

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACARIZAX 12 SQ-HDM perorální lyofilizát

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Perorální lyofilizát

Bílý až šedobílý kruhový perorální lyofilizát označený na jedné straně negativním reliéfem.

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 závažná až závažná 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 závažnou alergickou rinitidou způsobenou roztoči domácího prachu. Před zahájením léčby má být stav pacientova astmatu 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 závažnou až závažnou 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 perorální lyofilizát 1x denně (12 SQ-HDM).

Nástup klinického efektu lze očekávat 8-14 týdnů po zahájení léčby. Mezinárodní doporučené postupy uvádí délku léčby alergenovou imunoterapií 3 roky k dosažení modifikace onemocnění. 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, 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 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.

Doporučuje se podat první dávku perorálního lyofilizátu pod dohledem lékaře a pacient má být poté monitorován nejméně půl hodiny, aby bylo možné konzultovat a případně léčit jakékoli bezprostřední nežádoucí účinky.

ACARIZAX je perorální lyofilizát. Perorální 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 uvedenou v bodě 6.1.

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

Pacienti s astmatem, kteří prodělávají akutní infekci respiračního traktu. Zahájení léčby přípravkem ACARIZAX musí být odloženo do doby úplného vyléčení infekce.

Pacienti s aktivním nebo nekompenzovaným 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 vzniku 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 kontaktovat lékaře.

Pacient musí být poučen, že v případě náhlého zhoršení astmatu je třeba ihned vyhledat lékaře.

Přípravek ACARIZAX má být zpočátku používán 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.

Závažné systémové alergické reakce

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

Lékem první volby závažné 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 sniženy u pacientů léčených beta-blokátory.

U pacientů se srdečním onemocněním může být riziko systémových alergických reakcí zvýšené. 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 závažných systémových reakcí může být zvýšeno u pacientů, u kterých se v minulosti rozvinula závažná systémová alergická reakce po subkutánní imunoterapii travními pyly.

Zánět v ústní dutině

U pacientů se závažným zánětlivým onemocněním v ústní dutině (např. orální lichen planus, ulcerace nebo těžká ústní mykóza), s poraněním v ústní dutině nebo po chirurgickém zákroku v ústech 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 závažné, ale mohou se vyskytnout závažnější orofaryngeální reakce. Pokud se u pacienta v průběhu léčby objeví významné místní alergické reakce, má být zváženo podání protialergické léčby (např. antihistaminik).

Eozinofilní ezofagitida

Byly hlášeny izolované případy eozinofilní ezofagitidy. Pacienti se závažnými nebo perzistujícími gastroesofageálními příznaky jako je dysfagie a dyspepsie musí vyhledat lékaře.

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.

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 použitím 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 preexistujícím astmatem se během těhotenství doporučuje zvýšený dohled.

Kojení

O používání přípravku ACARIZAX v období kojení nejsou k dispozici 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 potkanech 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 závažné místní alergické reakce, které se objevují během prvních dnů léčby a poté v průběhu léčby mizí. (během 1-3 měsíců) (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 závažnější orofaryngeální alergické reakce (viz bod 4.4).

Byly hlášeny izolované případy závažného 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

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, parestézie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Svědění očí
	<i>Méně časté</i>	Alergická konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Velmi časté</i>	Svědění uší
	<i>Méně časté</i>	Nepříjemný pocit v uších
Srdeční poruchy	<i>Méně časté</i>	Palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Podráždění hrdla
	<i>Časté</i>	Astma, dysfonie, dyspnoe, orofaryngeální bolest, faryngeální otok
	<i>Méně časté</i>	Nosní kongesce, nosní diskomfort, nazální edém, faryngeální erytém, rinorea, kýčání, pocit staženého hrdla, hypertrofie tonsil
	<i>Vzácné</i>	Laryngeální edém, nosní obstrukce, tracheální edém
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Edém rtu, otok úst, svědění úst
	<i>Časté</i>	Bolest břicha, průjem, dysfagie, dyspepsie, gastroesofageální reflux, glosodynie, glositida, svědění rtů, vředy v ústech, bolest úst, svědění jazyka, nauzea, ústní diskomfort, erytém ústní sliznice, orální parestézie, stomatitida, otok jazyka, zvracení
	<i>Méně časté</i>	Sucho v ústech, bolest rtů, vřed na rtu, podráždění jícnu, puchýře na sliznici dutiny ústní, zvětšení slinné žlázy, hypersalivace
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté</i>	Svědění, 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 v hrdle

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 systémové alergické reakce včetně anafylaktických reakcí, předpokládá se tzv. class efekt. Proto je lékařský dohled při prvním podání perorálního lyofilizátu důležitým opatřením (viz bod 4.2). V některých případech se závažné systémové alergické reakce vyskytly při dávkách následujících po dávce počáteční.

