

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ACARIZAX 12 SQ-HDM  
perorálny lyofilizát

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Štandardizovaný alergénový extrakt z roztočov domáceho prachu druhu *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM\* v jednom perorálnom lyofilizáte.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

\* [SQ-HDM je jednotka na vyjadrenie dávky lieku ACARIZAX. Skratka SQ označuje metódu pre štandardizáciu biologického účinku, obsahu hlavného alergénu a komplexnosti alergénového extraktu. HDM (House dust mites) je skratka pre roztoče domáceho prachu.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny lyofilizát.

Biely až takmer biely kruhový chladom sušený perorálny lyofilizát s vyrazeným označením.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

ACARIZAX je indikovaný dospelým pacientom (18 - 65 rokov) s diagnózou na základe klinickej anamnézy a pozitívneho výsledku testu citlivosti na roztoče domáceho prachu (kožný test vpichom (Prick test) a/alebo test špecifického IgE) s minimálne jedným z nasledujúcich stavov:

- pretrvávajúca stredne závažná až závažná alergická nádcha vyvolaná roztočmi domáceho prachu napriek používaniu liekov na zmiernenie príznakov,
- alergická astma vyvolaná roztočmi domáceho prachu, ktorá nie je dobre kontrolovaná inhalačnými kortikosteroidmi a ktorá je spojená so stredne závažnou až závažnou alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu. Pred začiatkom liečby sa má u pacienta starostlivo vyhodnotiť stav astmy (pozri časť 4.3).

ACARIZAX je indikovaný dospievajúcim (12 – 17 rokov) s diagnózou na základe klinickej anamnézy a pozitívneho výsledku testu citlivosti na roztoče domáceho prachu (kožný prick test a/alebo test špecifického IgE) s pretrvávajúcou stredne závažnou až závažnou alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu napriek používaniu liekov na zmiernenie symptómov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich (12 – 17 rokov) je jeden perorálny lyofilizát (12 SQ-HDM) denne.

Nástup klinického účinku sa má očakávať 8 - 14 týždňov po začiatku liečby. V medzinárodných liečebných usmerneniach sa na dosiahnutie modifikácie ochorenia pri alergénovej imunoterapii uvádza

liečebné obdobie počas 3 rokov. U dospelých sú k dispozícii údaje týkajúce sa účinnosti pre liečbu liekom ACARIZAX s trvaním 18 mesiacov; k dispozícii nie sú žiadne údaje pre liečbu s trvaním 3 roky (pozri časť 5.1). Ak sa počas prvého roka liečby liekom ACARIZAX nepozoruje žiadne zlepšenie, neexistuje žiadna indikácia pre pokračovanie v liečbe.

### Pediatrická populácia

Alergická rinitída: Dávkovanie pre dospelých a dospievajúcich (12 – 17 rokov) je rovnaké. Klinické skúsenosti s liečbou alergickej rinitídy liekom ACARIZAX u detí <12 rokov nie sú k dispozícii. ACARIZAX nie je určený na liečbu alergickej rinitídy u detí <12 rokov. Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú opísané v časti 5.1.

Alergická astma: Klinické skúsenosti s liečbou alergickej astmy liekom ACARIZAX u detí <18 rokov nie sú k dispozícii. ACARIZAX nie je určený na liečbu alergickej astmy u detí vo veku < 18 rokov.

### Starší pacienti

Klinické skúsenosti s imunologickou liečbou liekom ACARIZAX u dospelých vo veku > 65 rokov neboli stanovené. ACARIZAX nie je určený na použitie u dospelých vo veku > 65 rokov (pozri časť 5.1).

### Spôsob podávania

Liečbu liekom ACARIZAX majú začínať lekári so skúsenosťami s liečbou alergických ochorení.

Prvý perorálny lyofilizát sa má užiť pod dohľadom lekára a pacient má byť sledovaný počas minimálne polhodiny, čo umožní vykonať rozhovor a poskytnúť prípadnú liečbu na akékoľvek okamžité nežiaduce účinky.

ACARIZAX je perorálny lyofilizát. Perorálny lyofilizát sa má z blistra vybrať suchými prstami krátko po otvorení blistra a má sa položiť pod jazyk, kde sa rozpustí. Počas približne 1 minúty sa má zamedziť prehltaniu. Počas ďalších 5 minút sa nemá konzumovať žiadne jedlo ani nápoje.

Ak sa liečba liekom ACARIZAX preruší na obdobie do 7 dní, liečbu môže opätovne začať pacient sám. Ak sa liečba preruší na obdobie viac ako 7 dní, pred opätovným začatím liečby sa odporúča kontaktovať lekára.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok (úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1).

Pacienti s  $FEV_1 < 70$  % prediktívnej hodnoty (po adekvátnej farmakologickej liečbe) na začiatku liečby.

Pacienti, u ktorých sa počas posledných 3 mesiacov objavila ťažká exacerbácia astmy.

U pacientov s astmou a s prítomnosťou akútnej infekcie dýchacích ciest, sa má liečba liekom ACARIZAX oddialiť dovtedy, kým sa infekcia nevylieči.

Pacienti s aktívnymi alebo nedostatočne kontrolovanými autoimunitnými ochoreniami, poruchami imunitného systému, imunodeficienciami, imunosupresiou alebo malígnymi neoplastickými ochoreniami so závažným stavom ochorenia v súčasnosti.

Pacienti s akútnym závažným zápalom v ústach alebo rankami v ústach (pozri časť 4.4).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Astma

Astma je známym rizikovým faktorom pre závažné systémové alergické reakcie.

