

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ACARIZAX 12 SQ-HDM peroralni liofilizat

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Standardizirani alergenski ekstrakt pršic v hišnem prahu *Dermatophagoides pteronyssinus* in *Dermatophagoides farinae* v jakosti 12 SQ-HDM* na peroralni liofilizat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

* [SQ-HDM je enota za izražanje jakosti zdravila ACARIZAX. SQ predstavlja metodo standardizacije na podlagi biološke aktivnosti zdravila, vsebnosti glavnega alergena in kompleksnosti alergenskega ekstrakta. HDM je okrajšava za pršice v hišnem prahu (*angl. House Dust Mites*).]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralni liofilizat

Bel do sivo bel peroralni liofilizat okrogle oblike z vtisnjeno podobo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ACARIZAX je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov (18–65 let), pri katerih je diagnoza postavljena na osnovi klinične anamneze in pozitivnega rezultata testiranja preobčutljivosti na pršice v hišnem prahu (kožni vbodni test in/ali specifični IgE test občutljivosti) in imajo najmanj eno od naslednjih stanj:

- dlje časa trajajoč zmeren do hud alergijski rinitis zaradi pršic v hišnem prahu kljub uporabi olajševalnih zdravil
- z inhalacijskimi kortikosteroidi slabo nadzorovano alergijsko astmo zaradi pršic v hišnem prahu, ki je povezana z blagim do hudim alergijskim rinitisom zaradi pršic v hišnem prahu. Pred uvedbo zdravljenja je treba pri bolniku skrbno preveriti nadzor nad astmo (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo ACARIZAX je indicirano za zdravljenje mladostnikov (12–17 let), pri katerih je diagnoza postavljena na osnovi klinične anamneze in pozitivnega rezultata testiranja preobčutljivosti na pršice v hišnem prahu (kožni vbodni test in/ali specifični IgE test občutljivosti) z dlje časa trajajočim zmernim do hudim alergijskim rinitisom zaradi pršic v hišnem prahu kljub uporabi olajševalnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike (12–17 let) je en peroralni liofilizat (12 SQ-HDM) dnevno.

Nastop kliničnega učinka lahko pričakujemo 8–14 tednov po uvedbi zdravljenja. Mednarodne smernice za zdravljenje navajajo, da je potrebno 3-letno obdobje zdravljenja, da z imunoterapijo alergije dosežemo spremembo v poteku bolezni. Podatki o učinkovitosti so na voljo za 18 mesecev zdravljenja z zdravilom ACARIZAX pri odraslih; podatkov za 3 leta zdravljenja ni na voljo (glejte poglavje 5.1). Če v prvem letu zdravljenja z zdravilom ACARIZAX ni opaznega izboljšanja, ni indikacije za nadaljevanje zdravljenja.

Pediatrična populacija

Alergijski rinitis: odmerjanje je enako pri odraslih in mladostnikih (12–17 let). Kliničnih izkušenj z zdravljenjem alergijskega rinitisa z zdravilom ACARIZAX pri otrocih, mlajših od 12 let, ni. Zdravilo ACARIZAX ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let za zdravljenje alergijskega rinitisa. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1.

Alergijska astma: kliničnih izkušenj z zdravljenjem alergijske astme z zdravilom ACARIZAX pri otrocih, mlajših od 18 let, ni. Zdravilo ACARIZAX ni namenjeno za zdravljenje alergijske astme pri otrocih, mlajših od 18 let.

Starejša populacija

Kliničnih izkušenj z zdravljenjem z imunoterapijo z zdravilom ACARIZAX pri odraslih, starejših od 65 let, ni. Zdravilo ACARIZAX ni namenjeno uporabi pri odraslih, starejših od 65 let (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravljenje z zdravilom ACARIZAX naj uvedejo samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem alergijskih bolezni.

Prvi peroralni liofilizat naj bolnik vzame pod zdravnikovim nadzorom, bolnika pa je treba nadzorovati vsaj pol ure, da je dana možnost za pogovor o morebitnih takojšnjih neželenih učinkih in se po potrebi lahko uvede ustrezno zdravljenje.

Zdravilo ACARIZAX je peroralni liofilizat. Iz pretisnega omota ga je treba vzeti s suhimi rokami takoj po odprtju pretisnega omota in ga položiti pod jezik, kjer se bo raztopil. Približno 1 minuto po uporabi liofilizata naj se bolnik izogiba požiranju. Naslednjih 5 minut naj ne uživa hrane in pijače.

Če je bilo zdravljenje z zdravilom ACARIZAX prekinjeno za do 7 dni, bolnik lahko sam nadaljuje z zdravljenjem. Če je zdravljenje prekinjeno za več kot 7 dni, se je pred ponovnim pričetkom zdravljenja priporočljivo pogovoriti z zdravnikom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, ki imajo ob uvedbi zdravljenja $FEV_1 < 70\%$ pričakovane vrednosti (po ustreznem farmakološkem zdravljenju).

Bolniki, ki so imeli v zadnjih 3 mesecih hudo poslabšanje astme.

Zdravljenje z zdravilom ACARIZAX je treba pri bolnikih z astmo in akutno respiratorno okužbo zgornjih dihalnih poti odložiti, dokler se okužba ne pozdravi.

Bolniki z aktivno ali slabo nadzorovano avtoimunsko boleznijo, okvarjenim imunskim sistemom, boleznimi imunske pomanjkljivosti, imunosupresijo ali malignimi obolenji, če je bolezen aktivna.

Bolniki z akutnimi hudimi vnetji v ustni votlini ali z ranami v ustni votlini (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Astma

Astma je znan faktor tveganja za hude sistemske alergijske reakcije.

