

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ACARIZAX 12 SQ-HDM
sublingválny lyofilizát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Štandardizovaný alergénový extrakt z roztočov domáceho prachu druhu *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM* v jednom sublingválnom 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

Sublingválny lyofilizát.

Biely až takmer biely kruhový mrazom sušený sublingválny 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 u detí (vo veku 5 – 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 deti a dospelých (5 – 65 rokov) je jeden sublingválny 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, ktoré sa má použiť u detí (5 – 17 rokov) je rovnaké ako u dospelých. Klinické skúsenosti s liečbou alergickej rinitídy liekom ACARIZAX u detí mladších ako 5 rokov nie sú k dispozícii. ACARIZAX nie je určený na liečbu alergickej rinitídy u detí mladších ako 5 rokov. Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú opísané v časti 4.8 a 5.1.

Alergická astma: Účinnosť liečby alergickej astmy liekom ACARIZAX u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená. ACARIZAX nie je určený na liečbu alergickej astmy u detí vo veku < 18 rokov. Aktuálne dostupné údaje sú opísané v časti 4.8 a 5.1.

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 sublingválny lyofilizát sa má užiť pod dohľadom lekára a pacient sa má sledovať aspoň polhodiny, čo umožní vykonať rozhovor a poskytnúť prípadnú liečbu na akékoľvek okamžité nežiaduce účinky.

ACARIZAX je sublingválny lyofilizát. Sublingválny lyofilizát sa má z blistra vybrať suchými prstami krátko po otvorení blistra a má sa položiť pod jazyk, kde sa rozpustí. Približne 1 minútu sa treba vyhnúť prehltnutiu. 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

Precitlivenosť 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 prehĺtaním, 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 majú byť k dispozícii opatrenia na liečbu možných reakcií. Uvedené vyplýva z postmarketingových skúseností príslušnej sublingválnej tablety na imunologickú liečbu alergií vyvolaných peľom tráv, ktoré naznačujú, že riziko výskytu závažnej alergickej reakcie sa môže zvýšiť u pacientov, u ktorých sa v minulosti objavila systémová alergická reakcia na subkutánnu imunoterapiu 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, avšak 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 boli hlásené prípady eozinofilnej ezofagitídy. U pacientov so závažnými alebo pretrvávajúcimi gastroezofageálnymi príznakmi, ako je napr. dysfágia alebo dyspepsia, sa má užívanie lieku ACARIZAX prerušiť a musí sa 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 pacientka otehotnie, v liečbe je možné pokračovať po vyhodnotení celkového stavu (vrátane funkcie pľúc) pacientky a reakcií na predchádzajúce podávanie lieku ACARIZAX. U pacientok s už existujúcou 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 myší 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 bezpečnostného profilu

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 štúdií skúmajúcich liek ACARIZAX a spontánnych hlásení u dospelých a dospievajúcich pacientov (viac ako 2100 pacientov liečených ACARIZAXom) s alergickou rinitídou a/alebo alergickou astmou vyvolanou roztočmi domáceho prachu.

Nežiaduce reakcie sú rozdelené do skupín podľa pravidiel 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 ($< 1/10\,000$).

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady závažných systémových alergických reakcií, vrátane anafylaxie. Dohľad lekára pri prvom užití sublingválneho lyofilizátu preto predstavuje dôležité bezpečnostné opatrenie (pozri časť 4.2). Avšak, vyskytli sa tiež prípady závažnej systémovej alergickej reakcie pri dávkach nasledujúcich po počiatkovej dávke.

V prípade akútneho zhoršenia príznakov astmy alebo závažných systémových alergických reakcií, angioedému, ťažkostí s prehĺtaním, 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 dovtedy, kým určí lekár.

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

*Pediatrická populácia**Dospievajúci vo veku 12 – 17 rokov*

Hlásené nežiaduce reakcie u dospievajúcich mali podobnú frekvenciu výskytu, typ a závažnosť ako u dospelých.

