

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Actair 100 IR in 300 IR podjezične tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Standardizirani alergenski ekstrakti pršic v hišnem prahu iz: *Dermatophagoides pteronyssinus* in *Dermatophagoides farinae* v enakem deležu, 100 IR* ali 300 IR* na podjezično tableto.

*IR (indeks reaktivnosti): Enota IR je bila opredeljena za merjenje alergenosti alergenskega ekstrakta. Alergenski ekstrakt vsebuje 100 IR/mL, ko pri kožnem vbodnem testu s Stallerpoint® povzroči urtiko premera 7 mm pri 30 bolnikih preobčutljivih na ta alergen (geometrična sredina). Reakcija na koži teh bolnikov sočasno potrди pozitívni rezultat kožnega vbodnega testa na 9 % kodeinijev fosfat ali 10 mg/ml histamin dihidroklorid. Enota IR družbe Stallergenes ni primerljiva z enotami, ki jih uporabljajo drugi izdelovalci alergenov.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsaka podjezična tableta 100 IR vsebuje 82,8–83,3 mg laktoze monohidrata in 0,20–0,51 mg manitola. Vsaka podjezična tableta 300 IR vsebuje 80,8–82,3 mg laktoze monohidrata in 0,61–1,52 mg manitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Tablete 100 IR so bele do bež barve, okrogle in izbočene na obeh straneh, rjavo-pikaste z oznako »SAC« na eni strani in »100« na drugi strani tablete.

Tablete 300 IR so bele do bež barve, okrogle in izbočene na obeh straneh, rjavo-pikaste z oznako »SAC« na eni strani in »300« na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ACTAIR je indicirano pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) in odraslih za zdravljenje zmernega do hudega alergijskega rinitisa ali rinokonjunktivitisa, ki ju povzročajo pršice v hišnem prahu in sta diagnosticirana s klinično anamnezo in pozitivnim testom preobčutljivosti na pršice v hišnem prahu (kožni vbodni test in/ali specifični IgE).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetno zdravljenje

Odmerek zdravila ACTAIR je treba povečevati v obdobju treh dni, da se doseže vzdrževalni odmerek v skladu s spodnjo tabelo:

1. dan	1 tableta po 100 IR
2. dan	2 tableti po 100 IR sočasno
3. dan	1 tableta po 300 IR

Obdobje povečevanja odmerka lahko zdravnik, glede na stanje pacienta, po potrebi podaljša.

Vzdrževalno zdravljenje

Odmerek za odrasle in mladostnike je 300 IR na dan.

Trajanje zdravljenja

Nastop kliničnega učinka je pričakovan približno 8 do 16 tednov po uvedbi zdravljenja.

Mednarodne smernice za zdravljenje navajajo 3 letno obdobje zdravljenja, da z imunoterapijo z alergeni dosežemo spremembo v poteku bolezni, vendar so na voljo le podatki o učinkovitosti za 12 mesecev zdravljenja z zdravilom ACTAIR za mladostnike (stare od 12 do 17 let) in odrasle (glejte poglavje 5.1). Če se v prvem letu zdravljenja z zdravilom ACTAIR ne opazi izboljšanja, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Pediatrična populacija

Odmerjanje je enako za mladostnike (stare od 12 do 17 let) in odrasle. Učinkovitost zdravila ACTAIR pri otrocih, mlajših od 12 let, še ni bila dokazana. Podatki, ki so na voljo, so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Starejša populacija

Kliničnih izkušenj z imunoterapijo z zdravilom ACTAIR pri odraslih starejših od 65 let še ni. Zdravilo ACTAIR ni namenjeno za uporabo pri odraslih, starejših od 65 let (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo ACTAIR se predpiše bolnikom z dokumentirano diagnozo in ga uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem alergijskih bolezni.

Zdravnik mora bolniku posredovati potrebne informacije o zdravljenju ter ga poučiti o možnih neželenih učinkih.

Prvo tableto zdravila ACTAIR vzame bolnik pod nadzorom zdravnika, ki nato bolnika opazuje najmanj 30 minut.