Bolnike je treba opozoriti, da zdravilo ACARIZAX ni namenjeno zdravljenju akutnih poslabšanj astme. V primeru akutnega poslabšanja astme je treba uporabiti kratko delujoči bronhodilatator. Če se izkaže, da je zdravljenje s kratko delujočim bronhodilatatorjem neučinkovito ali bolnik potrebuje več vpihov kot običajno, je treba poiskati zdravniško pomoč.

Bolnike je treba opozoriti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim astma nenadoma poslabša.

Zdravilo ACARIZAX je treba ob uvedbi zdravljenja uporabljati kot dodatno zdravilo in ne kot zamenjavo za predhodno uporabljena zdravila za zdravljenje astme. Nenadna prekinitve uporabe zdravil za nadzor astme po uvedbi zdravljenja z zdravilom ACARIZAX ni priporočljiva. Zmanjševanje uporabe zdravil za nadzor astme mora potekati postopoma in pod nadzorom zdravnika skladno s smernicami za zdravljenje astme.

Hude sistemske alergijske reakcije

V primeru hudih sistemskih reakcij, kot so hudo poslabšanje astme, angioedem, težave pri požiranju, težave z dihanjem, spremembe glasu, hipotenzija ali občutek polnosti v žrelu, je potrebno zdravljenje prekiniti in takoj poiskati zdravniško pomoč. Začetni sistemski simptomi lahko vključujejo vročinske oblike, pruritus, občutek vročine, splošno nelagodje in vznemirjenost/zaskrbljenost.

Ena od možnosti za zdravljenje hudih sistemskih alergijskih reakcij je adrenalin. Učinek adrenalina je lahko okrepljen pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepresivi, zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO) in/ali zaviralci COMT, posledice pa so lahko tudi usodne. Učinek adrenalina je pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, lahko zmanjšan.

Bolniki z obolenji srca so lahko v primeru sistemskih alergijskih reakcij izpostavljeni povečanemu tveganju. Klinične izkušnje pri zdravljenju bolnikov z obolenji srca z zdravilom ACARIZAX so omejene.

To je treba upoštevati pred uvedbo zdravljenja alergije z imunoterapijo.

Pri bolnikih, ki so že imeli sistemsko alergijsko reakcijo na subkutano imunoterapijo s pršicami v hišnem prahu, je treba uvajanje zdravila ACARIZAX skrbno pretehtati, na voljo morajo biti vsa sredstva za zdravljenje možnih reakcij. To opozorilo temelji na izkušnjah s podobnim zdravilom v obliki podjezične tablete za imunoterapijo alergije na cvetni prah trav v obdobju trženja zdravila, ki kažejo, da je tveganje za pojav hude alergijske reakcije lahko povečano pri bolnikih, ki so predhodno že imeli sistemsko alergijsko reakcijo na subkutano imunoterapijo alergije na cvetni prah trav.

Vnetje v ustni votlini

Pri bolnikih s hudim vnetjem v ustni votlini (npr. oralni lichen planus, razjede ali glivične okužbe v ustni votlini), ranami v ustni votlini ali pri bolnikih po kirurških posegih v ustni votlini, vključno s puljenjem ali izpadanjem zob, je treba začetek zdravljenja z zdravilom ACARIZAX preložiti na poznejši čas oziroma zdravljenje začasno prekiniti, da se rane v ustni votlini zacelijo.

Lokalne alergijske reakcije

Med zdravljenjem z zdravilom ACARIZAX je bolnik izpostavljen alergenu, ki povzroča alergijske simptome. Zaradi tega so lokalne alergijske reakcije v času zdravljenja pričakovane. Te reakcije so večinoma blage do zmerne, pojavijo pa se lahko tudi hujše orofaringealne reakcije. Če se pri bolniku zaradi zdravljenja pojavijo močnejši lokalni neželeni učinki, je potrebno razmisliti o uporabi antialergijskega zdravila (npr. antihistaminika).

Eozinofilni ezofagitis

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom ACARIZAX so poročali o primerih eozinofilnega ezofagitisa. Pri bolnikih s hudimi ali vztrajajočimi gastroezofagealnimi simptomi, kot sta disfagija ali dispepsija, je treba zdravljenje z zdravilom ACARIZAX prekiniti in poiskati zdravniško pomoč.

Avtoimunske bolezni v remisiji

O zdravljenju alergije z imunoterapijo pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo v remisiji je na voljo le malo podatkov. Pri predpisovanju zdravila ACARIZAX tem bolnikom je zato potrebna previdnost.

Alergija na hrano

Zdravilo ACARIZAX lahko v sledovih vsebuje ribje beljakovine. Razpoložljivi podatki niso pokazali povečanega tveganja za pojav alergijskih reakcij pri bolnikih z alergijo na ribe.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli, prav tako niso odkrili nobenih možnih interakcij z drugimi zdravili. Sočasno zdravljenje z antialergijskimi zdravili za lajšanje simptomov lahko zviša raven tolerance bolnika na imunoterapijo, kar je treba upoštevati ob ukinitvi tovrstnih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih izkušenj o uporabi zdravila ACARIZAX pri nosečih ženskah ni. Študije na živalih ne kažejo na povečano tveganje za plod. Zdravljenja z zdravilom ACARIZAX se med nosečnostjo ne sme uvajati. Če med zdravljenjem bolnica zanosi, se zdravljenje lahko nadaljuje po opravljeni oceni splošnega stanja bolnice (vključno s pljučno funkcijo) in oceni odzivov na predhodno uporabo zdravila ACARIZAX. Pri bolnicah, ki so že prej imele astmo, je med nosečnostjo priporočljivo skrbno nadzorovanje bolezni.