Deti vo veku 5 – 11 rokov

Celkovo bol bezpečnostný profil u detí liečených ACARIZAXom podobný profilu, ktorý bol pozorovaný u dospelých a dospievajúcich. Väčšina nežiaducich reakcií bola mierneho až stredne závažného charakteru a bola pozorovaná s podobnou frekvenciou výskytu v kategórii detí ako v kategórii dospelých/dospievajúcich. Súhrnný bezpečnostný profil u detí s astmou bol podobný profilu u detí bez astmy. Bezpečnostný profil ACARIZAXu u pediatrických pacientov je primárne založený na údajoch z dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, nadnárodných klinických štúdií (približne 900 detí liečených ACARIZAXom) s aktívnym vyhľadávaním vopred definovaných lokálnych nežiaducich reakcií počas prvých 28 dní liečby.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované v štúdiách u detí s vyššou frekvenciou výskytu ako v štúdiách u dospelých a dospievajúcich:

Bolesť brucha, hnačka, porucha chuti, bolesť jazyka, vredy v ústach, nauzea, faryngeálny edém a opuch jazyka patrili do kategórie s frekvenciou veľmi časté ($\geq 1/10$). Všetky boli medzi vopred definovanými očakávanými nežiaducimi reakciami.

Okrem toho boli hlásené nezávažné príznaky alergickej konjunktivitídy s frekvenciou časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Angioedém a eozinofilná ezofagitída boli hlásené s frekvenciou menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Deti vo veku <5 rokov

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe detí mladších ako 5 rokov.

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 detí (5 – 17 rokov), 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 prehĺtaním, 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, roztoče domáceho prachu
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 mechanizmus účinku týkajúci sa klinického účinku nie je úplne známy. Preukázalo sa, že liečba liekom ACARIZAX indukuje zvýšenie hladiny IgG₄ 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.

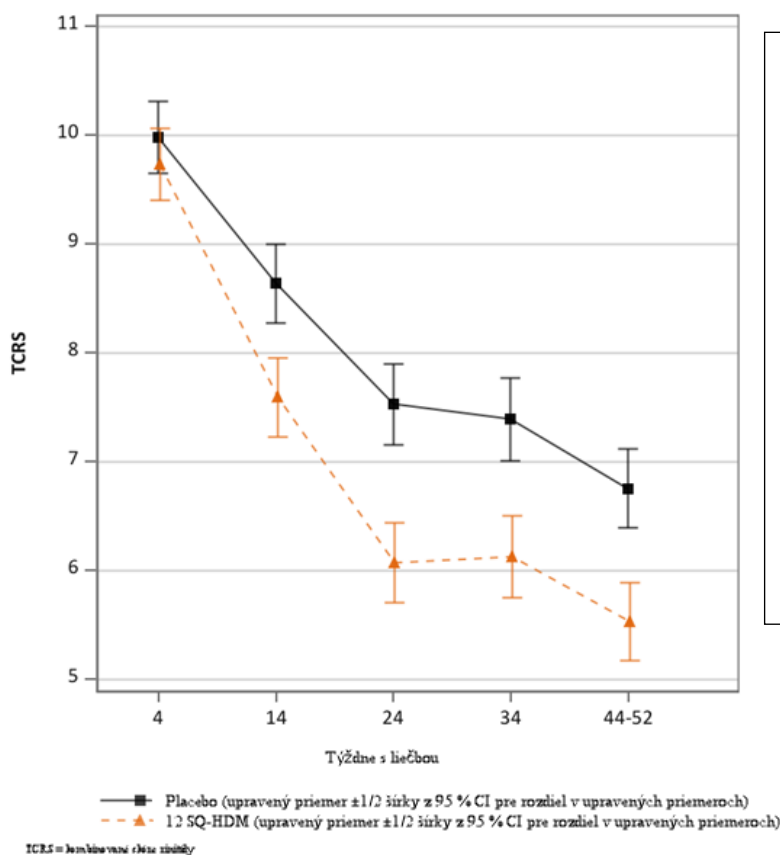
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť liečby liekom ACARIZAX 12 SQ-HDM pri alergickom ochorení vyvolanom roztočmi domáceho prachu bola skúmaná v dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách s rozdielnymi cieľovými ukazovateľmi a s rozdielnymi populáciami pacientov. Dve tretiny jedincov v štúdií 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 štúdií. Uvedené sú tiež podporné dôkazy zo štúdie využívajúcej expozičnú komoru alergénu ako aj dôkazy zo štúdie vykonanej s nižšími dávkami.