Pacientov je potrebné poučiť, že ACARIZAX nie je určený na liečbu akútnych exacerbácií astmy. V prípade akútneho zhoršenia astmy sa má použiť krátkodobo účinkujúce bronchodilatans. Ak pacient považuje liečbu krátkodobo účinkujúcim bronchodilatanciom za neúčinnú alebo ak potrebuje viac vdychov ako zvyčajne, musí sa vyhľadať lekárska pomoc.

Pacient musí byť informovaný o potrebe vyhľadať okamžitú lekársku pomoc, ak sa jeho astma náhle zhorší.

ACARIZAX sa má na začiatku užívať ako prídavná liečba a nemá sa používať ako náhrada predtým užíwanej liečby astmy. Náhle vysadenie liekov na kontrolu astmy po začatí liečby liekom ACARIZAX sa neodporúča. Zníženia dávky liekov na kontrolu astmy sa majú vykonať postupne pod dohľadom lekára na základe usmernení pre liečbu astmy.

### Závažné systémové alergické reakcie

V prípade výskytu závažných systémových alergických reakcií, závažného zhoršenia astmy, ťažkostí s prehltaním, ťažkostí s dýchaním, zmien hlasu, hypotenzie alebo pocitu plnosti v hrdle sa má liečba vysadiť a okamžite kontaktovať lekár. Výskyt systémových príznakov môže zahŕňať sčervenanie, svrbenie, pocit tepla, celkovo nepríjemný pocit a rozrušenie/úzkosť.

Jednou z možností liečby závažných systémových alergických reakcií je podanie adrenalínu. Účinky adrenalínu môžu byť zosilnené u pacientov liečených tricyklickými antidepresívami, inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) a/alebo inhibítormi COMT s možnými smrteľnými následkami. Účinky adrenalínu môžu byť oslabené u pacientov liečených betablokátormi.

V prípade výskytu systémových alergických reakcií sa zvýšené riziko môže vyskytovať u pacientov s ochorením srdca. Klinické skúsenosti s liečbou liekom ACARIZAX u pacientov s ochorením srdca sú obmedzené. Pred začiatkom imunologickej liečby alergie sa má toto zvážiť.

Začiatok liečby liekom ACARIZAX sa má starostlivo zvážiť u pacientov, u ktorých sa v minulosti objavila systémová alergická reakcia na subkutánne podávanú imunologickú liečbu roztočmi domáceho prachu a k dispozícii majú byť opatrenia na liečbu možných reakcií. Je to na základe postmarketingových skúseností príslušnej sublingválnej tablety na imunologickú liečbu alergií vyvolaných peľom tráv, ktoré naznačujú, že sa riziko výskytu závažnej alergickej reakcie môže zvýšiť u pacientov, u ktorých sa v minulosti objavila systémová alergická reakcia na imunologickú liečbu alergie vyvolanej peľom tráv.

### Zápal v ústach

U pacientov so závažným zápalom v ústach (napr. orálny lichen planus, vriedky alebo afty v ústach), rankami v ústach alebo po chirurgickom zákroku v ústach vrátane extrakcie zuba alebo po vypadnutí zuba, sa má liečba liekom ACARIZAX oddialiť a prebiehajúca liečba sa má dočasne vysadiť, aby došlo k zahojeniu ústnej dutiny.

### Lokálne alergické reakcie

Pri liečbe liekom ACARIZAX je pacient vystavený alergénu, ktorý vyvoláva príznaky alergie. Počas obdobia liečby sa preto očakáva výskyt lokálnych alergických reakcií. Tieto reakcie sú zvyčajne mierne až stredne závažné, môžu sa objaviť závažnejšie orofaryngeálne reakcie. Ak sa u pacienta objavia významné lokálne nežiaduce reakcie spôsobené liečbou, má sa zvážiť podanie lieku proti alergii (napr. antihistaminikum).

### Eozinofilná ezofagitída

V súvislosti s liečbou liekom ACARIZAX sa hlásili prípady eozinofilnej ezofagitídy. U pacientov so závažnými alebo vopred prítomnými gastroezofageálnymi príznakmi, ako je napr. dysfágia alebo dyspepsia, sa má užívanie lieku ACARIZAX prerušiť a musí vyhľadať lekárska pomoc.

#### Autoimunitné ochorenie v remisii

K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa liečby alergie imunologickou liečbou u pacientov s autoimunitnými ochoreniami v remisii. ACARIZAX sa má preto u týchto pacientov predpisovať s opatrnosťou.

#### Alergia na potraviny

ACARIZAX môže obsahovať stopové množstvá bielkovín pochádzajúcich z rýb. Dostupné údaje nepoukazujú na zvýšené riziko alergických reakcií u pacientov s alergiou na ryby.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí a v literatúre sa neidentifikovali žiadne možné liekové interakcie. Súbežná liečba symptomatickými liekmi proti alergii môže zvýšiť mieru znášanlivosti imunologickej liečby pacientom. Pri vysadzovaní takých liekov sa to má vziať do úvahy.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa klinických skúsenosti s používaním lieku ACARIZAX u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú žiadne zvýšené riziko pre plod. Liečba liekom ACARIZAX sa počas gravidity nemá začínať. Ak počas liečby dôjde ku gravidite, v liečbe je možné pokračovať po vyhodnotení celkového stavu (vrátane funkcie pľúc) pacientky a reakcií na predchádzajúce podávanie lieku ACARIZAX. U pacientok s vopred prítomnou astmou sa počas gravidity odporúča pozorné sledovanie.

#### Dojčenie

Neexistujú žiadne dostupné údaje týkajúce sa používania lieku ACARIZAX počas laktácie. Neočakávajú sa však žiadne účinky na dojčené dojčatá.