Dojenje

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila ACARIZAX med dojenjem ni. Ni pričakovati, da bi zdravilo vplivalo na dojenega otroka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu uporabe zdravila ACARIZAX na plodnost ni. Pri študijah toksičnosti ponavljajočih odmerkov na miših obeh spolov niso opazili učinkov na reprodukcijske organe.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravljenje z zdravilom ACARIZAX nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Bolniki, ki jemljejo zdravilo ACARIZAX, lahko v prvi vrsti pričakujejo blage do zmerne lokalne alergijske reakcije, ki se večinoma pojavijo v prvih nekaj dneh in se umirijo ob nadaljevanju zdravljenja (1–3 mesece) (glejte poglavje 4.4). Za večino dogodkov lahko pričakujemo, da se bo reakcija vsak dan, ko se bo pojavila, začela v 5 minutah po uporabi zdravila ACARIZAX in izzvenela v roku nekaj minut do nekaj ur. Pojavijo se lahko tudi hujše orofaringealne alergijske reakcije (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o posameznih primerih hudega akutnega poslabšanja simptomov astme. Pri bolnikih z znanimi faktorji tveganja naj se zdravljenja z zdravilom ACARIZAX ne uvaja (glejte poglavje 4.3).

Seznam neželenih učinkov

Spodnja tabela neželenih učinkov temelji na podatkih iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj, ki so preučevala uporabo zdravila ACARIZAX pri odraslih bolnikih in mladostnikih z alergijskim rinitisom, povzročeni s pršicami v hišnem prahu, in/ali pri bolnikih z alergijsko astmo ter iz spontanah poročil.

Neželeni učinki so razdeljeni v skupine glede na navedbo pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>zelo pogosti</i>	nazofaringitis
	<i>pogosti</i>	bronhitis, faringitis, rinitis, sinusitis
	<i>občasni</i>	laringitis
Bolezni imunskega sistema	<i>občasni</i>	anafilaktične reakcije
Bolezni živčevja	<i>pogosti</i>	motnje okušanja
	<i>občasni</i>	omotica, parestezija
Očesne bolezni	<i>pogosti</i>	srbenje oči
	<i>občasni</i>	alergijski konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>zelo pogosti</i>	srbenje ušes
	<i>občasni</i>	nelagodje v ušesih
Srčne bolezni	<i>občasni</i>	palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>zelo pogosti</i>	draženje v žrelu
	<i>pogosti</i>	astma, kašelj*, disfonija, dispneja, orofaringealna bolečina, edem žrela
	<i>občasni</i>	nosna kongestija, občutek nelagodja v nosu, edem v nosu, eritem žrela, izcedek iz nosu, kihanje, stiskanje v žrelu, hipertrofija glasilk
	<i>redki</i>	edem grla, obstrukcija nosu, edem sapnika
Bolezni prebavil	<i>zelo pogosti</i>	edem ustnic, edem ustne votline, srbenje v ustni votlini
	<i>pogosti</i>	bolečine v trebuhu, driska, disfagija, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, glositis, glosodinija, srbenje ustnic, razjede v ustni votlini, bolečine v ustni votlini, srbenje jezika, slabost, nelagoden občutek v ustni votlini, eritem ustne sluznice, oralne parestezije, stomatitis, edem jezika, bruhanje
	<i>občasni</i>	suha usta, bolečina v ustnicah, razjede ustnic, draženje požiralnika, mehurčki na ustni sluznici, povečanje žlez slinavk, povečano izločanje sline
	<i>redki</i>	eozinofilni ezofagitis
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti</i>	srbenje, urtikarija
	<i>občasni</i>	eritem
	<i>redki</i>	angioedem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>pogosti</i>	nelagodje v prsih, utrujenost
	<i>občasni</i>	splošno slabo počutje, občutek tujka

Opis izbranih neželenih učinkov

Če se pri bolniku zaradi zdravljenja pojavijo močnejši neželeni učinki, je potrebno razmisliti o uporabi antialergijskega zdravila.

O resnih sistemskih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo, so poročali v obdobju trženja zdravila. Zato je zdravniški nadzor ob jemanju prvega peroralnega liofilizata pomemben previdnostni ukrep (glejte poglavje 4.2). Vendar pa je prišlo tudi do pojava resnih sistemskih alergijskih reakcij pri nadaljevalnih odmerkih.

V primeru akutnega poslabšanja simptomov astme, hudih sistemskih alergijskih reakcij, angioedema, težav pri požiranju, težav z dihanjem, sprememb glasu, hipotenzije ali občutka polnosti v žrelu je treba takoj poiskati zdravniško pomoč. Poročali so o hipertenzivni krizi, ki je sledila težavam z dihanjem kmalu po zaužitju zdravila ACARIZAX. V takšnih primerih je potrebna trajna prekinitev zdravljenja oziroma dokler zdravnik ne odloči drugače.

*V kliničnih preskušanjih se je kašelj pojavil enako pogosto pri zdravilu ACARIZAX in pri placebu.

Pediatrična populacija

Zdravilo ACARIZAX ni namenjeno uporabi pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.2). Na voljo je le malo podatkov o uporabi zdravila pri otrocih, starih 5–11 let, o uporabi zdravila ACARIZAX pri otrocih, mlajših od 5 let, ni podatkov. Poročani neželeni učinki so bili pri mladostnikih glede pogostnosti, tipa in resnosti podobni kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah faze I so bili odrasli bolniki z alergijo na pršice v hišnem prahu izpostavljeni odmerkom do 32 SQ-HDM. Pri mladostnikih ni podatkov o izpostavljenosti odmerkom nad priporočenim dnevnim odmerkom 12 SQ-HDM.