Zdravilo ACTAIR je treba vzeti podnevi. Usta morajo biti prazna.

Zdravilo ACTAIR se položi in zadrži pod jezikom dokler se tableta ne raztopi, nato se pogoltne. Hrane in pijače se ne sme zaužiti vsaj 5 minut po zaužitju tablete.

Prekinitev zdravljenja

Če se zdravljenje z zdravilom ACTAIR prekine za obdobje do 7 dni, lahko bolnik sam nadaljuje z zdravljenjem. Če se zdravljenje prekine za več kot 7 dni, se je treba pred ponovnim začetkom zdravljenja o tem posvetovati z zdravnikom.

4.3 Kontraindikacije

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

Huda, nenadzorovana ali nestabilna astma (FEV1 <80 % predvidene vrednosti) ali hudo poslabšanje astme v zadnjih 3 mesecih.

Bolniki z aktivno ali slabo nadzorovano avtoimunsko boleznijo, okvarami imunskega sistema, imunskimi pomanjkljivostmi, imunosupresijo ali maligno neoplastično boleznijo, če je bolezen aktivna.

Hudo vnetje v ustni votlini (kot je lichen planus, ustne razjede ali mikoza v ustni votlini).

Začetek imunoterapije z alergeni med nosečnostjo je kontraindiciran (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hude alergijske reakcije

Tako kot pri vsaki sublingvalni imunoterapiji z alergeni se lahko pojavijo hude alergijske reakcije, vključno s hudimi laringofaringealnimi motnjami ali sistemskimi alergijskimi reakcijami.

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi hudih alergijskih reakcij. V primeru hudih alergijskih reakcij morajo bolniki prenehati z zdravljenjem in takoj poiskati zdravniško pomoč, kjer morajo biti na voljo ukrepi za zdravljenje hudih alergijskih reakcij. Zdravljenje se lahko nadaljuje samo po navodilih zdravnika.

Predhodna sistemska alergijska reakcija na imunoterapijo z alergeni

O začetku zdravljenja z zdravilom ACTAIR je treba pri bolnikih, ki so predhodno imeli sistemska alergijska reakcija na predhodno imunoterapijo z alergeni, dobro premisliti in zagotoviti ukrepe za zdravljenje morebitnih reakcij.

Astma

Astma je znani dejavnik tveganja za hude sistemske alergijske reakcije. Pred začetkom zdravljenja je treba skrbno oceniti status astme (glejte 4.3).

Bolnike s pridruženo astmo je treba ob začetku in ves čas zdravljenja z zdravilom ACTAIR skrbno spremljati. Nenadna prekinitve uporabe zdravila za obvladovanje astme po začetku zdravljenja z zdravilom ACTAIR se ne priporoča.

Bolnike, s pridruženo astmo, je treba poučiti o tem, da morajo nemudoma poiskati zdravniško pomoč, če se astma nenadoma poslabša.

Kardiovaskularne bolezni

Pri bolnikih s kardiovaskularno boleznijo je lahko večje tveganje v primeru sistemskih alergijskih reakcij. To je treba upoštevati pred začetkom zdravljenja z zdravilom ACTAIR.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Bolniki, ki jemljejo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, se morda ne bodo odzvali na običajne odmerke adrenalina, ki se uporabljajo za zdravljenje resnih sistemskih reakcij, vključno z anafilaksijo. Natančneje, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zavirajo kardiostimulirajoče in bronhodilatacijske učinke adrenalina.

Zaviralci MAO, triciklični antidepresivi in zaviralci COMT

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), tricikličnimi antidepresivi ali zaviralci COMT, je treba o uvedbi imunoterapije z alergeni dobro premisliti, saj lahko tovrstno zdravljenje poveča učinek adrenalina.

Blage do zmerne lokalne alergijske reakcije

Zdravljenje sestavlja izpostavljanje alergenom, na katere je bolnik alergičen. Zato se lahko pričakuje blage do zmerne lokalne alergijske reakcije na orofaringealnem področju (npr. srbenje v ustih, razdraženo grlo, srbenje v ušesih). Če ima bolnik znatne reakcije na mestu uporabe, se lahko razmisli o simptomatskem zdravljenju (npr. z antihistaminiki).