#### Fertilita

Neexistujú žiadne klinické údaje s ohľadom na fertilitu pri používaní lieku ACARIZAX. V štúdiách toxicity opakovaných dávok u myši sa nepozorovali žiadne účinky na reprodukčné orgány oboch pohlaví.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Liečba liekom ACARIZAX nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### *Súhrn profilu bezpečnosti*

U pacientov užívajúcich ACARIZAX sa má očakávať najmä výskyt miernych až stredne závažných lokálnych alergických reakcií v rámci prvých niekoľkých dní a ich opätovné odznenie pri pokračovaní v liečbe (1 - 3 mesiace) (pozri časť 4.4). Vo väčšine prípadov sa má nástup reakcie očakávať počas 5

minút po užití lieku ACARIZAX počas každého dňa výskytu a jej zoslabnutie po niekoľkých minútach až hodinách. Môžu sa objaviť závažnejšie orofaryngeálne alergické reakcie (pozri časť 4.4).

Boli zaznamenané ojedinelé prípady závažného akútneho zhoršenia príznakov astmy. Liečba liekom ACARIZAX sa nemá začínať u pacientov so známymi rizikovými faktormi (pozri časť 4.3).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka nežiaducich reakcií vychádza z údajov z placebom kontrolovaných klinických skúšaní skúmajúcich liek ACARIZAX a spontánných hlásení u dospelých a dospelievajúcich pacientov s alergickou rinitídou a/alebo alergickou astmou vyvolanou roztočmi domáceho prachu.

Nežiaduce reakcie sú rozdelené do skupín podľa pravidla na určenie frekvencií ich výskytu podľa MedDRA: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca lieková reakcia</b>
Infekcie a nákazy	<i>Veľmi časté</i>	nazofaringitída
	<i>Časté</i>	bronchitída, faryngitída, rinitída, sinusitída
	<i>Menej časté</i>	laryngitída
Poruchy imunitného systému	<i>Menej časté</i>	anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	dysgeuzia
	<i>Menej časté</i>	závrat, parestézia
Poruchy oka	<i>Časté</i>	svrbenie oka
	<i>Menej časté</i>	alergická konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Veľmi časté</i>	svrbenie ucha
	<i>Menej časté</i>	nepríjemný pocit v ušiach
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Menej časté</i>	palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Veľmi časté</i>	podráždenie hrdla
	<i>Časté</i>	astma, kašeľ*, dysfónia, dyspnoe, orofaryngeálna bolesť, faryngeálny opuch
	<i>Menej časté</i>	nazálna kongescia, nepríjemný pocit v nose, nazálny opuch, faryngeálny erytém, rinorea, kýchanie, zovretie v hrdle, hypertrofia mandlí
	<i>Zriedkavé</i>	laryngeálny opuch, upchatie nosa, tracheálny opuch
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Veľmi časté</i>	opuch pier, opuch úst, svrbenie úst
	<i>Časté</i>	bolesť brucha, hnačka, dysfágia, porucha trávenia, choroba gastroezofágového refluxu, glosodýnia, glositída, svrbenie pier, vrede v ústach, bolesť v ústach, svrbenie jazyka, nevoľnosť, nepríjemný pocit v ústach, erytém ústnej sliznice, parestézia úst, stomatitída, opuch jazyka, vracanie
	<i>Menej časté</i>	sucho v ústach, bolesť pier, pľuzgier na perách, podráždenie ezofágu, tvorba pľuzgierov na sliznici úst, zväčšenie slinných žliaz, zvýšená sekrécia slín
	<i>Zriedkavé</i>	Eozinofilná ezofagitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Časté</i>	pruritus, urtikária
	<i>Menej časté</i>	erytém

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca lieková reakcia</b>
	<i>Zriedkavé</i>	angioedém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté</i>	nepríjemný pocit v hrudníku, únava
	<i>Menej časté</i>	malátnosť, pocit cudzieho predmetu

#### *Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Ak sa u pacienta objavia významné nežiaduce reakcie spôsobené liečbou, má sa zväžiť podanie lieku proti alergii.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady závažných systémových alergických reakcií vrátane anafylaxie. Dohl'ad lekára pri prvom užití perorálneho lyofilizátu preto predstavuje dôležité bezpečnostné opatrenie (pozri časť 4.2). Pri dávkach nasledujúcich po počiatočnej dávke sa však vyskytli prípady závažnej systémovej alergickej reakcie.

V prípade akútneho zhoršenia príznakov astmy alebo závažných systémových alergických reakcií, angioedému, ťažkostí s prehltaním, ťažkostí s dýchaním, zmien hlasu, hypotenzie alebo pocitu plnosti v hrdle sa má okamžite kontaktovať lekár. Krátko po podaní ACARIZAXU bola hlásená hypertenzná kríza s úvodnými dýchacími ťažkosťami. V takýchto prípadoch sa má liečba natrvalo vysadiť alebo sa má vysadiť dotedy, kým určí lekár.

\* V klinických skúšaníach sa kašeľ hlásil s rovnakou frekvenciou pre ACARIZAX a placebo.

#### *Pediatrická populácia*

ACARIZAX nie je indikovaný u detí <12 rokov (pozri časť 4.2). U detí vo veku 5 – 11 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje a nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe liekom ACARIZAX u detí <5 rokov. Hlásené nežiaduce reakcie u dospievajúcich boli podobné ako u dospelých, pokiaľ ide o frekvenciu, typ a závažnosť.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

V štúdiách fázy I boli pacienti s alergiou vyvolanou roztočmi domáceho prachu vystavení dávkam až do 32 SQ-HDM. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u dospievajúcich, pokiaľ ide o vystavenie dávkam vyšším ako je odporúčaná denná dávka lieku 12 SQ-HDM.