Pri odmerkih, ki so višji od priporočenega dnevnega odmerka, se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno s tveganjem za pojav sistemskih alergijskih reakcij ali hudih lokalnih reakcij. V primeru hudih sistemskih reakcij, kot so angioedem, težave pri požiranju, težave z dihanjem, spremembe glasu ali občutek polnosti v žrelu, je treba takoj poiskati zdravniško pomoč. Te reakcije je potrebno ustrezno simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: alergenski ekstrakti, pršice v hišnem prahu, oznaka ATC: V01AA03

Mehanizem delovanja

Zdravilo ACARIZAX je zdravilo namenjeno imunoterapiji alergije. Imunoterapija alergije je ponavljajoče dajanje alergenov posameznikom z alergijami. Namen takšnega zdravljenja je sprememba imunskega odziva na alergen.

Tarča farmakodinamičnega učinka imunoterapije alergije je imunski sistem, vendar popoln in natančen mehanizem delovanja glede na klinični učinek ni popolnoma razumljen. Izkazalo se je, da zdravljenje z zdravilom ACARIZAX izzove porast za pršice v hišnem prahu specifičnih IgG₄ in povzroči sistemski odgovor protiteles, ki lahko tekmujejo z IgE pri vezavi alergenov pršic v hišnem prahu. Ta učinek je opazen že po 4 tednih zdravljenja.

Zdravilo ACARIZAX deluje na vzrok za pojav alergijske bolezni dihal, ki jo povzročajo pršice v hišnem prahu, klinični učinek pa je bil med zdravljenjem dokazan za zgornje in spodnje dihalne poti. Zaščita, ki jo nudi zdravilo ACARIZAX, vodi v izboljšanje nadzora nad boleznijo in do izboljšane kakovosti življenja, kar se kaže v olajšanju simptomov, zmanjšani potrebi po dodatnih zdravilih in zmanjšanem tveganju za poslabšanje obstoječe bolezni.

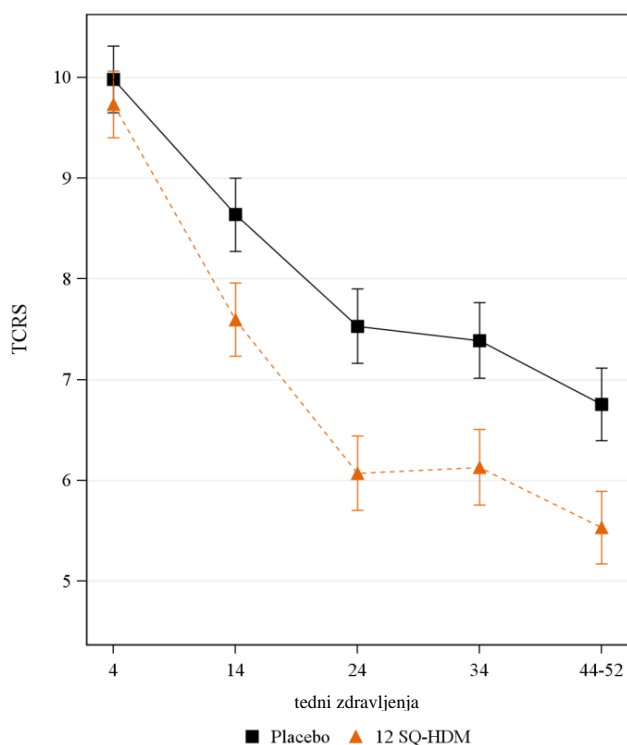
Klinična učinkovitost pri odraslih

Učinkovitost zdravljenja z zdravilom ACARIZAX 12 SQ-HDM pri alergijskih boleznih dihal, ki jih povzročajo pršice v hišnem prahu, je bila preučena v dveh dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih z različnimi opazovanimi dogodki in pri različnih populacijah bolnikov. Dve tretjini oseb, ki so sodelovale v preskušanju, nista bili občutljivi samo na pršice v hišnem prahu, ampak tudi na druge alergene. Ali je bila prisotna občutljivost samo na pršice v hišnem prahu, na pršice v hišnem prahu in na en dodatni alergen ali na več dodatnih alergenov ni imelo vpliva na rezultate preskušanja. Podani so dodatni dokazi iz poskusa, v katerem so sodelujoče v preskušanju izpostavili alergenom v posebni preskuševalni komori, predstavljena je tudi izvedba preskušanja z manjšimi odmerki.

Alergijski rinitis

Preskušanje MERIT (MT-06)