Poškodbe v ustni votlini

V primeru kirurškega posega v ustih, vključno z ekstrakcijo zoba, je treba začetek zdravljenja z zdravilom ACTAIR preložiti in tekoče zdravljenje prekiniti, dokler se ustna votlina ne zaceli popolnoma.

Eozinofilni ezofagitis

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom ACTAIR so poročali o primerih eozinofilnega ezofagitisa. Če se pojavijo hudi ali dolgotrajni gastroezofagealni simptomi, vključno z disfagijo ali bolečino v prsih, je treba zdravljenje z zdravilom ACTAIR prekiniti, bolnike pa mora pregledati zdravnik. Zdravljenje se lahko nadaljuje samo po navodilih zdravnika.

Avtoimunske bolezni v remisiji

Pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi v remisiji je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila ACTAIR.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja niso bile izvedene.

Sočasno zdravljenje s simptomatskimi antialergijskimi zdravili ali zdravili proti IgE, npr. omalizumab lahko zviša raven tolerance bolnika na imunoterapijo. To je treba upoštevati ob prekinitvi uporabe takšnih zdravil.

Na voljo ni podatkov o možnih tveganjih sočasne imunoterapije z drugimi alergeni, med zdravljenjem z zdravilom ACTAIR.

Kliničnih izkušenj, povezanih s sočasnim cepljenjem in zdravljenjem z zdravilom ACTAIR, ni. Cepljenje, brez prekinitve zdravljenja z zdravilom ACTAIR, se lahko opravi po zdravstveni oceni splošnega stanja bolnika.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo so omejeni podatki o uporabi alergenskih ekstraktov pršic v hišnem prahu pri nosečnicah. Rezultati izvedenih študij s preskušanjem na živalih ne navajajo povečanega tveganja za plod. Vendar je relevantnost teh študij na živalih za uporabo pri ljudeh omejena, saj se je način uporabe pri testnih vrstah razlikoval od podjezičnega dajanja pri ljudeh.

Zdravljenja z zdravilom ACTAIR se med nosečnostjo ne sme začeti (glejte poglavje 4.3). Če bolnica med zdravljenjem zanosi, se jemanje zdravila ACTAIR lahko nadaljuje po oceni splošnega zdravstvenega stanja bolnice in reakcij na predhodno jemanje zdravila ACTAIR.

Dojenje

Ni razpoložljivih kliničnih podatkov o uporabi zdravila ACTAIR med dojenjem. Učinki na dojenega novorojenčka/otroka niso pričakovani, saj je sistemska izpostavljenost doječe matere zdravilu ACTAIR zanemarljiva.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov o učinku zdravila ACTAIR na plodnosti pri ljudeh.

Raziskave o učinku aktivnih učinkovin zdravila ACTAIR na plodnost na živalih niso bile izvedene. V študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih alergenskih ekstraktov pršic niso opazili učinkov na reproduktivnih organih, pri obeh spolih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ACTAIR nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena neželenih učinkov iz podatkov klinične študije temelji na preskušanju, pri katerem je 3007 bolnikov prejelo najmanj en odmerek podjezične tablete pršic v hišnem prahu. Najpogostejši neželeni učinki so bile reakcije na mestu uporabe: srbenje v ustih, edem v ustih, draženje grla ali srbenje v ušesih. Neželeni učinki so bili praviloma blagi do zmerni. Najpogosteje so se pojavili v prvih dneh zdravljenja in se zmanjšali v naslednjih 3 mesecih.