Alergická rinitída

Štúdia MERIT (MT-06)

- Štúdia 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 celej doby štúdie.
- 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 vstreky, 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 štúdie: skóre príznakov rinitídy minimálne 6 alebo minimálne 5, s jedným príznakom ohodnoteným ako závažným.



Štúdia 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. Neprekrývajúce intervaly naznačujú štatisticky významný rozdiel medzi skupinami.

Výsledky štúdie MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinnok liečby		
Primárny cieľový ukazovateľ	N	Skóre	N	Skóre	Absolútny rozdiel ^c	Relatívny rozdiel ^d	p-hodnota
<i>Celkové kombinované skóre rinitídy</i>							
FAS-MI ^a (upravená priemerná hodnota)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35; 1,84]	-	0,004
FAS ^b (upravená priemerná hodnota)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49; 1,96]	18 %	0,001
FAS ^b (medián)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
Vopred definované kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele	N	Skóre	N	Skóre	Absolútny rozdiel ^c	Relatívny rozdiel ^d	p-hodnota
<i>Skóre príznakov rinitídy</i>							
FAS ^b (upravená priemerná hodnota)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18; 0,89]	16 %	0,003
FAS ^b (medián)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
<i>Skóre liečby rinitídy</i>							
FAS ^b (upravená priemerná hodnota)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08; 1,13]	21 %	0,024
FAS ^b (medián)	284	2,83	298	4,00	1,17	29%	-
<i>Celkové kombinované skóre rinokonjunktivitídy</i>							
FAS ^b (upravená priemerná hodnota)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13; 2,28]	13 %	0,029
FAS ^b (medián)	241	8,38	257	10,05	1,67	17%	-
<i>Skóre kvality života pri rinokonjunktivitíde (RQLQ(S))</i>							
FAS ^b (upravená priemerná hodnota)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02; 0,37]	12 %	0,031
FAS ^b (medián)	229	1,25	240	1,46	0,21	14%	-
Cieľové ukazovatele post-hoc	N	Podiel	N	Podiel	Pomer šancí ^f [95 % IS]		p-hodnota
<i>Pravdepodobnosť výskytu dňa so zhoršením rinitídy</i>							
FAS (odhad) ^b	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28; 0,72]		0,001
<i>Pravdepodobnosť výskytu dňa so zhoršením rinitídy napriek užívaniu farmakologickej liečby na rinitídu</i>							
FAS (odhad) ^b	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32; 0,81]		0,005

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

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

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

^c Absolútny rozdiel: placebo mínus 12 SQ-HDM, 95 % intervaly spoľahlivosti.

^d Relatívny rozdiel voči placebo: placebo mínus 12 SQ-HDM rozdelené podľa placeba.

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

^f Pomer pravdepodobnosti zhoršenia rinitídy: 12 SQ-HDM oproti placebo.