- V preskušanju MERIT je bilo vključenih 992 odraslih z zmernim do hudim alergijskim rinitisom zaradi pršic v hišnem prahu, ki ga z zdravili za zdravljenje rinitisa ni bilo mogoče odpraviti. Osebe, ki so sodelovale v preskušanju, so bile približno 1 leto naključno razporejene v skupine, ki so dnevno prejemale 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ali placebo. Standardna zdravila za zdravljenje rinitisa so lahko uporabljali brez omejitev. V času trajanja preskušanja so prišli na pregled k specialistu približno na vsaka dva meseca.
- Primarni opazovani dogodek je bil povprečni dnevni skupni kombinirani rezultat za rinitis (TCRS, *daily total combined rhinitis score*), ki so ga ovrednotili v zadnjih 8 tednih zdravljenja.
 - TCRS je predstavljal vsoto rezultata simptomov rinitisa in rezultata uporabljenih zdravil za zdravljenje rinitisa. Pri simptomih rinitisa so bili dnevno ovrednoteni 4 nosni simptomi (izcedek iz nosu, zamašen nos, srbenje nosu, kihanje), lestvica je znašala 0–3 (brez simptomov, blagi, zmerni, hudi simptomi), razpon te lestvice je torej znašal od 0–12. Rezultat uporabljenih zdravil za zdravljenje rinitisa je bila vsota rezultatov uporabe nazalnega kortikosteroida (2 točki za vpih, največ 4 vpihe na dan) in peroralne uporabe antihistaminika (4 točke za tableto, največ 1 tableto na dan), razpon te lestvice je torej znašal 0–12. Razpon TCRS je torej znašal: 0–24.
- Dodatni vnaprej definirani sekundarni opazovani dogodki so bili skupni kombinirani rezultat rinokonjunktivitisa in z rinokonjunktivitisom povezana kakovost življenja (RQLQ, *rhinoconjunctivitis quality of life*).
- Prav tako so izvedli *post-hoc* analize dni, ko je prišlo do poslabšanja rinitisa, s čimer so želeli dodatno prikazati klinični pomen rezultatov.
 - Poslabšanje rinitisa je bilo definirano kot dan, na katerega je oseba, ki je sodelovala v preskušanju, spet imela visoko stopnjo simptomov, ki so bili potrebni, da je bila sploh vključena v preskušanje: rezultat simptomov rinitisa je moral biti najmanj 6 ali pa najmanj 5, če je bil eden od simptomov ocenjen kot hud.



Preskušanje MERIT: Časovni prikaz celokupnega kombiniranega rezultata rinitisa

TCRS: celokupni kombinirani rezultat rinitisa (rezultat simptomov in uporabljenih zdravil)

Primarni opazovani dogodek je bil povprečni dnevni TCRS v zadnjih približno 8 tednih zdravljenja (~ 44.–52. teden)

Prilagojeno povprečje povprečnega TCRS tekom časa s stolpci, ki prikazujejo napako pri razliki prilagojenih povprečij. Ne prekrivajoči se intervali nakazujejo statistično značilno razliko.

Rezultati preskušanja MERIT	12 SQ-HDM		placebo		učinek zdravljenja		P-vrednost
	N	rezultat	N	rezultat	absolutna razlika ^c	relativna razlika ^d	
primarni opazovani dogodek							
celokupni kombinirani rezultat rinitisa							
FAS-MI ^a (prilagojeno povprečje (<i>adjusted mean</i>))	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (prilagojeno povprečje (<i>adjusted mean</i>))	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18 %	0,001
FAS ^b (mediana)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
predhodno definirani sekundarni opazovani dogodki							
rezultat simptomov rinitisa							
FAS ^b (prilagojeno povprečje (<i>adjusted mean</i>))	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16 %	0,003
FAS ^b (mediana)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
rezultat uporabljenih zdravil za zdravljenje rinitisa							
FAS ^b (prilagojeno povprečje (<i>adjusted mean</i>))	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21 %	0,024
FAS ^b (mediana)	284	2,83	298	4,00	1,17	29 %	-
skupni kombinirani rezultat rinokonjunktivitisa							
FAS ^b (prilagojeno povprečje (<i>adjusted mean</i>))	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13 %	0,029
FAS ^b (mediana)	241	8,38	257	10,05	1,67	17 %	-
rezultat vprašalnika o z rinokonjunktivitisom povezani kakovosti življenja (RQLQ(S))							
FAS ^b (prilagojeno povprečje (<i>adjusted mean</i>))	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12 %	0,031
FAS ^b (mediana)	229	1,25	240	1,46	0,21	14 %	-

Rezultati preskušanja MERIT	12 SQ-HDM		placebo		učinek zdravljenja	
post-hoc opazovani dogodki	N	razmerje	N	razmerje	Razmerje obetov ^f [95-% IZ]	P-vrednost
verjetnost za nastop dneva s poslabšanjem rinitisa						
FAS (ocena) ^b	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28;0,72]	0,001
verjetnost za nastop dneva s poslabšanjem rinitisa kljub uporabi zdravil za zdravljenje rinitisa						
FAS (ocena) ^b	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32;0,81]	0,005

N: število oseb v zdravljeni skupini, pri katerih so bili na voljo podatki za analizo; IZ: interval zaupanja

^a FAS-MI: celoten sklop analiz z večkratnimi vnosi (*full analysis set with multiple imputations*). V analizi so bile osebe, ki so prekinile zdravljenje pred obdobjem vrednotenja učinkovitosti, obravnavane kot osebe, ki so prejemale placebo. Za primarno analizo (FAS-MI) je bila predhodno definirana samo absolutna razlika.

^b FAS: celokupen sklop analiz (*full analysis set*). Vsi podatki so bili uporabljeni v polni meri, to so bile osebe, ki so sodelovale v preskušanju in posredovale podatke v obdobju ocene učinkovitosti.

^c Absolutna razlika: placebo minus 12 SQ-HDM, 95-% interval zaupanja.

^d Relativna razlika v primerjavi s placebom: placebo minus 12 SQ-HDM deljeno s placebom.

^e Razliko med 12 SQ-HDM in placebom so primarno določale razlike ne treh področjih: težave pri spanju, praktične težave in nosni simptomi.

^f Razmerje obetov za nastop poslabšanja rinitisa: 12 SQ-HDM proti placebo.