Preglednica neželenih učinkov

Med 1583 odraslimi in mladostniki z alergijskim rinitisom, ki ga povzročijo pršice v hišnem prahu, ki so prejeli zdravilo ACTAIR v skupini zdravljeni z 300 IR, jih je 909 (57 %) poročalo o neželenih učinkih. Ti neželeni učinki so spodaj navedeni po razredu organskega sistema in pogostnosti 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 $< 1/1.000$)]; znotraj posamezne skupine so neželeni učinki razvrščeni v vrstnem redu po zmanjševanju pogostnosti:

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcije in parazitske bolezni	Občasni	gastroenteritis, nazofaringitis, ustna kandidoza
	Redki	bronhitis, periodontitis
Bolezni imunskega sistema	Občasni	oralni alergijski sindrom
	Redki	sezonska alergija
Psihiatrične motnje	Občasni	anksioznost
	Redki	razdražljivost
Bolezni živčevja	Pogosti	disgevizija
	Občasni	omotica, glavobol, mravljinčenje
	Redki	motnje pozornosti, hipoastezija, somnolenca, motnje govora, tresenje
Očesne bolezni	Pogosti	očesni pruritus
	Občasni	konjunktivitis, očesni edem, povečano solzenje
	Redki	očesna hiperemija, blefaritis, blefarospazem, draženje očesa
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Zelo pogosti	srbenje ušes
	Občasni	vrtočlavinica, bolečina v ušesu, mravljinčenje v ušesu
	Redki	ušesna kongestija, zvenenje v ušesih
Srčne bolezni	Redki	tahikardija, palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	draženje grla
	Pogosti	edem žrela, dispneja, kašelj
	Občasni	laringealni edem, faringealne motnje, astma, bronhospazem, sopenje, zožitev grla, dispneja, epistaksa, laringealno neugodje, faringealna parestezija, rinitis (nosna kongestija, srbenje v nosu, rinoreja, kihanje)
	Redki	hiperventilacija, draženje v grlu, neugodje v nosu, faringealna hipestezija, sinusna kongestija

Bolezni prebavil	Zelo pogosti	ustni edem, oralni pruritus
	Pogosti	edem na jeziku, edem na ustnici, ulkusne spremembe v ustih, stomatitis, diareja, bolečina v trebuhu, dispepsija, disfagija, slabost, orofaringealna bolečina, orofaringealno neugodje, oralna parestezija, pruritus jezika, pruritus ustnic
	Občasni	eozinofilni ezofagitis, palatalni edem, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, orofaringealni mehurji, ezofagealna bolečina, heilitis, suha usta, suho grlo, vnetje jezika, pekoča bolečina v jeziku, oralna hipestezija, oralne bolezni, bolezen žleze slinavke, bruhanje
	Redki	esofagealni edem, krvavitev v ustni votlini, sindrom razdražljivega črevesa, pogosto odvajanje blata, zadah, eruktacija, flatulenca, odinofagija
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	pruritus
	Občasni	angioedem, dermatitis, izpuščaj, urtikarija
	Redki	multiformni eritem, mehur, eritem, prurigo
Bolezni mišično-kostnega sistema in vezivnega tkiva	Redki	mišični krči, neugodje v mišično-kostnem sistemu
Bolezni sečil	Redki	nujna potreba po uriniranju
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	bolečina v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	bolečina v prsnem košu
	Občasni	edem na obrazu, lokalizirani edem, neugodje v prsnem košu, občutek tujka v grlu, astenija, nelagodnost, žeja
Preiskave	Občasni	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav (hematološki, jetrni, sečna kislina)

Opis izbranih neželenih učinkov

Nastopijo lahko hude alergijske reakcije, vključno s hudo laringofaringealno motnjo ali sistemskimi alergijskimi reakcijami, kot so resne anafilaktične reakcije (npr. akutni pojav bolezni s prizadetostjo

kože, sluznice ali obojega, težave pri dihanju, dolgotrajni gastrointestinalni simptomi ali znižan krvni tlak in/ali povezani simptomi) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo ACTAIR ni namenjeno uporabi pri otrocih (<12 let). Izkušnje z varnostjo zdravila pri pediatrični populaciji temeljijo na kliničnih preskušanjih, v katere je bilo vključenih 270 otrok, starih od 5 do 11 let, z alergijskim rinitisom, ki ga povzročijo pršice v hišnem prahu, in so prejeli zdravilo ACTAIR v odmerku 300 IR. Varnostni profil zdravila ACTAIR pri pediatrični populaciji je na splošno podoben varnostnemu profilu pri odraslih in mladostnikih.