V případě akutního zhoršení astmatických příznaků anebo závažných celkových 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.

Byly hlášeny izolované případy eozinofilní ezofagitidy (viz bod 4.4.).

Pediatrická populace

ACARIZAX není určen pro pacienty mladší 12 let (viz bod 4.2). K dispozici jsou pouze omezené údaje o pacientech 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 dávkám převyšující denní doporučenou dávku 12 SQ-HDM.

Pokud jsou užívány dávky vyšší než denní doporučená dávka, zvyšuje se riziko nežádoucích účinků, včetně systémových alergických reakcí nebo závažných místních alergických reakcí. V případě závažných reakcí jako je angioedém, polykačí obtíže, ztížené dýchání, změny hlasu nebo pocit plnosti v hrdle je nutné okamžitě 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 soustava. Ale úplný a přesný mechanismus děje vyvolávající klinický účinek není ještě zcela znám. Ukázalo se, že léčba přípravkem ACARIZAX zvyšuje specifické IgG₄ na roztoče domácího prachu a navodí celkovou 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

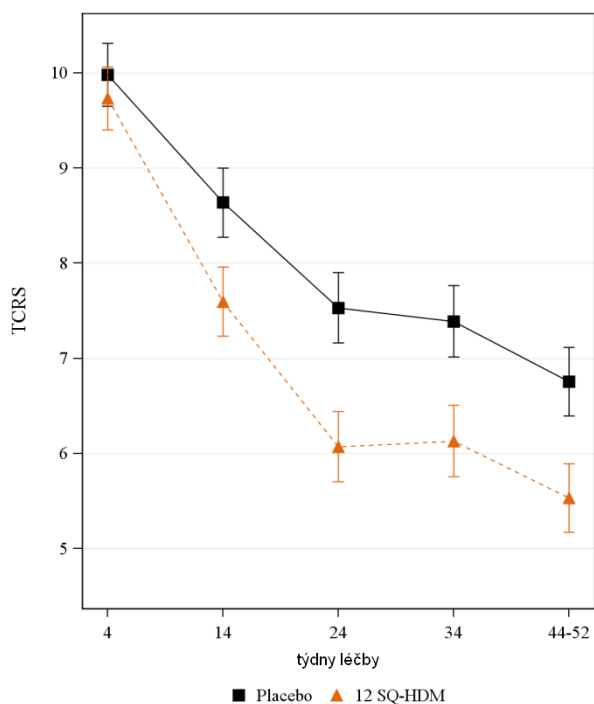
Účinnost léčby přípravkem ACARIZAX 12 SQ-HDM u respiračních alergických onemocnění vyvolaných roztoči domácího prachu byla vyhodnocena ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích s různými cílovými parametry a různými populacemi pacientů. Dvě třetiny subjektů byly senzitivní 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 docházeli na kontrolu ke specialistovi zhruba 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 (rýma, ucpaný nos, svědění nosu, kýchání) každý škálou 0-3 (žádné, mírné, středně závažné, závažné symptomy), tj. výsledný rozsah škály 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 za 1 tabletu, max.1 tableta denně), tj. výsledná škála: 0-12. Tedy TCRS škála 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 závažný.



Studie MERIT: vývoj celkového kombinovaného skóre rinitidy v čase

TCRS: celkové kombinované skóre rinitidy (skóre příznaků a 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 naznačují statisticky významný rozdíl mezi skupinami.

výsledky studie MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby		p-hodnota
	N	Skóre	N	Skóre	Absolutní rozdíl ^c	Relativní rozdíl ^d	
Primární cílový parametr							
<i>Celkové kombinované skóre rinitidy</i>							
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							
<i>Skóre symptomů rinitidy</i>							
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%	-
<i>Skóre medikace rinitidy</i>							
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%	-
<i>Celkové kombinované skóre rinokonjunktivitidy</i>							
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	20%	-
<i>Skóre dle dotazníku kvality života při rinokonjunktivitidě (RQLQ(S))</i>							
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
<i>Pravděpodobnost výskytu dne s exacerbací rinitidy</i>						
FAS (přibližně) ^b	284	5,33%	298	11,14%	0,45 [0,28;0,72]	0,001
<i>Pravděpodobnost výskytu dne s exacerbací rinitidy navzdory farmakoterapii</i>						
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 alergií 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%], $p = 0,007$).