Dodatni dokazi - alergijski rinitis

Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje faze II v komori za izpostavitve alergenom so izvedli s 124 odraslimi z alergijskim rinitisom zaradi alergije na pršice v hišnem prahu. Pred vsako izpostavitvijo alergenu sodelujoči v preskušanju tako dolgo niso jemali zdravil proti alergiji, da učinka teh zdravil ni bilo več. Po koncu preskušanja z izpostavitvijo alergenu po 24 tednih zdravljenja z 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ali placebo je bil povprečni rezultat simptomov rinitisa 7,45 [6,57;8,33] v skupini, ki je prejela placebo, in 3,83 [2,94;4,72] v skupini, ki je prejela 12 SQ-HDM, kar ustreza absolutni razliki 3,62 in relativni razliki 49 % (95-% interval zaupanja [35 %;60 %], $p < 0,001$). Razlika med 12 SQ-HDM in placebo je bila statistično značilna tudi ob 16. tednu (srednji rezultat 4,82 oziroma 6,90, razlika 2,08, kar ustreza 30 %, 95-% IZ [17 %;42 %], $p < 0,001$) in ob 8. tednu (srednji rezultat 5,34 oziroma 6,71, razlika 1,37, kar ustreza 20 %, 95-% IZ [7 %;33 %], $p = 0,007$).

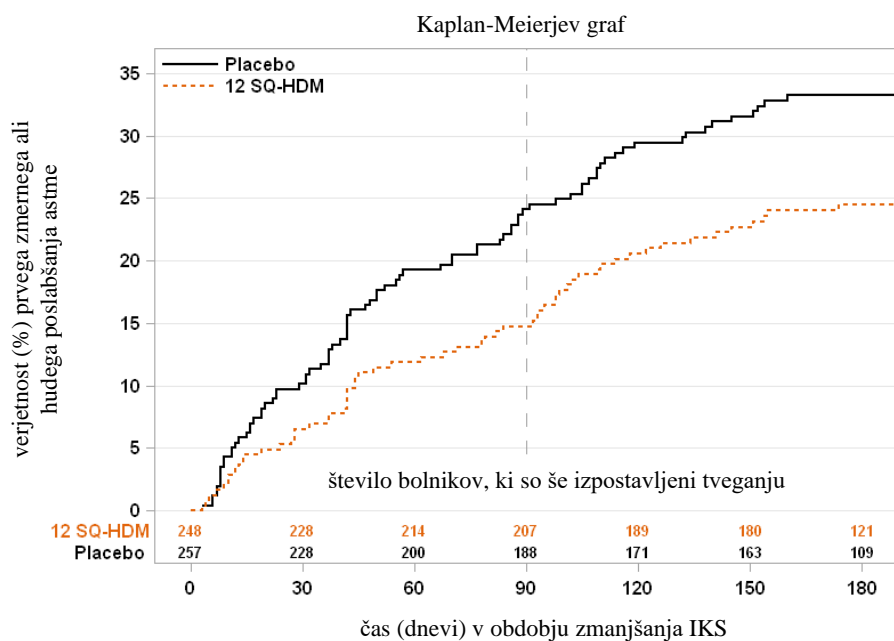
Alergijska astma

Preskušanje MITRA (MT-04)

V preskušanju MITRA je bilo vključenih 834 odraslih z alergijsko astmo zaradi alergije na pršice v hišnem prahu, ki ni bila dobro nadzorovana z vsakodnevno uporabo inhalacijskih kortikosteroidov (IKS) v odmerku, ki je ustrezal 400–1200 mikrogramom budezonida. Vsi sodelujoči so poleg IKS in kratko delujočih beta agonistov pred zmanjšanjem odmerkov IKS 7–12 mesecev prejeli odmerek 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ali placebo. Pred randomizacijo niso izpeljali faze titracije, v kateri bi določili najnižji vzdrževalni odmerek IKS. Učinkovitost so določali z merjenjem časa do pojava prvih zmernih do hudih poslabšanj astme ob zmanjšani uporabi IKS tekom zadnjih 6 mesecev v 13–18-mesečnem obdobju zdravljenja.

- Definicija zmernega poslabšanja astme je bila izpolnjena, če je sodelujoči opazil enega ali več od 4 spodaj naštetih kriterijev, kar je potem vodilo do spremembe zdravljenja:
 - Nočno prebujanje ali poslabšanje simptomov: nočno prebujanje(a) zaradi astme in potreba po kratko delujočem β_2 agonistu (*SABA = short-acting β_2 agonist*) v dveh zaporednih nočeh ali zvišanje dnevnega rezultata simptomov za $\geq 0,75$ od izhodiščne vrednosti v dveh zaporednih dneh.
 - Povečana uporaba SABA: povečana uporaba SABA v primerjavi s stanjem v izhodišču dva zaporedna dneva (minimalno povečanje: 4 vpihe/dan).
 - Poslabšanje pljučne funkcije: ≥ 20 -% zmanjšanje PEF v primerjavi z izhodiščno vrednostjo dve zaporedni jutri/večera ali ≥ 20 -% zmanjšanje FEV1 v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

- Obisk pri zdravniku: obisk ambulante za nujno medicinsko pomoč ali ambulante, ki je vršila preskušanje, zaradi zdravljenja astme, kjer niso bili potrebni sistemski kortikosteroidi.
- Hudo poslabšanje astme je bilo doseženo, če je bil izpolnjen najmanj eden od dveh naštetih pogojev:
 - potreba po sistemskih kortikosteroidih ≥ 3 dni
 - obisk ambulante za nujno medicinsko pomoč, kjer je bolnik prejel sistemske kortikosteroide ali bil hospitaliziran ≥ 12 h.



Preskušanje MITRA – prikaz primarnih podatkov učinkovitosti: časovni razvoj tveganja za zmerno ali hudo poslabšanje astme v obdobju zmanjšanja/ukinitve IKS.

