerbace astmatu během snižování/vysazení ICS
 V grafu na ose času = 0 reprezentuje dobu, kdy došlo ke snížení ICS o 50 %. Po cca 3 měsících, tj. v čase = 90 dní, byly ICS zcela vysazeny u subjektů, u kterých nedošlo k exacerbaci.

výsledky studie MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Účinnost 12 SQ-HDM versus placebo		p-hodnota
	N	n (%)	N	n (%)	Poměr rizika [95 % CL]	Redukce rizika ^a	
Primární cílový parametr							
Jakákoli exacerbace, středně těžká nebo těžká (FAS-MI) ^b	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	0,69 [0,50;0,96]	31 %	0,027
Jakákoli exacerbace, středně těžká nebo těžká (FAS) ^c	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	0,66 [0,47;0,93]	34 %	0,017
Předdefinované analýzy komponent primárních cílových parametrů							
Střední insomnie nebo zhoršení symptomů ^c	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	0,64 [0,42;0,96]	36 %	0,031
Zvýšená spotřeba SABA ^c	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	0,52 [0,29;0,94]	48 %	0,029
Zhoršení plicních funkcí ^c	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	0,58 [0,36;0,93]	42 %	0,022
Těžká exacerbace ^c	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	0,49 [0,23;1,08]	51 %	0,076

N: počet subjektů léčené skupiny s dostupnými údaji pro analýzu.

n (%): počet a procento jedinců léčené skupiny, kteří splňovali kritéria

CL: mez spolehlivosti

^a odhadnuto poměrem rizika

^b FAS-MI: celkový soubor analýzy s vícečetnými imputacemi. Jedinci, kteří přerušili léčbu během studie před vyhodnocením účinnosti, řadí analýza k placebo skupině.

^c FAS: celkový soubor analýzy. Veškeré dostupné údaje použité v maximálním rozsahu, tj. subjekty, které poskytly údaje během období vyhodnocování účinnosti.

Byly též provedeny post-hoc analýzy symptomů astmatu a symptomatické léčby použité během posledních 4 týdnů terapie před snížením dávek ICS za účelem prostudování účinku přípravku ACARIZAX jako doplňkové terapie k inhalačním kortikosteroidům. Analýzy se zaměřily na skóre denních a nočních astmatických symptomů, noční probouzení a spotřebu SABA. Post-hoc analýzy ukázaly početní rozdíly konzistentně ve prospěch 12 SQ-HDM oproti placebo pro všechny parametry

studované v průběhu posledních 4 týdnů léčby před snížením inhalačních kortikosteroidů. Rozdíly byly statisticky významné pouze pro skóre denních symptomů astmatu ($p=0,0450$) a pravděpodobností žádných nočních probouzení ($p=0,0409$).

Podpůrné důkazy- alergické astma

Do dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie fáze II bylo zařazeno 604 subjektů ve věku ≥ 14 let s alergickým astmatem vyvolaným roztoči domácího prachu kontrolovaným inhalačními kortikosteroidy (100-800 μg budesonidu) a s alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu v klinické anamnéze, byly subjekty randomizovány do větví se zhruba roční léčbou s 1, 3 nebo 6 SQ-HDM nebo placebem. Ve 4. týdnu poslední, hodnotící fáze studie byl průměrný rozdíl proti původní hodnotě denní dávky ICS 207,6 μg budesonidu ve skupině s 6 SQ-HDM a 126,3 μg ve skupině s placebem odpovídající absolutnímu rozdílu 81 μg budesonidu denně (95 % mez spolehlivosti [27; 136], $p = 0,004$). Relativní průměr a medián snížení spotřeby ICS z původní hodnoty byl 42 % a 50 % u 6 SQ-HDM a 15 % a 25 % u placeba. V post-hoc analýze u podskupiny subjektů ($N = 108$) s nižší kontrolou astmatu a spotřebou ICS ≥ 400 μg budesonidu byl průměrný rozdíl oproti původní hodnotě v denní dávce ICS 384,4 μg budesonidu ve skupině s 6 SQ-HDM a 57,8 μg ve skupině s placebem, což odpovídá absolutnímu rozdílu 327 μg budesonidu denně mezi 6 SQ-HDM a placebem (95 % CI [182; 471], $p < 0,0001$, post-hoc analýza).

Pediatrická populace

Alergická rinitida:

Děti ve věku 5-11 let

Nejsou k dispozici klinické zkušenosti s léčbou alergické rinitidy přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 12 let.

Dospívající ve věku 12-17 let

U dospívajících byla hodnocena účinnost léčby přípravkem ACARIZAX 12 SQ-HDM u alergické rinitidy způsobené roztoči domácího prachu ve dvou dvojité zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích (P001 a TO-203-3-2). V těchto studiích představovali dospívající část souboru subjektů.