Poleg neželenih učinkov navedenih v zgornji preglednici, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih: Občasni: enterokolitis, bolečina v očesu, zmanjšan apetit, povišana telesna temperatura in seboreja.

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih, ki so se pojavili pogosteje kot pri odraslih in mladostnikih:

Pogosti: laringealno neugodje, bruhanje, urtikarija in nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav (hematološki, jetrni, sečna kislina).

Občasni: očesna heperemija in draženje v grlu.

Bolniki, ki sodelujejo v študijah alergijske astme

Izkušnje z varnostjo zdravila pri bolnikih z alergijsko astmo temeljijo na kliničnih preskušanjih, v katere je bilo vključenih 589 bolnikov starih od 6 do 50 let, z zgodovino alergijske astme, ki jo povzročijo pršice v hišnem prahu, obvladovane z zdravljenjem po 2., 3. in 4. koraku smernic za obravnavo astme GINA, z ali brez perenialnega rinitisa in so prejeli zdravilo ACTAIR v odmerku 2000 IR. Varnostni profil zdravila ACTAIR pri bolnikih z alergijsko astmo, ki jo povzročijo pršice v hišnem prahu, je na splošno podoben varnostnemu profilu pri bolnikih z alergijskim rinitisom, ki ga povzročijo pršice v hišnem prahu.

Poleg neželenih učinkov, navedenih v zgornji preglednici, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z zdravilom ACTAIR 300 IR:

Pogosti: intranazalna parestezija

Post-marketinške izkušnje

V post-marketinškem obdobju so poročali o primerih sistemskih alergijskih reakcij, vključno z resnimi anafilaktičnimi reakcijami, ki so smatrane kot učinek skupine.

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 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki so prejeli odmerke do 1000 IR do 28 dni. Poročali so o prevelikem odmerjanju za najmanj 600 IR do 324 dni. Pri teh bolnikih ni nastopilo nobeno nepričakovano varnostno tveganje. Preučevani so bili odmerki do 2000 IR pri astmatičnih bolnikih, brez pojava novih varnostnih zadržkov.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba neželene učinke zdraviti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo ACTAIR je zdravilo z alergeni namenjeno imunoterapiji. Imunoterapija z alergeni je ponavljajoče dajanje alergena posameznikom z alergijo, z namenom, da bi se povzročila trajnostna sprememba imunološkega odziva na alergen med kasnejšo običajno izpostavljenostjo alergenu.

Imunoterapija z alergeni ima farmakodinamičen učinek na imunski sistem, vendar popolnoma natančen mehanizem delovanja za klinično učinkovitost še ni poznan. Rezultati več študij so pokazali, da je za imunološki odziv na imunoterapijo z alergeni značilna sprožitev specifičnih protiteles IgG₄, ki tekmujejo s protitelesi IgE za vezavo na alergene, kar zmanjšuje aktiviranje imunskih celic. Pokazalo se je, da zdravljenje z zdravilom ACTAIR sproži sistemski odziv protiteles na alergene pršic v hišnem prahu, z zgodnjim in prehodnim povečanjem specifičnih protiteles IgE, ki mu sledi postopno zmanjšanje in povečanje specifičnih protiteles IgG₄.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo ACTAIR deluje na vzrok alergijske bolezni dihalnega sistema, ki jih povzročijo pršice v hišnem prahu; med zdravljenjem je bil dokazan klinični učinek. Osnovna zaščita, ki jo zagotovi zdravilo ACTAIR, vodi do izboljšane obvladovanja bolezni in izboljšanja kakovosti življenja. To se kaže z zmanjšanjem resnosti simptomov ter zmanjšanjem potrebe po simptomatskih zdravilih (oralni antihistaminiki ali intranazalni kortikosteroidi).

Ker ni razpoložljivih podatkov za več kot 12 mesecev zdravljenja, ni bila utemeljena dolgoročna učinkovitost in učinek na spremembo bolezni.

Učinkovitost zdravila ACTAIR so ugotovljali v dveh dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah v naravnem okolju. V študije so randomizirali skupaj 2116 bolnikov z alergijskim rinitisom, ki ga povzročijo pršice v hišnem prahu.