Na grafu čas = 0 predstavlja čas zmanjšanja uporabe IKS na 50 %. Po približno 3 mesecih, to je pri čas = 90 dni, je bila uporaba IKS pri sodelujočih, pri katerih se astma ni poslabšala, popolnoma ukinjena.

Rezultati preskušanja MITRA	12 SQ-HDM		placebo		učinkovitost 12 SQ-HDM proti placebo		p-vrednost
	N	n (%)	N	n (%)	razmerje ogroženosti [95-% IZ]	zmanjšanje tveganja ^a	
primarni opazovani dogodek							
poslabšanje, zmerno ali hudo (FAS-MI) ^b	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	0,69 [0,50;0,96]	31 %	0,027
poslabšanje, zmerno ali hudo (FAS) ^c	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	0,66 [0,47;0,93]	34 %	0,017

Rezultati preskušanja MITRA	12 SQ-HDM		placebo		učinkovitost 12 SQ-HDM proti placebo		p-vrednost
	N	n (%)	N	n (%)	razmerje ogroženosti [95-% IZ]	zmanjšanje tveganja ^a	
predhodno definirana analiza posameznih komponent primarnega opazovanega dogodka							
nočno prebujanje ali poslabšanje simptomov ^c	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	0,64 [0,42;0,96]	36 %	0,031
povečana uporaba SABA ^c	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	0,52 [0,29;0,94]	48 %	0,029
poslabšanje pljučne funkcije ^c	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	0,58 [0,36;0,93]	42 %	0,022
hudo poslabšanje ^c	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	0,49 [0,23;1,08]	51 %	0,076

N: število oseb v zdravljeni skupini, pri katerih so bili na voljo podatki za analizo

n (%): število in odstotek oseb v zdravljeni skupini, ki so ustrezale kriterijem

IZ: interval zaupanja

^a ocenjeno z razmerjem ogroženosti

^b FAS-MI: celokupen sklop analiz z večkratnimi vnosi (*full analysis set with multiple imputations*). V analizi so bile osebe, ki so prekinile zdravljenje pred obdobjem vrednotenja učinkovitosti, obravnavane kot osebe, ki so prejemale placebo.

^c FAS: celokupen sklop analiz (*full analysis set*). Vsi podatki so bili uporabljeni v polni meri, to so bile osebe, ki so sodelovale v preskušanju in posredovale podatke v obdobju ocene učinkovitosti.

Prav tako so izvedli *post-hoc* analize simptomov astme in uporabe simptomatskih zdravil v zadnjih 4 tednih zdravljenja pred zmanjšanjem odmerka inhalacijskih kortikosteroidov, s čimer so želeli raziskati učinek zdravila ACARIZAX pri uporabi skupaj z inhalacijskimi kortikosteroidi. Pri analizi so preverili dnevne in nočne rezultate simptomov astme, nočno prebujanje in uporabo SABA. *Post-hoc* analize so pokazale numerične razlike, ki so bile vedno v prid 12 SQ-HDM v primerjavi s placebo pri vseh parametrih, ki so jih preiskovali v zadnjih 4 tednih pred zmanjšanjem odmerka inhalacijskih kortikosteroidov. Razlike so bile statistično značilne samo pri rezultatu dnevnih simptomov astme ($p=0,0450$) in obetih za noči brez prebujanja ($p=0,0409$).

Dodatni dokazi - alergijska astma

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebo nadzorovanem kliničnem preskušanju faze II je bilo 604 sodelujočih, ki so bili starejši od 14 let in so imeli alergijsko astmo zaradi pršic v hišnem prahu, ki so jo nadzorovali z inhalacijskimi kortikosteroidi (100–800 mikrogramov budezonida) in alergijski rinitis zaradi alergije na pršice v hišnem prahu v anamnezi, naključno razporejenih v skupine za približno 1 leto trajajoče zdravljenje z 1, 3, 6 SQ-HDM ali placebo. V 4-tedenskem obdobju ovrednotenja ob koncu preskušanja je srednja razlika od izhodiščne vrednosti v dnevnem odmerku IKS znašala 207,6 mikrogramov budezonida v skupini, ki je prejela 6 SQ-HDM, in 126,3 mikrograme v skupini, ki je prejela placebo, kar ustreza absolutni razliki 81 mikrogramov budezonida na dan (95-% IZ [27;136], $p=0,004$). Relativno povprečno in mediano zmanjšanje uporabe IKS od izhodiščne vrednosti je znašalo 42 % in 50 % pri 6 SQ-HDM ter 15 % in 25 % pri placebo. V *post-hoc* analizi podskupine (N=108) s slabše nadzorovano astmo in IKS ≥ 400 mikrogramov budezonida je povprečna razlika od izhodiščne vrednosti v dnevnem odmerku IKS znašala 384,4 mikrogramov budezonida pri 6 SQ-HDM skupini in 57,8 mikrogramov v placebo skupini, kar ustreza absolutni razliki 327 mikrogramov budezonida na dan (95-% IZ [182;471], $p<0,0001$, *post-hoc* analiza) med 6 SQ-HDM in placebo.

Pediatrična populacija

Alergijski rinitis

Otroci v starosti 5–11 let

Kliničnih izkušenj z zdravljenjem alergijskega rinitisa z zdravilom ACARIZAX pri otrocih, mlajših od 12 let, ni.

Mladostniki v starosti 12–17 let

Učinkovitost zdravljenja z zdravilom ACARIZAX v odmerku 12 SQ-HDM pri alergijskem rinitisu zaradi pršic v hišnem prahu pri mladostnikih je bila preučevana v dveh dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih (P001 in TO-203-3-2). V teh študijah so mladostniki predstavljali del sodelujočih.