- Studie P001 zahrnovala 189 dospívajících (z celkového počtu 1482 subjektů) se středně těžkou až těžkou alergickou rinitidou/rinokonjunktivitidou způsobenou roztoči domácího prachu, s astmatem nebo bez. Subjekty byly randomizovány do skupin užívající dávku 12 SQ-HDM nebo placebo denně po dobu přibližně jednoho roku a všichni měli volný přístup ke standardní farmakoterapii rinitidy.

Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní celkové kombinované skóre rinitidy (TCRS) hodnocené během posledních 8 týdnů léčby.

Po roce léčby dávkou 12 SQ-HDM byl u skupiny dospívajících zjištěn absolutní rozdíl v mediánech 1,0 (95 % interval spolehlivosti [0,1; 2,0]) a relativní rozdíl o 22 % ($p=0,024$) v porovnání s placebem.

- Studie TO-203-3-2 zahrnovala 278 dospívajících (z celkového počtu 851 randomizovaných subjektů) se středně těžkou až těžkou persistující alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu. Subjekty byly randomizovány do skupin užívající 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM nebo placebo denně po dobu přibližně jednoho roku a všichni měli volný přístup ke standardní farmakoterapii rinitidy.

Primárním cílovým parametrem bylo průměrné denní celkové kombinované skóre rinitidy (TCRS) hodnocené během posledních 8 týdnů léčby.

Na konci studie, po roční léčbě dávkou 12 SQ-HDM byl u skupiny dospívajících zjištěn absolutní rozdíl v mediánech 1,0 (95 % interval spolehlivosti [0,1; 1,9], $p = 0,037$) a relativní rozdíl o 20 % v porovnání s placebem.

Podskupiny dospívajících	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby		
Primární cílový parametr: TCRS	N	Skóre	N	Skóre	Absolutní rozdíl	Relativní rozdíl ^d	p-hodnota
P001							
FAS (upravený průměr)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1; 2,3]	25 %	< 0,05
FAS (medián)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1; 2,0]	22 %	0,024
TO-203-3-2							
FAS (upravený průměr)	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1; 1,9]	20 %	0,037
FAS (medián)	99	4,2	92	5,2	1,0	19 %	-

TCRS: celkové kombinované skóre rinitidy

^a: ANCOVA

^b: Hodgesov-Lehmannův odhad s 95 % intervaly spolehlivosti (primární analýza ve studii P001)

^c: Lineární model smíšených účinků (primární analýza ve studii TO-203-3-2)

^d: Relativní rozdíl oproti placebu: placebo mínus 12 SQ-HDM vydělené placebem

Alergické astma:

Pediatrická populace ve věku 5-17 let

Nejsou k dispozici klinické zkušenosti s léčbou alergického astmatu přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 18 let.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předkládat výsledky studií s přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 5 let s respirační alergií vyvolanou roztoči domácího prachu (léčba alergické rinitidy, léčba astmatu).

Starší populace

ACARIZAX není určen pro pacienty starší 65 let (viz bod 4.2). Existují omezené údaje o bezpečnosti a snášenlivosti u pacientů starších 65 let.

Dlouhodobá léčba

Mezinárodní doporučené postupy léčby zmiňují pro alergickou imunoterapii 3 roky trvající léčbu, aby bylo dosaženo modifikace onemocnění. K dispozici jsou údaje o účinnosti 18měsíční léčby s přípravkem ACARIZAX ze studie MITRA. Dlouhodobá účinnost nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetického profilu a metabolismu přípravku ACARIZAX. Účinek alergenové imunoterapie je zprostředkován imunologickými mechanismy, o farmakokinetických vlastnostech jsou k dispozici pouze omezené informace.

Aktivní molekuly extraktu alergenu jsou složeny zejména z proteinů. U sublingválně podávaných přípravků alergenové imunoterapie studie ukázaly, že nedochází k žádné pasivní absorpci alergenu orální sliznicí. Zdá se, že alergen je převeden přes orální sliznici dendritickými buňkami, zejména Langerhansovými buňkami. Alergen, který není absorbován tímto způsobem, je hydrolyzován na aminokyseliny a malé polypeptidy v lumen gastrointestinálního traktu. Neexistuje důkaz, který by naznačoval, že alergeny obsažené v přípravku ACARIZAX jsou po sublingválním podání ve významné míře absorbovány do cévního systému.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních toxikologických studií a studií reprodukční toxicity u myši neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Želatina (rybího původu)

Mannitol

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr v krabičce. Jeden blistr obsahuje 10 sublingválních lyofilizátů.

Velikosti balení: 10, 30 a 90 sublingválních lyofilizátů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ALK-Abelló A/S

Bøge Alle 6-8

2970 Hørsholm

Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/558/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2.12.2015

Datum posledního prodloužení registrace: 11.5.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 5. 2023