Ak sa užívajú dávky, ktoré sú vyššie ako odporúčané dávky, riziko nežiaducich účinkov vrátane rizika systémových alergických reakcií alebo závažných lokálnych alergických reakcií sa zvyšuje. V prípade závažných reakcií ako je napr. angioedém, ťažkosti s prehltaním, ťažkosti s dýchaním, zmeny hlasu alebo pocit plnosti v hrdle, je potrebné okamžité posúdenie lekárom. Tieto reakcie sa majú liečiť príslušnými symptomatickými liekmi.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Extrakty alergénov, domáci prach, roztoče.  
ATC kód: V01AA03

#### **Mechanizmus účinku**

ACARIZAX je liek na alergénovú imunoterapiu alergických ochorení. Alergénová imunoterapia liekmi obsahujúcimi alergény predstavuje opakované podávanie alergénov u jedincov s alergiou s cieľom zmeniť imunologickú odpoveď na alergén.

Cieľom farmakodynamického účinku alergénovej imunoterapie je imunitný systém, ale úplný a presný mechanizmu účinku týkajúci sa klinického účinku nie je úplne známy. Preukázalo sa, že liečba liekom ACARIZAX indukuje zvýšenie hladiny IgG<sub>4</sub> špecifického pre roztoče domáceho prachu a indukuje odpoveď systémových protilátok, ktoré môžu súperiť s IgE o väzbu na alergény roztočov domáceho prachu. Tento účinok sa pozoroval už po 4 týždňoch liečby.

ACARIZAX účinkuje tak, že sa zameriava na príčinu alergického ochorenia dýchacej sústavy vyvolaného roztočmi domáceho prachu a klinický účinok počas liečby sa preukázal pri horných a aj dolných dýchacích cestách. Základná ochrana, ktorú poskytuje ACARIZAX, vedie k zlepšeniu kontroly ochorenia a k zlepšeniu kvality života, ktoré sa prejaví zmiernením príznakov, zníženou potrebou iných liekov a znížením rizika zhoršenia stavu.

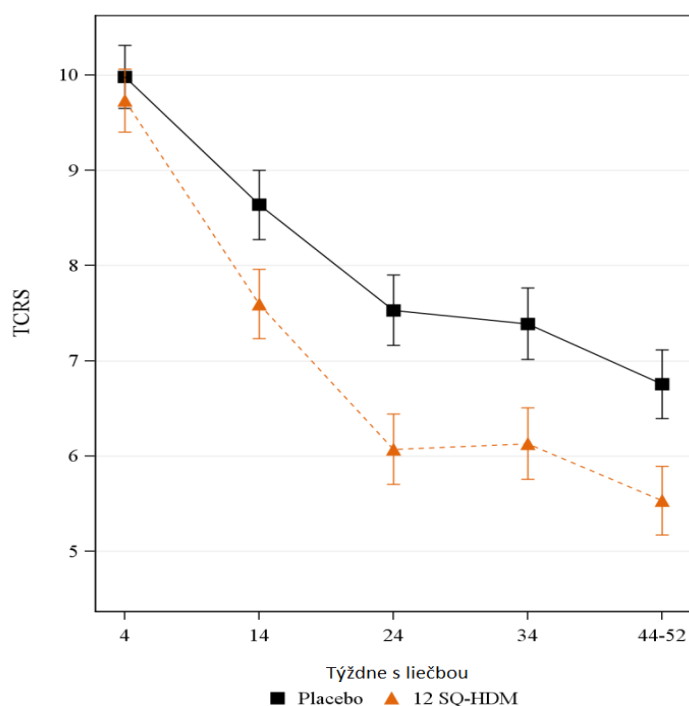
### **Klinická účinnosť a bezpečnosť**

Účinnosť liečby liekom ACARIZAX 12 SQ-HDM pri alergickom ochorení vyvolanom roztočmi domáceho prachu bola skúmaná v dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných skúšaní s rozdielnymi cieľovými ukazovateľmi a s rozdielnymi populáciami pacientov. Dve tretiny jedincov v skúšaní boli senzibilizované na viac alergénov ako len na roztoče domáceho prachu. Senzibilizácia len na roztoče domáceho prachu alebo na roztoče domáceho prachu a jeden alebo viacero iných alergénov nemala vplyv na výsledky skúšania. Uvedené sú tiež podporné dôkazy zo skúšania využívajúceho expozičnú komoru alergénu ako aj dôkazy zo skúšania vykonaného s nižšími dávkami.