- Preskušanje P001 je vključevalo 189 mladostnikov (od skupno 1482 randomiziranih oseb) z zmernim do hudim alergijskim rinitisom/rinokonjunktivitisom zaradi pršic v hišnem prahu z astmo ali brez. Osebe, ki so sodelovale v preskušanju, so bile približno 1 leto naključno razporejene v skupine, ki so dnevno prejemale 12 SQ-HDM ali placebo. Standardna zdravila za zdravljenje rinitisa so lahko uporabljali brez omejitev.
Primarni opazovani dogodek je bil povprečni dnevni skupni kombinirani rezultat za rinitis (TCRS, *daily total combined rhinitis score*), ki so ga ovrednotili v zadnjih 8 tednih zdravljenja.
Po 1 letu zdravljenja z 12 SQ-HDM je v skupini mladostnikov v primerjavi s placebom absolutna razlika v medianah znašala 1,0 (95-% IZ [0,1;2,0]), relativna razlika pa 22 % (p=0,024).
- V preskušanju TO-203-3-2 je bilo vključenih 278 mladostnikov (od skupno 851 randomiziranih oseb) z zmernim do hudim alergijskim rinitisom zaradi pršic v hišnem prahu. Osebe, ki so sodelovale v preskušanju, so bile približno 1 leto naključno razporejene v skupine, ki so dnevno prejemale 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ali placebo. Standardna zdravila za zdravljenje rinitisa so lahko uporabljali brez omejitev.
Primarni opazovani dogodek je bil povprečni dnevni skupni kombinirani rezultat za rinitis (TCRS, *daily total combined rhinitis score*), ki so ga ovrednotili v zadnjih 8 tednih zdravljenja.
Na koncu preskušanja po 1 letu zdravljenja z 12 SQ-HDM je v skupini mladostnikov v primerjavi s placebom absolutna razlika v medianah znašala 1,0 (95-% IZ [0,1;1,9], (p=0,037)), relativna razlika pa 20 %.

Podskupine mladostnikov	12 SQ-HDM		placebo		učinek zdravljenja		P-vrednost
	N	rezultat	N	rezultat	absolutna razlika	relativna razlika ^d	
P001							
FAS (prilagojeno povprečje (<i>adjusted mean</i>))	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1;2,3]	25 %	<0,05
FAS (mediana)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1;2,0]	22 %	0,024
TO-203-3-2							
FAS (prilagojeno povprečje (<i>adjusted mean</i>))	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1;1,9]	20 %	0,037
FAS (mediana)	99	4,2	92	5,2	1,0	19 %	-

TCRS: celokupni kombinirani rezultat rinitisa (*total combined rhinitis score*)

^a: ANCOVA

^b: Hodges-Lehmannova ocena s 95-% IZ (primarna analiza v preskušanju P001)

^c: linearni model mešanih učinkov (primarna analiza v TO-203-3-2 preskušanju)

^d: Relativna razlika v primerjavi s placebom: placebo minus 12 SQ-HDM deljeno s placebom.

Alergijska astma

Pediatrična populacija v starosti 5–17 let

Kliničnih izkušenj z zdravljenjem alergijske astme z zdravilom ACARIZAX pri otrocih, mlajših od 18 let, ni.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ACARIZAX pri alergijskih boleznih dihal, ki jih povzročajo pršice v hišnem prahu (zdravljenje alergijskega rinitisa, zdravljenje astme) pri otrocih, starih do 5 let.

Starejša populacija

Zdravilo ACARIZAX ni indicirano za zdravljenje bolnikov, starejših od 65 let (glejte poglavje 4.2). Podatkov o varnosti in prenašanju zdravila pri bolnikih, ki so starejši od 65 let, je malo.

Dolgoročno zdravljenje

Mednarodne smernice za zdravljenje navajajo, da se pri zdravljenju alergije z imunoterapijo sprememba poteka bolezni doseže v 3 letih zdravljenja. Podatki o učinkovitosti so na voljo za 18 mesecev zdravljenja z zdravilom ACARIZAX, pridobljeni so bili v preskušanju MITRA. Dolgoročna učinkovitost ni bila preučena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klinične študije, ki bi preučile farmakokinetični profil in presnovo zdravila ACARIZAX, niso bile izvedene. Učinek imunoterapije alergije se prenaša preko imunoloških mehanizmov, o farmakokinetičnih lastnostih je na voljo malo podatkov.

Aktivne molekule ekstrakta alergena večinoma sestavljajo proteini. Pri zdravilih za imunoterapijo alergije, ki se dajejo sublingvalno, so študije pokazale, da ne pride do pasivne absorpcije alergena skozi ustno sluznico. Kaže, da alergen prehaja skozi ustno sluznico s pomočjo dendritskih celic, zlasti Langerhansovih celic. Za alergen, ki se ne absorbira na ta način, je pričakovano, da se v lumnu prebavi hidrolizira do aminokislin in majhnih polipeptidov. Ni dokazov, ki bi po sublingvalnem dajanju zdravila podpirali absorpcijo alergenov iz zdravila ACARIZAX v krvni sistem v stopnji, ki bi bila kakorkoli pomembna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije splošne toksičnosti in toksičnega vpliva na razmnoževanje pri miših niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

želatina (ribji izvor)
manitol
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/aluminija v škatli. Vsak pretisni omot vsebuje 10 peroralnih liofilizatov.

Velikosti pakiranja: 10, 30 in 90.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALK-Abelló A/S
Bøge Alle 6-8
2970 Hørsholm
Danska

8. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/20/02701/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 3. 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 7. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 3. 2022