Študija SL75.14

V mednarodno, dvojno slepo, s placebom nadzorovano, randomizirano preskušanje faze III so bili vključeni mladostniki (stari ≥ 12 let) in odrasli z diagnozo zmerne do hudega alergijskega rinitisa, ki ga povzročijo pršice v hišnem prahu (HDM – house dust-mite), ki so se zdravili približno 12 mesecev s placebom ali podjezično tableto HDM 300 IR.

Randomiziranih je bilo skupaj 1607 sodelujočih. Približno 38 % bolnikov je doživelo sočasno blago kontrolirano astmo pri vključitvi in 46 % je bilo (poli)senzibiliziranih.

Primarna končna točka je bilo povprečje skupnega kombiniranega rezultata med 4 tedni na koncu zdravljenja.

SL75.14	ACTAIR 300 IR Srednja vrednost LS	Placebo Srednja vrednost LS	Absolutna razlika od placeba	Relativna* razlika od placeba	Vrednost p **
Primarna končna točka (spremenjeni FAS)	N=586	N=676			
Skupni kombiniran rezultat ¹ (obseg: 0–15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9 %	<0,0001
Glavne sekundarne končne točke					

Spremenjeni FAS	N=586	N=676			
Združen rezultat simptomov in zdravila ⁴ (obseg: 0–6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0 %	<0,0001
Skupni rezultat simptomov rinitisa ² (obseg: 0–12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8 %	<0,0001
Skupni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa ³ (obseg: 0–18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1 %	0,0002
Rezultat uporabe olajševalca (obseg: 0–3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7 %	0,0004
	Srednja vrednost/mediana	Srednja vrednost/mediana			
PSCD ₂₋₀ ⁵	31,82/4,35	25,44/0,00	-	-	0,0082
FAS	N=711	N=765			
	n	n			
	Srednja vrednost LS	Srednja vrednost LS			
Skupni rezultat vprašalnika o kakovosti življenja pri rinokonjunktivitisu ⁶ (obseg: 0–6)	625	678	-0,19	-12,0 %	0,0004
	1,42	1,62			
Bolnikova globalna ocena učinkovitosti zdravljenja ⁷	Število bolnikov, ki so poročali o izboljšanju simptomov (%)				
	529 (80,8 %)	522 (72,4 %)	-	-	0,0003

FAS (*Full Analysis Set*): celotni nabor za analizo; srednja vrednost LS: metoda najmanjših kvadratov; spremenjeni FAS: bolniki v celotnem naboru za analizo (FAS), za katere je bila opravljena evalvacija za dano spremenljivko med primarno evalvacijo; n: število bolnikov v vsaki terapevtski skupini; n: število bolnikov z razpoložljivimi podatki za analizo

*Relativna razlika: absolutna razlika/placebo

**Vrednost p pri analizi ANCOVA na absolutnih vrednostih za vse rezultate, Wilcoxonov preizkus vsot rangov za PSCD₂₋₀ in hi-kvadrat preizkus za globalno oceno učinkovitosti zdravljenja (*Global evaluation of treatment efficacy*)

¹Skupni kombiniran rezultat je seštevek rezultata simptomov (seštevek rezultatov kihanja, rinoreje, nazalnega pruritusa in nazalne kongestije) ter rezultat olajševalca.

²Skupni rezultat simptomov rinitisa je seštevek štirih rezultatov simptomov rinitisa.

³Skupni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa je seštevek šestih posameznih rezultatov simptomov rinokonjunktivitisa.

⁴Združen rezultat simptomov in zdravila enakomerno izravnava rezultat simptomov in rezultat olajševalca.

⁵Odstotek dni z nadzorovanimi simptomi₂₋₀ (*The Proportion of Symptom Controlled Days₂₋₀ – PSCD₂₋₀*): Odstotek dni z rezultatom simptomov, ki ni več kot 2 in brez olajševalca.

⁶Vprašalnik, sestavljen iz 7 področij, o kakovosti življenja pri rinokonjunktivitisu je bil ocenjen po končanem zdravljenju.