Podporné dôkazy – alergická rinitída

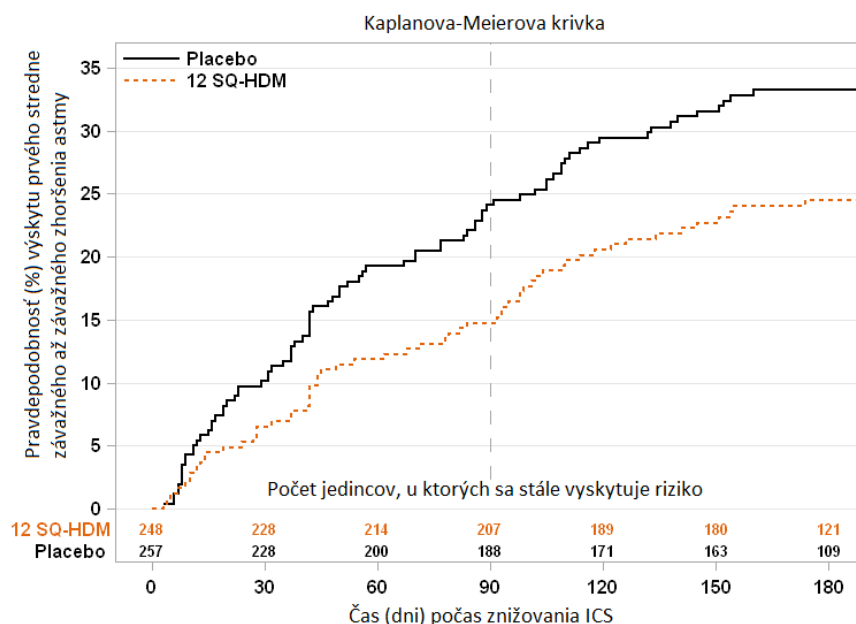
V expozičných komorách alergénu u 124 dospelých s alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu sa vykonala randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy II. Pred každou expozičiou alergénu došlo u jedincov k vysadeniu akejkoľvek farmakologickej liečby alergie. Na konci obdobia štúdie expozičie alergénu po 24 týždňoch liečby 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM alebo placebom, bolo priemerné skóre príznakov rinitídy 7,45 [6,57; 8,33] v skupine s placebom 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 placebom 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

Štúdia MITRA (MT-04)

- Štúdia MITRA zahŕňala 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 β_2 -agonistu (short-acting β_2 -agonist, 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: ≥ 20 % pokles PEF od východiskového stavu počas minimálne dvoch po sebe nasledujúcich rán/večerov alebo ≥ 20 % pokles FEV₁ 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 ≥ 3 dní,
 - návšteva pohotovosti, počas ktorej sa vyžaduje podanie systémových kortikosteroidov alebo hospitalizácia počas ≥ 12 hodín.



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

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.

^a Odhadnuté na základe pomeru rizika

^b FAS-MI: celý analyzovaný súbor s viacnásobnými imputáciami. V analýze sú jedinci, ktorí opustili štúdiu pred obdobím hodnotenia účinnosti, uvedení ako jedinci užívajúci placebo.

^c 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 prebúdzanie 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 zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií fázy II bolo na liečbu 1, 3 alebo 6 SQ-HDM alebo placebom a trvaním približne 1 rok randomizovaných 604 jedincov vo veku ≥ 14 rokov s alergickou astmou vyvolanou roztočmi domáceho prachu kontrolovanou inhalačnými kortikosteroidmi (100 - 800 μg budesonidu) a s klinickou anamnézou alergickej rinitídy vyvolanej roztočmi domáceho prachu. Počas 4-týždňového obdobia na vyhodnotenie účinnosti na konci štúdie bola priemerná zmena od východiskového stavu v dennej dávke ICS 207,6 μg budesonidu v skupine so 6 SQ-HDM a 126,3 μg v skupine s placebom, čo zodpovedá absolútnemu rozdielu 81 μg 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 ≥ 400 μg budesonidu bola priemerná zmena od východiskového stavu v dennej dávke ICS 384,4 μg budesonidu v skupine so 6 SQ-HDM a 57,8 μg v skupine s placebom, čo zodpovedá

absolútnemu rozdielu medzi 6 SQ-HDM a placebom 327 µg budesonidu na deň (95 % IS [182; 471], $p < 0,0001$, post-hoc analýza).

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť u detí

Účinnosť liečby s ACARIZAXom 12 SQ-HDM pri alergickom ochorení dýchacích ciest vyvolanom roztočmi domáceho prachu bola skúmaná v dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárnymi cieľmi štúdií bolo preskúmanie účinnosti pri alergickej rinitíde v štúdii MT-12 a preskúmanie účinnosti pri alergickej astme v štúdii MT-11.

