

## **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 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, 300 IR\* na podjezično tableto.

\*IR (indeks reaktivnosti): Enota IR je bila opredeljena za merjenje alergnosti 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 potrdi pozitiven 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 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 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, dokler se ne 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 lahko pričakujemo 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 sistemske alergijske reakcije 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 pridruženno 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 pridruženno 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 bronhodilatatorske 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:

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

	<b>Pogosti</b>	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
	<b>Občasni</b>	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
	<b>Redki</b>	esofagealni edem, krvavitev v ustni votlini, sindrom razdražljivega črevesa, pogosto odvajanje blata, zadah, eruktacija, flatulenca, odinofagija
Bolezni kože in podkožja	<b>Pogosti</b>	pruritus
	<b>Občasni</b>	angioedem, dermatitis, izpuščaj, urtikarija
	<b>Redki</b>	multiformni eritem, mehur, eritem, prurigo
Bolezni mišično-kostnega sistema in vezivnega tkiva	<b>Redki</b>	mišični krči, neugodje v mišično-kostnem sistemu
Bolezni sečil	<b>Redki</b>	nujna potreba po uriniranju
Motnje reprodukcije in dojk	<b>Redki</b>	bolečina v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<b>Pogosti</b>	bolečina v prsnem košu
	<b>Občasni</b>	edem na obrazu, lokalizirani edem, neugodje v prsnem košu, občutek tujka v grlu, astenija, nelagodnost, žeja
Preiskave	<b>Občasni</b>	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 ki 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-marketingške izkušnje

V post-marketingškem 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

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 IgG<sub>4</sub>, 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 IgG<sub>4</sub>.

### 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  $\geq 12$  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.

<b>SL75.14</b>	<b>ACTAIR 300 IR</b>	<b>Placebo</b>	<b>Absolutna razlika od placeba</b>	<b>Relativna* razlika od placeba</b>	<b>Vrednost p **</b>
	<b>Srednja vrednost LS</b>	<b>Srednja vrednost LS</b>			
<b>Primarna končna točka (spremenjeni FAS)</b>	<b>N=586</b>	<b>N=676</b>			
Skupni kombiniran rezultat <sup>1</sup> (obseg: 0–15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9 %	<0,0001
<b>Glavne sekundarne končne točke</b>					
<b>Spremenjeni FAS</b>	<b>N=586</b>	<b>N=676</b>			
Združen rezultat simptomov in zdravila <sup>4</sup>	1,19	1,45	-0,26	-18,0 %	<0,0001

(obseg: 0–6)					
Skupni rezultat simptomov rinitisa <sup>2</sup> (obseg: 0–12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8 %	<0,0001
Skupni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa <sup>3</sup> (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
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>5</sup>	<b>Srednja vrednost/mediana</b> 31,82/4,35	<b>Srednja vrednost/mediana</b> 25,44/0,00	-	-	0,0082
<b>FAS</b>	<b>N=711</b>	<b>N=765</b>			
	<b>n</b>	<b>Srednja vrednost LS</b>	<b>n</b>	<b>Srednja vrednost LS</b>	
Skupni rezultat vprašalnika o kakovosti življenja pri rinokonjunktivitisu <sup>6</sup> (obseg: 0–6)	625	1,42	678	1,62	-0,19 -12,0 % 0,0004
Bolnikova globalna ocena učinkovitosti zdravljenja <sup>7</sup>	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 PSCD<sub>2-0</sub> in hi-kvadrat preizkus za globalno oceno učinkovitosti zdravljenja (*Global evaluation of treatment efficacy*)

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

<sup>2</sup>Skupni rezultat simptomov rinitisa je seštevek štirih rezultatov simptomov rinitisa.

<sup>3</sup>Skupni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa je seštevek šestih posameznih rezultatov simptomov rinokonjunktivitisa.

<sup>4</sup>Združen rezultat simptomov in zdravila enakomerno izravnava rezultat simptomov in rezultat olajševalca.

<sup>5</sup>Odstotek dni z nadzorovanimi simptomi<sub>2-0</sub> (*The Proportion of Symptom Controlled Days<sub>2-0</sub> – PSCD<sub>2-0</sub>*): Odstotek dni z rezultatom simptomov, ki ni več kot 2 in brez olajševalca.

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

<sup>7</sup>Bolnikova 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 placebo 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).

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

FAS<sub>Y1</sub> (*Full Analysis Set Year 1*): celotni nabor za analizo v prvem letu; srednja vrednost LS: metoda najmanjših kvadratov; spremenjeni FAS<sub>Y1</sub>: bolniki v celotnem naboru za analizo (FAS<sub>Y1</sub>), 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 PSCD<sub>2-0</sub> in Cochran-Mantel-Haenszelov preizkus za globalno oceno učinkovitosti zdravljenja (*Global evaluation of treatment efficacy*)

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

<sup>2</sup>Skupni rezultat simptomov rinitisa je seštevek štirih rezultatov simptomov rinitisa.

<sup>3</sup>Odstotek dni z nadzorovanimi simptomi<sup>2-0</sup>: Odstotek dni z rezultatom simptomov, ki ni več kot 2 in brez olajševalca.

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

<sup>5</sup>Bolnikova 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) prejelo 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  
premreženi 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 ovojnini.

Velikosti pakiranja: 30 in 90 podjezičnih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/21/02865/004-005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22.11.2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.5.2021