### ***Alergická rinitída***

#### **Skúšanie MERIT (MT-06)**

- Skúšanie MERIT zahŕňalo 992 dospelých so stredne závažnou až závažnou alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu napriek užívaniu farmakologickej liečby na rinitídu. Jedinci boli randomizovaní do skupiny s dennou liečbou 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM alebo placebom s trvaním približne 1 rok a bol im udelený voľný prístup k štandardizovanej farmakologickej liečbe rinitídy. Jedinci boli kontrolovaní špecialistom približne každé dva mesiace počas celého skúšania.
- Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo priemerné denné celkové kombinované skóre rinitídy (*total combined rhinitis score*, TCRS) vyhodnocované počas posledných 8 týždňov liečby.
  - TCRS bolo súčtom skóre príznakov rinitídy a skóre liečby rinitídy. Pomocou skóre príznakov rinitídy sa denne na stupnici od 0 do 3 (neprítomné, mierne, stredne závažné, závažné príznaky) vyhodnocovali 4 nazálne príznaky (výtok z nosa, upchatý nos, svrbenie nosa, kýchanie) t. j. rozsah stupnice bol od 0 do 12. Skóre liečby rinitídy bol súčet skóre pre používanie nazálnych steroidov (2 body na jeden vstrek, maximálne 4 vstreky/deň) a užívanie perorálnych antihistaminík (4 body/tableta, maximálne 1 tableta/deň), t. j. rozsah: od 0 po 12. Rozsah TCRS bol preto: od 0 do 24.
- Ďalšími vopred zadefinovanými kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli celkové kombinované skóre rinokonjunktivitídy a kvalita života pri rinokonjunktivitíde (*rhinoconjunctivitis quality of life*, RQLQ).
- Na ďalší opis klinickej významnosti výsledkov sa vykonali post-hoc analýzy dní so zhoršením rinitídy.
  - Zhoršenie rinitídy bolo definované ako deň, kedy u jedinca došlo k návratu k vysokej miere príznakov vyžadovaných na zaradenie do skúšania: skóre príznakov rinitídy minimálne 6 alebo minimálne 5, s jedným príznakom ohodnoteným ako závažným.



### Skúšanie MERIT: Vývoj celkového kombinovaného skóre rinitídy v priebehu času:

TCRS: celkové kombinované skóre rinitídy (skóre príznakov + liečby).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo priemerné denné TCRS počas posledných približne 8 týždňov liečby (~44. - 52. týždeň).

Upravené stredné hodnoty priemeru TCRS v priebehu času s chybovými úsečkami pre rozdiel v upravených priemeroch. Neprekývajúce intervaly naznačujú štatisticky významný rozdiel medzi skupinami.

Výsledky skúšania MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinok liečby		p-hodnota
	N	Skóre	N	Skóre	Absolútny rozdiel <sup>c</sup>	Relatívny rozdiel <sup>d</sup>	
<b>Primárny cieľový ukazovateľ</b>							
<b>Celkové kombinované skóre rinitídy</b>							
FAS-MI <sup>a</sup> (upravená priemerná hodnota)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35; 1,84]	-	<b>0,004</b>
FAS <sup>b</sup> (upravená priemerná hodnota)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49; 1,96]	18 %	<b>0,001</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
<b>Vopred definované kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele</b>							
<b>Skóre príznakov rinitídy</b>							
FAS <sup>b</sup> (upravená priemerná hodnota)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18; 0,89]	16 %	<b>0,003</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
<b>Skóre liečby rinitídy</b>							
FAS <sup>b</sup> (upravená priemerná hodnota)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08; 1,13]	21 %	<b>0,024</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	284	2,83	298	4,00	1,17	29%	-
<b>Celkové kombinované skóre rinokonjunktivitídy</b>							
FAS <sup>b</sup> (upravená priemerná hodnota)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13; 2,28]	13 %	<b>0,029</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	241	8,38	257	10,05	1,67	17%	-
<b>Skóre kvality života pri rinokonjunktivitíde (RQLQ(S))</b>							
FAS <sup>b</sup> (upravená priemerná hodnota)	229	1,38	240	1,58	0,19 <sup>c</sup> [0,02; 0,37]	12 %	<b>0,031</b>
FAS <sup>b</sup> (medián)	229	1,25	240	1,46	0,21	14%	-



Výsledky skúšania MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinnosť liečby	
Cieľové ukazovatele post-hoc	N	Podiel	N	Podiel	Pomer šanci <sup>f</sup> [95 % IS]	p-hodnota
<b>Pravdepodobnosť výskytu dňa so zhoršením rinitídy</b>						
FAS (odhad) <sup>b</sup>	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28; 0,72]	<b>0,001</b>
<b>Pravdepodobnosť výskytu dňa so zhoršením rinitídy napriek užívaniu farmakologickej liečby na rinitídu</b>						
FAS (odhad) <sup>b</sup>	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32; 0,81]	<b>0,005</b>

N: počet jedincov v liečebnej skupine s údajmi dostupnými pre analýzu. IS: interval spoľahlivosti.

<sup>a</sup> FAS-MI: celý analyzovaný súbor s viacnásobnými imputáciami. V analýze sú jedinci, ktorí opustili skúšanie pred obdobím hodnotenia účinnosti, uvedení ako jedinci užívajúci placebo. Absolútny rozdiel bol vopred zadaný len pre primárnu analýzu (FAS-MI).

<sup>b</sup> FAS: celý analyzovaný súbor. Všetky dostupné údaje použité v celom svojom rozsahu, t. j. jedinci, ktorí poskytli údaje počas obdobia hodnotenia účinnosti.

<sup>c</sup> Absolútny rozdiel: placebo mínus 12 SQ-HDM, 95 % intervaly spoľahlivosti.

<sup>d</sup> Relatívny rozdiel voči placebo: placebo mínus 12 SQ-HDM rozdelené podľa placeba.

<sup>e</sup> Rozdiel medzi 12 SQ-HDM a placebom bol primárne vedený tromi rozdielmi v troch oblastiach: problémy so spánkom, praktické problémy a nazálne príznaky.

<sup>f</sup> Pomer pravdepodobnosti zhoršenia rinitídy: 12 SQ-HDM oproti placebo.