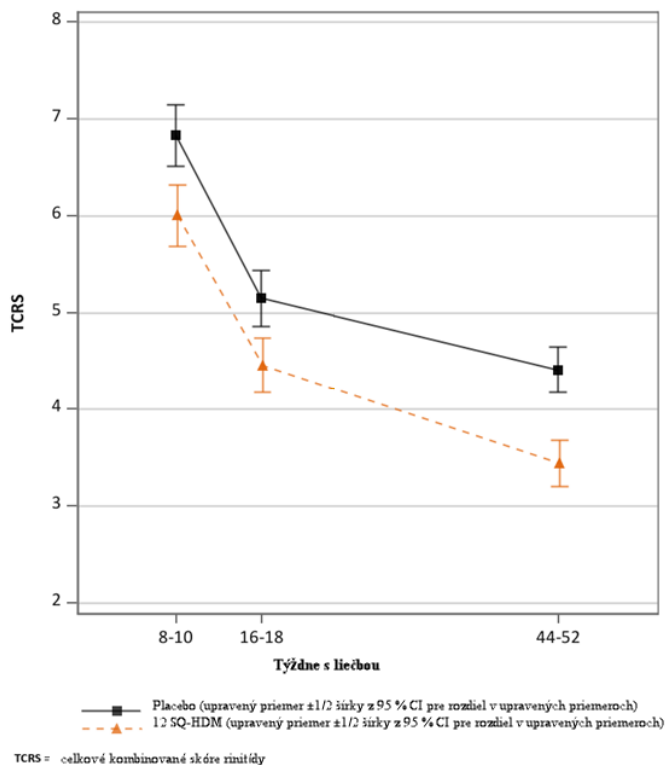
Alergická rinitída:

Deti vo veku 5 – 11 rokov

Štúdia MATIC (MT-12)

Účinnosť liečby ACARIZAXom 12 SQ-HDM u detí vo veku 5 – 11 rokov s alergickou rinitídou na roztoče domáceho prachu bola skúmaná v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii (štúdia MATIC (MT-12)).

- Štúdia MATIC (MT-12) zahŕňala 1458 detí (vo veku 5-11) s alergickou rinitídou na roztoče domáceho prachu/rinokonjunktivitídou (východiskové celkové kombinované skóre rinitídy (total combined rhinitis score, TCRS) 18,3). Približne 40 % populácie v štúdii hlásilo na začiatku sprievodnú astmu. Jedinci boli randomizovaní do dennej liečby s 12 SQ-HDM alebo placebom, trvajúcej približne 1 rok a mali voľný prístup k štandardizovanej farmakoterapii rinitídy a konjunktivitídy.
- Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo priemerné denné celkové kombinované skóre rinitídy (total combined rhinitis score, TCRS) vyhodnocované počas posledných 8 týždňov liečby.
 - Denné TCRS je súčtom denného skóre príznakov rinitídy (rhinitis daily symptoms score, DSS) a denného skóre liečby rinitídy (rhinitis daily medication score, DMS). 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 tvoril súčet skóre pre používanie nazálnych steroidov (maximálne 8 bodov za jeden deň) a užívanie perorálnych antihistaminík (maximálne 4 body/deň), t. j. rozsah: od 0 po 12. Rozsah TCRS je preto: od 0 do 24.
- Po 1 roku liečby s 12 SQ-HDM bol zistený absolútny rozdiel v upravených priemeroch 0,97 (95 % interval spoľahlivosti [0.50; 1.44]) a relatívny rozdiel 22 % ($p < 0,0001$) v porovnaní s placebom. Účinok liečby sa môže u jednotlivých pacientov líšiť v závislosti od stavu ich alergického ochorenia.
- Nástup klinického účinku bol pozorovaný po 8 týždňoch liečby ($p = 0,01$).



Štúdia MATIC: Vývoj celkového kombinovaného skóre rinitídy v priebehu času

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

TCRS meraný ako priemer počas 2 týždňov hodnotenia začínajúceho 8. týždňom a 16. týždňom.