⁷Bolnikova globalna ocena učinkovitosti zdravljenja (*Global evaluation of treatment efficacy*) je bila ocenjena po končanem zdravljenju po 15-točkovni Likertovi lestvici.

Razlika -0,26 v vnaprej določeni sekundarni končni točki ACSMS (0-6) (uravnotežena ocena, ki jo je objavilo Evropsko društvo EAACI (Evropska akademija za alergologijo in klinično imunologijo)), tekom celega leta v spremenjenem naboru populacije FAS, kaže učinek tablete HDM v primerjavi s placebom za eno stopnjo resnosti pri enem simptomu.

Poleg tega je bil zelo podoben učinek prikazan v post-hoc analizi z uporabo uravnoteženega rezultata ATCRS (0-24) (povprečje LS: -1,07 [-1,35; -0,79] v spremenjenem naboru populacije FAS).

Študija VO57.07

Odrasli z diagnosticiranim alergijskim rinitisom, povezanim s pršicami v hišnem prahu (HDM – house dust-mite), so bili randomizirani v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim preskušanjem faze II/III, v katerem so prejeli podjezično tableto HDM 500 IR, tableto 300 IR ali placebo enkrat na dan eno leto; spremljali so jih še naslednje leto. Randomiziranih je bilo 509 sodelujočih, 427 jih je sodelovalo še v letu brez imunoterapije. Približno 30 % bolnikov je imelo astmo na izhodišču in 52 % je bilo (poli)senzibilnih.

Primarni zaključek je bil povprečni prilagojeni rezultat simptomov v zadnjih 3 mesecih prvega leta (Leto 1).

VO57.07	ACTAIR 300 IR Srednja vrednost LS	Placebo Srednja vrednost LS	Absolutna razlika od placeba	Relativna* razlika od placeba	Vrednost p**
Primarna končna točka (spremenjeni FAS_{Y1})	N=141	N=153			
Prilagojeni rezultat simptomov ¹ (obseg: 0–12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9 %	0,0150
Glavne sekundarne končne točke					
Spremenjeni FAS_{Y1}	N=141	N=153			
Skupni rezultat simptomov rinitisa ² (obseg: 0–12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5 %	0,0067
Rezultat uporabe olajševalca (obseg: 0–3)	0,33	0,32	0,01	1,8 %	0,9241
PSCD ₂₋₀ ³	Srednja vrednost/mediana 51,49/57,78	Srednja vrednost/mediana 41,83/38,04	-	-	0,0140
FAS_{Y1}	N=153	N=163			
	n Srednja vrednost LS	n Srednja vrednost LS			
Skupni rezultat vprašalnika o kakovosti življenja pri rinokonjunktivitisu ⁴ (obseg: 0–6)	135 1,05	144 1,37	-0,31	-23,0 %	0,0040
Bolnikova globalna ocena učinkovitosti zdravljenja ⁵	Število bolnikov, ki so poročali o izboljšanju simptomov (%) 120 (80,5 %)	96 (59,6 %)	-	-	0,0001

FAS_{Y1} (*Full Analysis Set Year 1*): celotni nabor za analizo v prvem letu; srednja vrednost LS: metoda najmanjših kvadratov; spremenjeni FAS_{Y1}: bolniki v celotnem naboru za analizo (FAS_{Y1}), za katere je bila opravljena evalvacija za dano spremenljivko med primarno evalvacijo v prvem letu; n: število bolnikov v vsaki terapevtski skupini; n: število bolnikov z razpoložljivimi podatki za analizo

*Relativna razlika: absolutna razlika/placebo

**Vrednost p pri analizi ANCOVA na absolutnih vrednostih za vse rezultate, Wilcoxonov preizkus vsot rangov za PSCD₂₋₀ in Cochran-Mantel-Haenszelov preizkus za globalno oceno učinkovitosti zdravljenja (*Global evaluation of treatment efficacy*)

¹Prilagojeni rezultat simptomov prilagodi rezultat simptomov (seštevek rezultatov kihanja, rinoreje, nazalnega pruritusa in nazalne kongestije) za uporabo olajševalca (npr. antihistaminikov in kortikosteroidov).