### Podporné dôkazy – alergická rinitída

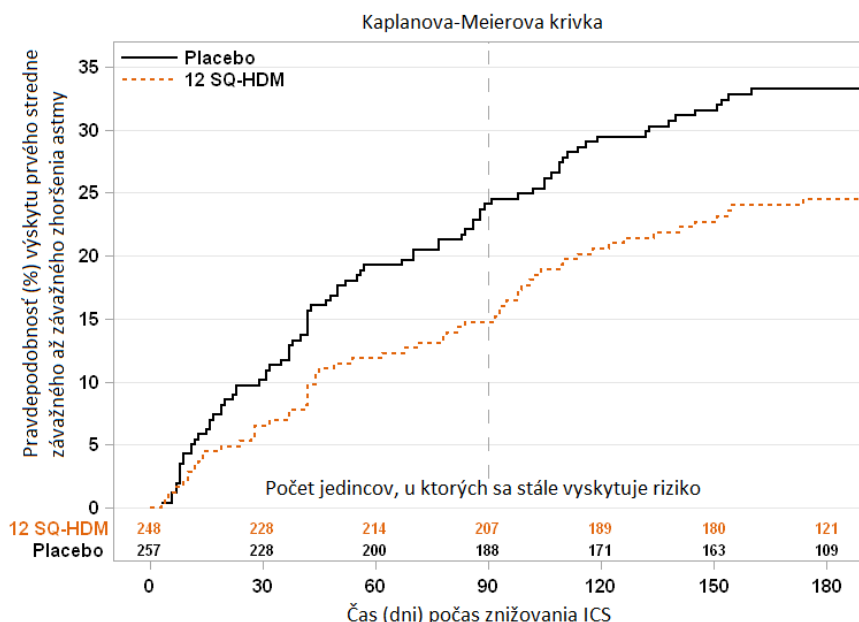
V expozičných komorách alergénu u 124 dospelých s alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu sa vykonalo randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované skúšanie fázy II. Pred každou expozíciou alergénu došlo u jedincov k vysadeniu akejkoľvek farmakologickej liečby alergie. Na konci skúšanej expozície alergénu po 24 týždňoch liečby 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM alebo placebo bolo priemerné skóre príznakov rinitídy 7,45 [6,57; 8,33] v skupine s placebo a 3,83 [2,94; 4,72] v skupine s 12 SQ-HDM, čo zodpovedá hodnote absolútneho rozdielu 3,62 a relatívnemu rozdielu 49 % (95 % interval spoľahlivosti [35 %; 60 %],  $p < 0,001$ ). Rozdiel medzi 12 SQ-HDM a placebo bol štatisticky významný v 16. týždni (priemerné skóre 4,82 a 6,90, rozdiel 2,08 zodpovedajúci 30 %, 95 % IS [17 %; 42 %],  $p < 0,001$ ) a v 8. týždni (priemerné skóre 5,34 a 6,71, rozdiel 1,37 zodpovedajúci 20 %, 95 % IS [7 %; 33 %],  $p = 0,007$ ).

### Alergická astma

#### Skúšanie MITRA (MT-04)

- Skúšanie MITRA zahŕňalo 834 dospelých s alergickou astmou vyvolanou roztočmi domáceho prachu, ktorá nebola dobre kontrolovaná denným používaním inhalačného kortikosteroidu (ICS) zodpovedajúcemu 400 - 1 200 µg budezonidu. Všetci jedinci podstúpili 7- až 12-mesačnú prídavnú liečbu liekom 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM alebo placebo ku ICS a krátkodobo účinkujúcim betablokátorom pred znížením dávky ICS. Pred randomizáciou sa nevykonala žiadna fáza titrácie dávky na stanovenie najnižšej udržiavacej dávky ICS. Účinnosť bola hodnotená na základe času do prvého výskytu stredne ťažkej až ťažkej exacerbácie astmy pri znížení dávky ICS počas minimálne 6 mesiacov 13- až 18-mesačnej liečby.
  - Definícia stredne ťažkej exacerbácie astmy bola splnená v prípade, ak sa u jedinca objavilo jedno alebo viacero zo 4 kritérií uvedených nižšie a viedlo k zmene liečby:
    - Nočné prebudenie sa alebo zvýšený výskyt príznakov: nočné prebudenie (prebudenia) sa z dôvodu astmy vyžadujúcej použitie krátkodobo účinkujúceho  $\beta_2$ -agonistu (SABA) počas dvoch po sebe nasledujúcich nocí alebo zvýšenie skóre výskytu príznakov počas dňa o  $\geq 0,75$  od východiskového stavu počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.
    - Zvýšené používanie SABA: zvýšenie epizód použitia SABA počas dvoch po sebe nasledujúcich dní (minimálne zvýšenie: 4 vstreky/deň).
    - Zhoršenie funkcie pľúc:  $\geq 20$  % pokles PEF od východiskového stavu počas minimálne dvoch po sebe nasledujúcich rán/večerov alebo  $\geq 20$  % pokles FEV<sub>1</sub> od východiskového stavu.

- Návšteva zdravotníckeho zariadenia: návšteva pohotovosti / skúšajúceho pracoviska pre liečbu astmy, ktorá nevyžaduje podanie systémových kortikosteroidov.
- Ťažká exacerbácia astmy bola definovaná ako výskyt minimálne jedného z dvoch nasledujúcich:
  - potreba podania systémových kortikosteroidov počas  $\geq 3$  dní,
  - návšteva pohotovosti, počas ktorej sa vyžaduje podanie systémových kortikosteroidov alebo hospitalizácia počas  $\geq 12$  hodín.



**Skúšanie MITRA – znázornenie údajov primárnej účinnosti: Vývoj rizika výskytu stredne závažného až závažného zhoršenia astmy počas zníženia/vysadenia dávky ICS v priebehu času.**

Na osi času = 0 predstavuje čas zníženia dávky ICS na 50 %. Po približne 3 mesiacoch, t. j. v čase = 90. deň, sa ICS úplne vysadil u tých jedincov, u ktorých nedošlo k zhoršeniu.