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

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

Výsledky štúdie MATIC	12 SQ-HDM		Placebo		Účinok liečby		
Primárny cieľový ukazovateľ	N	Skóre	N	Skóre	Absolútny rozdiel ^b	Relatívny rozdiel ^c	p-hodnota
<i>Celkové kombinované skóre rinitídy</i>							
FAS ^a (upravená priemerná hodnota)	693	3,44	706	4,41	0,97 [0,50; 1,44]	22,0 %	< 0,0001
Odhad citlivosti 1 ^e	727 ^f	3,45	731 ^f	4.42	0,97 [0,49; 1,44]	21,9 %	< 0,0001
Vopred definované kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele	N	Skóre	N	Skóre	Absolútny rozdiel	Relatívny rozdiel	p-hodnota
<i>Skóre príznakov rinitídy</i>							
FAS (upravená priemerná hodnota)	693	1,50	706	1,92	0,43 [0,23; 0,62]	22,2 %	< 0,0001
<i>Skóre liečby rinitídy</i>							
FAS (upravená priemerná hodnota)	693	1,44	706	1,94	0,49 [0,18; 0,80]	25,3 %	0,0016
<i>Celkové kombinované skóre rinokonjunktivitídy</i>							
FAS (upravená priemerná hodnota)	693	4,01	706	5,16	1,15 [0,58; 1,71]	22,2	< 0,0001
Vopred definované sekundárne cieľové ukazovatele	N	Skóre	N	Skóre	Absolútny rozdiel	Relatívny rozdiel	p-hodnota
<i>Skóre kvality života pri rinokonjunktivitíde (PRQLQ)</i>							
FAS (upravená priemerná hodnota)	695	0,84	690	1,01	0,17 [0,08; 0,25]	16,6 %	< 0,0001
Vopred definované sekundárne cieľové ukazovatele	N	Podiel	N	Podiel	Miera pravdepodobnosti ^d [95 % CL]		p-hodnota
<i>Dni exacerbácie rinitídy</i>							
FAS (odhad)	693	0,025	706	0,044	0,56 [0,42; 0,74]		< 0,0001
<i>Dni s miernou rinitídou</i>							
FAS (odhad)	693	0,318	706	0,209	1,77 [1,27; 2,47]		0,0008
Vopred definované exploratívne cieľové ukazovatele	N	Podiel	N	Podiel	Miera pravdepodobnosti ^d [95 % CL]		p-hodnota
<i>Dni bez príznakov rinitídy</i>							
FAS (odhad)	693	0,200	706	0,116	1,90 [1,37; 2,66]		0,0002

N: počet jedincov v liečebnej skupine s údajmi dostupnými pre analýzu. CL: interval spoľahlivosti.(confidence interval)

^a FAS: celý analyzovaný súbor. Všetky dostupné údaje boli použité v plnom rozsahu, t.j. jedinci, ktorí poskytli údaje počas obdobia hodnotenia účinnosti.

^b Absolútny rozdiel: placebo mínus 12 SQ-HDM, 95 % interval spoľahlivosti.

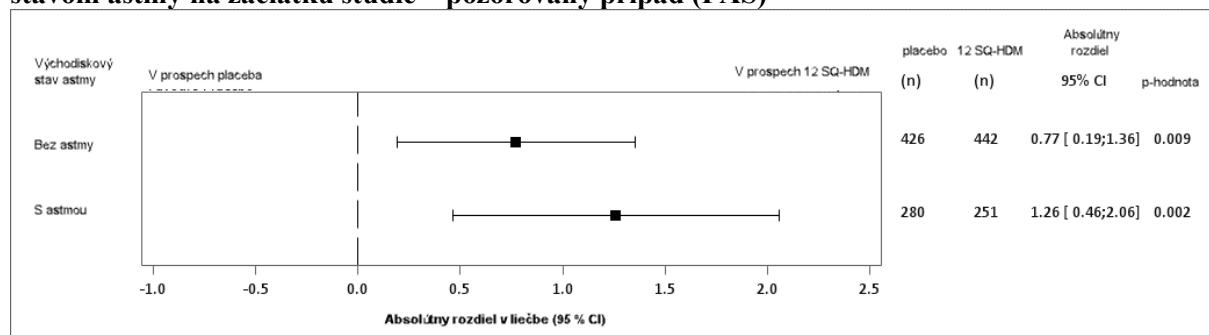
^c Relatívny rozdiel voči placebo: placebo mínus 12 SQ-HDM rozdelené podľa placeba.