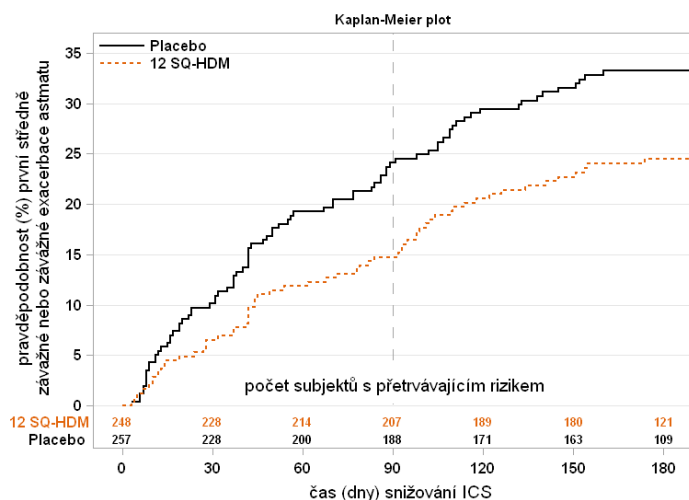
Alergické astma

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 byla podávána všem subjektům mimo stávající léčbu ICS a krátkodobými beta-agonisty ještě 7-12 měsíční terapie přípravkem ACARIZAX. Žádná titrační fáze, která by stanovila nejnižší udržovací dávku ICS, před randomizací neproběhla. Účinnost byla posuzována dobou do první středně závažné až závažné exacerbace astmatu po snížení ICS posledních 6 měsíců 13-18 měsíční léčby.

- Definice středně závažné exacerbace astmatu byla splněna, pokud u subjektu došlo k výskytu jednoho nebo více ze 4 následujících kritérií a došlo ke změně terapie:
 - Noční buzení nebo zhoršení symptomů: noční buzení, které vyžadovalo užití krátkodobých β_2 agonistů (SABA) po dvě po sobě jdoucí noci nebo zhoršení skóre denních symptomů o $\geq 0,75$ 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: $\geq 20\%$ snížení PEF z původní hodnoty po nejméně dva po sobě jdoucí rána/večery nebo $\geq 20\%$ snížení FEV1 z původní hodnoty.
 - Návštěva lékaře: návštěva pohotovosti / centra studie z důvodu léčby astmatu, která nevyžaduje terapii systémovými kortikosteroidy.

- Závažná 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 závažné nebo závažné exacerbace astmatu během snižování/vysazování 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 (%)	Hazard ratio [95% CL]	Redukce rizika ^a	
Primární cílový parametr							
Jakákoli exacerbace, středně závažná nebo závažná (FAS-MI) ^b	282	59 (21%)	277	83 (30%)	0,69 [0,50;0,96]	31%	0,027
Jakákoli exacerbace, středně závažná nebo závažná (FAS) ^c	248	59 (24%)	257	83 (32%)	0,66 [0,47;0,93]	34%	0,017
Předdefinované analýzy komponent primárních cílových parametrů							
Noční buzení 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
Závažná 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 hazard ratio

^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 užití 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 buzení 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 buzení ($p=0,0409$).

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 rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu v klinické anamnéze, subjekty byly 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, placebem kontrolovaných studiích (P001 a TO-203-3-2). V těchto studiích představovali dospívající část souboru.

- Studie P001 zahrnovala 189 dospívajících (z celkového počtu 1482 subjektů) se středně závažnou až závažnou 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 závažnou až závažnou 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 a relativní rozdíl o 20% v porovnání s placebem.

Podskupiny dospívajících	12 SQ-HDM		Placebo		Účinek léčby		p-hodnota
	N	Skóre	N	Skóre	Absolutní rozdíl	Relativní rozdíl ^d	
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 placebo: placebo minus 12 SQ-HDM vydělené placebem

Alergické astma:

Pediatrická populace 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 předložit výsledky studií s přípravkem ACARIZAX u dětí mladších 5 let s respirační alergií vyvolanou roztoči domácího prachu (léčba alergické rinitidy, prevence astmatu, léčba astmatu).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ACARIZAX u dětí ve věku 5 let a starších s respirační alergií vyvolanou roztoči domácího prachu (léčba alergické rinitidy, prevence astmatu, léčba astmatu).

Starší populace

ACARIZAX není určen pro pacienty starší 65 let (viz bod 4.2). Existují pouze 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 alergénové 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 perorálních lyofilizátů.

Velikosti balení: 10, 30 a 90 perorálních 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(A)

59/558/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 10. 2018