Výsledky skúšania MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Účinnosť 12 SQ-HDM oproti placebo		p- hodnota
	N	n (%)	N	n (%)	Pomer rizika [95 % IS]	Zníženie rizika <sup>a</sup>	
<b>Primárny cieľový ukazovateľ</b>							
Akákoľvek exacerbácia, stredne ťažká alebo ťažká (FAS-MI) <sup>b</sup>	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	<b>0,69</b> [0,50; 0,96]	31 %	<b>0,027</b>
Akákoľvek exacerbácia, stredne ťažká alebo ťažká (FAS) <sup>c</sup>	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	<b>0,66</b> [0,47; 0,93]	34 %	<b>0,017</b>
<b>Vopred zadefinované analýzy zložiek primárneho cieľového ukazovateľa</b>							
Nočné prebudenie sa alebo zvýšenie výskytu príznakov <sup>c</sup>	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	<b>0,64</b> [0,42; 0,96]	36 %	<b>0,031</b>
Zvýšenie používania SABA <sup>c</sup>	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	<b>0,52</b> [0,29; 0,94]	48 %	<b>0,029</b>
Zhoršenie funkcie pľúc <sup>c</sup>	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	<b>0,58</b> [0,36; 0,93]	42 %	<b>0,022</b>
Ťažká exacerbácia <sup>c</sup>	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	<b>0,49</b> [0,23; 1,08]	51 %	<b>0,076</b>

- N: počet jedincov v liečebnej skupine s údajmi dostupnými pre analýzu.  
n (%): počet a percentuálne vyjadrenie jedincov spĺňajúcich kritérium v liečebnej skupine.  
IS: intervaly spoľahlivosti.  
<sup>a</sup> Odhadnuté na základe pomeru rizika  
<sup>b</sup> FAS-MI: celý analyzovaný súbor s viacnásobnými imputáciami. V analýze sú jedinci, ktorí opustili skúšanie pred obdobím hodnotenia účinnosti, uvedení ako jedinci užívajúci placebo.  
<sup>c</sup> FAS: celý analyzovaný súbor. Všetky dostupné údaje použité v celom svojom rozsahu, t. j. vrátane všetkých jedincov, ktorí poskytli údaje počas obdobia hodnotenia účinnosti.

Na zistenie účinku lieku ACARIZAX ako prídavnej liečby k inhalačnému kortikosteroidu sa tiež vykonali post-hoc analýzy príznakov astmy a použitia úľavových liekov v posledných 4 týždňoch obdobia liečby pred znížením dávky inhalačných kortikosteroidov. Analýzy boli zamerané na skóre denných a nočných príznakov astmy, nočné prebúdzenie sa a používanie SABA. Post-hoc analýzy preukázali číselné rozdiely trvale v prospech 12 SQ-HDM oproti placebo pri všetkých parametroch skúmaných počas posledných 4 týždňov pred znížením dávky inhalačného kortikosteroidu. Rozdiely boli štatisticky významné len pri skóre denných príznakov astmy ( $p = 0,0450$ ) a pravdepodobnosti výskytu nočného prebudenia sa ( $p = 0,0409$ ).

#### Podporné dôkazy – alergická astma

V dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy II bolo na liečbu 1, 3 alebo 6 SQ-DHM alebo placebom a trvaním približne 1 rok randomizovaných 604 jedincov vo veku  $\geq 14$  rokov s alergickou astmou vyvolanou roztočmi domáceho prachu kontrolovanou inhalačnými kortikosteroidmi (100 - 800  $\mu\text{g}$  budesonidu) a s klinickou anamnézou alergickej rinitídy vyvolanej roztočmi domáceho prachu. Počas 4-týždňového obdobia na vyhodnotenie účinnosti na konci skúšania bola priemerná zmena od východiskového stavu v dennej dávke ICS 207,6  $\mu\text{g}$  budesonidu v skupine so 6 SQ-HDM a 126,3  $\mu\text{g}$  v skupine s placebom, čo zodpovedá absolútnemu rozdielu 81  $\mu\text{g}$  budesonidu na deň (95 % interval spoľahlivosti [27; 136],  $p = 0,004$ ). Relatívny priemer a medián zníženia dávky ICS od východiskového stavu boli 42 % a 50 % pre 6 SQ-HDM a 15 % a 25 % pre placebo. V post-hoc analýze podskupiny (N = 108) jedincov so slabšou kontrolou astmy a ICS  $\geq 400$   $\mu\text{g}$  budesonidu bola priemerná zmena od východiskového stavu v dennej dávke ICS 384,4  $\mu\text{g}$  budesonidu v skupine so 6 SQ-HDM a 57,8  $\mu\text{g}$  v skupine s placebom, čo zodpovedá absolútnemu rozdielu medzi 6 SQ-HDM a placebom 327  $\mu\text{g}$  budesonidu na deň (95 % IS [182; 471],  $p < 0,0001$ , post-hoc analýza).

### **Pediatričná populácia**

#### ***Alergická rinitída:***

##### Deti vo veku 5 – 11 rokov

Klinické skúsenosti s liečbou alergickej rinitídy liekom ACARIZAX u detí  $<12$  rokov nie sú k dispozícii.

##### Dospievajúci vo veku 12 – 17 rokov

Účinnosť liečby liekom ACARIZAX 12 SQ-HDM pri alergickej rinitíde vyvolanej roztočmi domáceho prachu u dospievajúcich sa skúmala v dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných skúšaniach (P001 a TO-203-3-2). V týchto štúdiách bol zastúpený určitý podiel dospievajúcich jedincov.