^d Miera pravdepodobnosti pre exacerbáciu rinitídy, dni s miernou rinitídou a dni bez príznakov rinitídy: 12 SQ-HDM oproti placebo. Dni exacerbácie rinitídy (dni s rinitídou, denné skóre príznakov 6 alebo 5 a súčasne

- s jedným individuálnym príznakom ohodnoteným skóre 3 (príznaky, ktoré je ťažké tolerovať; spôsobujú interferenciu s aktivitami každodenného života a/alebo spánku))
- e Odhad citlivosti štúdie: pre jedincov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu nedostatku účinnosti alebo nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou, boli chýbajúce koncové body vložené z placebo skupiny. Pri prerušení liečby z iných dôvodov boli chýbajúce koncové body imputované z ich vlastnej liečebnej skupiny.
- f Pre odhad citlivosti 1, N zahŕňa subjekty s pripočítanými pozorovaniami.

Analýza podskupiny primárneho cieľového ukazovateľa (TCRS) podľa stavu astmy na začiatku štúdie ukázala absolútny rozdiel v upravených priemerných hodnotách 1,26 (95 % interval spoľahlivosti [0,46; 2,06]) u detí so súbežnou astmou a 0,77 (95 % interval spoľahlivosti [0,19; 1,36]) u detí bez súbežnej astmy. Súhrnná analýza TCRS v 5 štúdiách fázy III u pacientov s alergickou rinitídou HDM liečených 12 SQ-HDM alebo placebom ukázala absolútny rozdiel v upravených priemeroch 1,27 (95 % interval spoľahlivosti [0,82; 1,72]) u pacientov so súbežnou astmou (N = 1,450) a 0,81 (95 % interval spoľahlivosti [0,49; 1,13]) u pacientov bez súbežnej astmy (N = 2,595).

Štúdia MATIC: plošný graf zobrazujúci rozdiel priemerného denného TCRS v podskupinách so stavom astmy na začiatku štúdie – pozorovaný prípad (FAS)



CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), FAS = celý analyzovaný súbor (full analysis set), n = počet jedincov s údajmi dostupnými pre analýzu, TCRS = celkové kombinované skóre rinitídy (total combined rhinitis score)

Vopred špecifikované analýzy cieľových ukazovateľov súvisiacich s astmou hodnotili skóre denných symptómov, užívanie SABA, dni bez SABA a nočné prebúdzenie vyžadujúce použitie SABA. Výsledky preukázali numerické rozdiely konzistentne v prospech 12 SQ-HDM oproti placebo, pre všetky 4 parametre. Rozdiely boli štatisticky významné pre skóre denných symptómov astmy ($p = 0,0259$) a nočné prebúdzenie vyžadujúce použitie SABA ($p = 0,0279$).

Deti vo veku 5 – 17 rokov

Štúdia MAPIT (MT-11)

Primárnym cieľom štúdie bolo preukázať účinnosť ACARIZAXu 12 SQ-HDM oproti placebo u detí a dospievajúcich (5 – 17 rokov) s alergickou astmou vyvolanou roztočmi domáceho prachu na klinicky významné exacerbácie astmy po najmenej 4 mesiacoch liečby. ACARIZAX® 12 SQ-HDM bol podávaný ako doplnková liečba k základnej liečbe astmy (nízke dávky ICS plus dlhodobé účinkujúce β_2 -agonisty [LABA] alebo vysoké/stredné dávky ICS s LABA alebo bez LABA). Populácia pacientov zahrnutých do štúdie mala tiež v klinickej anamnéze alergickú rinitídu vyvolanú roztočmi domáceho prachu s rôznou závažnosťou (celkové východiskové kombinované skóre rinitídy (TCRS) > 0; východiskový priemer TCRS 9,0). MT-11 nebola navrhnutá s cieľom hodnotiť klinický účinok pri alergickej rinitíde. Výsledky koncových ukazovateľov rinitídy TCRS, rinitídy DSS a rinitídy DMS sú uvedené v tabuľke nižšie.