²Skupni rezultat simptomov rinitisa je seštevek štirih rezultatov simptomov rinitisa.

³Odstotek dni z nadzorovanimi simptomi₂₋₀: Odstotek dni z rezultatom simptomov, ki ni več kot 2 in brez olajševalca.

⁴Vprašalnik, sestavljen iz 7 področij, o kakovosti življenja pri rinokonjunktivitisu je bil ocenjen po končanem zdravljenju.

⁵Bolnikova globalna ocena učinkovitosti zdravljenja je bila ocenjena po končanem zdravljenju po 5-točkovni Likertovi lestvici.

Po koncu enoletnega zdravljenja pri odraslih je zdravilo ACTAIR učinkovalo še leto dni.

Pediatrična populacija

Študije SL75.14, 1207D1731 in 1501D1732 vključujejo 341, 181 in 156 mladostnikov, starih 12 do 17 let, v tem zaporedju. Od teh, je bilo 312 (300 IR: 155, placebo: 157) mladostnikov v študiji SL75.14, 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, placebo: 59) v študiji 1207D1731 in 154 (300 IR: 75, placebo: 79) v študiji 1501D1732 primernih za oceno učinkovitosti. Čeprav namen teh študij ni bil pokazati učinkovitosti v starostnih podskupinah, je bil učinek zdravljenja pri mladostnikih dosledno v korist 300 IR, kot je bilo poročano za celotno populacijo, z relativno razliko od placeba pri skupnem kombiniranim rezultatu -15,5 % v študiji SL75.14 ter relativno razliko od placeba pri prilagojenem rezultatu simptomov -26,9 % in -13,6 % v študijah 1207D1731 in 1501D1732 v tem zaporedju.

V drugi dvojno slepi, s placebom nadzorovani pediatrični študiji VO64.08, je 471 otrok in mladostnikov (stari od 5 do 17 let) prejemale zdravilo ACTAIR v odmerkih do 300 IR (n=241) ali placebo (n=230). Niso ugotovili, da bi zdravilo ACTAIR imelo pomemben učinek zdravljenja v primerjavi s placebom. Bolniki v obeh skupinah so poročali o samo nekaj simptomih med in po zdravljenju. Študijo so pozneje po priporočilu Odbora za spremljanje podatkov in varnosti (*Data and Safety Monitoring Board*) zaradi nesmiselnosti predčasno prekinili.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ACTAIR pri otrocih, mlajših od 5 let, z alergijskim rinitisom, ki ga povzročijo pršice v hišnem prahu.

Izvedena je bila klinična študija VO64.08 na otrocih in mladostnikih (starih od 5 do 12 let), načrtovana v pediatričnem razvojnem programu. Evropska agencija za zdravila je potrdila skladnost s pediatričnim razvojnim načrtom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakološki učinek učinkovin tablete pršic v hišnem prahu ni povezan z ravnimi alergenov v krvi. Alergeni so velike molekule, ki s pasivno difuzijo zelo težko prehajajo skozi biološko membrano, zato se domneva, da je obseg sistemske absorpcije ekstraktov pršic v hišnem prahu zelo majhen ali zanemarljiv. Zato niso bile izvedene farmakokinetične študije na živalih ali ljudeh z namenom proučitve farmakokinetičnega profila zdravila ACTAIR.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in razvoja ter lokalne tolerance, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Na voljo ni zadostnih podatkov za zaključke glede toksičnosti za razmnoževanje in razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat
manitol (E 421)
laktoza monohidrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za to zdravilo ni posebnih zahtev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz orientiranega poliamida (OPA)/aluminija/ PVC z aluminijasto folijo na zunanji obojnini.

Velikost pakiranja: Pakiranje 3 podjezičnih tablet po 100 IR in 28 podjezičnih tablet po 300 IR

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
Francija
Tel. +33 (0) 1 55 59 20 00
Faks +33 (0) 155 59 21 68

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02865/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 11. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.5.2021