- Skúšanie P001 zahŕňalo 189 dospievajúcich (z 1482 randomizovaných účastníkov) so stredne závažnou až závažnou alergickou rinitídou/rinokonjunktivitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu s astmou alebo bez nej. Účastníci boli randomizovaní na približne 1 rok dennej liečby liekom 12 SQ-HDM alebo placebom a mali voľný prístup k štandardizovanej farmakoterapii rinitídy.

Primárnym parametrom bolo priemerné denné celkové kombinované skóre rinitídy (TCRS) hodnotené počas posledných 8 týždňov liečby.

Po 1 roku liečby liekom 12 SQ-HDM sa v porovnaní s placebom zistil v skupine dospievajúcich absolútny rozdiel v mediánoch 1,0 (95 % interval spoľahlivosti [0,1; 2,0]) a relatívny rozdiel 22 % ( $p = 0,024$ ).

- Skúšanie TO-203-3-2 zahŕňalo 278 dospievajúcich (z 851 randomizovaných účastníkov) so stredne závažnou až závažnou pretrvávajúcou alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu. Účastníci boli randomizovaní na približne 1 rok dennej liečby liekom 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM alebo placebom a mali voľný prístup k štandardizovanej farmakoterapii rinitídy.

Primárnym parametrom bolo priemerné denné skóre TCRS hodnotené počas posledných 8 týždňov liečby.

Na konci skúšania po 1 roku liečby liekom 12 SQ-HDM sa v porovnaní s placebom zistil v skupine dospievajúcich absolútny rozdiel v priemeroch 1,0 (95 % interval spoľahlivosti [0,1; 1,9],  $p = 0,037$ ) a relatívny rozdiel 20 %.

Podskupiny dospievajúcich	12 SQ-HDM		Placebo		Účinok liečby		p-hodnota
	N	Skóre	N	Skóre	Absolútny rozdiel	Relatívny rozdiel <sup>d</sup>	
<b>P001</b>							
FAS (upravený priemer)	76	3,6	84	4,8	1,2 <sup>a</sup> [0,1; 2,3]	25 %	<b>&lt;0,05</b>
FAS (medián)	76	3,3	84	4,3	1,0 <sup>b</sup> [0,1; 2,0]	22 %	<b>0,024</b>
<b>TO-203-3-2</b>							
FAS (upravený priemer)	99	4,1	92	5,1	1,0 <sup>c</sup> [0,1; 1,9]	20 %	<b>0,037</b>
FAS (medián)	99	4,2	92	5,2	1,0	19 %	-

TCRS: celkové kombinované skóre rinitídy

<sup>a</sup>: ANCOVA

<sup>b</sup>: Hodgesov-Lehmannov odhad s 95 % intervalmi spoľahlivosti (primárna analýza v skúšaní P001)

<sup>c</sup>: Lineárny model zmiešaných účinkov (primárna analýza v skúšaní TO-203-3-2)

<sup>d</sup>: Relatívny rozdiel oproti placebu: placebo mínus 12 SQ-HDM vydelené placebom

### ***Alergická astma:***

#### Pediatrická populácia vo veku 5 – 17 rokov

Klinické skúsenosti s liečbou alergickej astmy liekom ACARIZAX u detí <18 rokov nie sú k dispozícii.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ACARIZAX u detí mladších ako 5 rokov s respiračnou alergiou vyvolanou roztočmi domáceho prachu (liečba alergickej rinitídy, liečba astmy).

#### Populácia starších osôb

ACARIZAX nie je indikovaný pacientom vo veku > 65 rokov (pozri časť 4.2). U starších pacientov vo veku > 65 rokov existujú obmedzené údaje týkajúce sa bezpečnosti a znášanlivosti.

## Dlhodobá liečba

Pri alergénovej imunoterapii sa na dosiahnutie modifikácie ochorenia v medzinárodných liečebných usmerneniach uvádza 3-ročné obdobie liečby. Údaje týkajúce sa účinnosti sú dostupné pre 18-mesačnú liečbu liekom ACARIZAX zo skúšania MITRA. Dlhodobá účinnosť sa nestanovila.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Nevykonal sa žiadne klinické štúdie skúmajúce farmakokinetický profil a metabolizmus lieku ACARIZAX. Účinok imunologickej liečby alergie je sprostredkovaný prostredníctvom imunologických mechanizmov a dostupné sú obmedzené informácie týkajúce sa farmakokinetických vlastností.

Aktívne molekuly alergénového extraktu pozostávajú najmä z bielkovín. Pri sublingválne podávanej alergénovej imunoterapii sa v štúdiách preukázalo, že nedochádza k žiadnemu pasívnemu vstrebávaniu alergénu cez sliznicu úst. Dôkazy naznačujú, že alergén zachytávajú dendritické bunky sliznice úst, najmä Langerhansove bunky. Pri alergéne, ktorý sa nevstrebe týmto spôsobom, sa predpokladá, že sa hydrolyzuje na aminokyseliny a malé polypeptidy v lúmene gastrointestinálneho traktu. Neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali, že sa alergény nachádzajúce sa v lieku ACARIZAX vo významnom rozsahu vstrebávajú do vaskulárneho systému po sublingválnom podaní.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Obvyklé štúdie celkovej toxikológie a toxicity pre reprodukciu u myší neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Želatína (rybieho pôvodu)  
Manitol  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/Al blister v škatuľke.

Veľkosti balenia: 10, 30 a 90 perorálnych lyofilizátov.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ALK-Abelló A/S  
Bøge Allé 6-8  
2970 Hørsholm  
Dánsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

59/0472/15-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. novembra 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. augusta 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Máj 2022