Výsledky štúdie MAPIT	12 SQ-HDM		Placebo		Účinnosť liečby		
Vopred definované sekundárne cieľové ukazovatele ^a	N	Skóre	N	Skóre	Absolútny rozdiel ^b	Relatívny rozdiel ^c	p-hodnota ^d
Celkové kombinované skóre rinitídy							
FAS ^e (upravená priemerná hodnota)	253	2,16	259	2,46	0,30 [-0,22; 0,81]	12,1 %	0,2597
Skóre príznakov rinitídy							
FAS (upravená priemerná hodnota)	253	0,55	259	0,67	0,12 [-0,04; 0,28]	18,2 %	0,1349
Skóre liečby rinitídy							
FAS (upravená priemerná hodnota)	253	1,27	259	1,40	0,12 [-0,24; 0,48]	8,8 %	0,5071

FAS: celý analyzovaný súbor. N:počet jedincov s údajmi dostupnými pre analýzu

^aCieľové koncové ukazovatele rinitídy

^bAbsolútny rozdiel: placebo mínus 12 SQ-HDM, 95 % interval spoľahlivosti.

^cRelatívny rozdiel oproti placebo: placebo mínus 12 SQ-HDM vydelený placebom.

^dp-hodnoty neboli upravené pre multiplicitu. Preto je potrebné považovať analýzy za prieskumné.

^eVšetky dostupné údaje boli použité v plnom rozsahu, t.j. jedinci, ktorí poskytli údaje počas obdobia hodnotenia účinnosti.

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 štúdiách (P001 a TO-203-3-2). V týchto štúdiách bol zastúpený určitý podiel dospievajúcich jedincov.

- Štúdia P001 zahŕňala 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).

- Štúdia TO-203-3-2 zahŕňala 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 štúdie 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		
Primárny parameter: TCRS	N	Skóre	N	Skóre	Absolútny rozdiel	Relatívny rozdiel ^d	p-hodnota
P001							
FAS (upravený priemer)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1; 2,3]	25 %	<0,05
FAS (medián)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1; 2,0]	22 %	0,024
TO-203-3-2							
FAS (upravený priemer)	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1; 1,9]	20 %	0,037
FAS (medián)	99	4,2	92	5,2	1,0	19 %	-

TCRS: celkové kombinované skóre rinitídy

^a: ANCOVA^b: Hodgesov-Lehmannov odhad s 95 % intervalmi spoľahlivosti (primárna analýza v štúdiu P001)^c: Lineárny model zmiešaných účinkov (primárna analýza v štúdiu TO-203-3-2)^d: Relatívny rozdiel oproti placebo: placebo mínus 12 SQ-HDM vydelené placebom**Alergická astma:**Deti vo veku 5 – 17 rokov

Štúdia MAPIT (MT-11) zahŕňala 533 detí a dospievajúcich (5 – 17 rokov) s roztočovou alergickou astmou. Jedinci mali v anamnéze nedávne exacerbácie astmy počas liečby liekmi na kontrolu astmy (nízke dávky ICS plus LABA (long-acting β agonist) alebo stredné/vysoké dávky ICS s LABA alebo bez LABA). Jedinci boli randomizovaní do dennej liečby s 12 SQ-HDM alebo placebom, trvajúcej približne 24 – 30 mesiacov, ako doplnková liečba astmy. Primárnym koncovým ukazovateľom bola ročná miera klinicky významných exacerbácií astmy vypočítaná ako počet exacerbácií za rok na osobu počas obdobia hodnotenia účinnosti.

Upravený pomer frekvencie (12 SQ-HDM vydelený placebom) bol v prospech 12 SQ-HDM, ale medzi liečebnými skupinami nebol žiadny štatisticky významný rozdiel v účinku liečby (pomer frekvencie = 0,89; 95 % CI [0,60; 1,31], p = 0,54).

U jedincov zaradených do štúdie MAPIT (MT-11) bola miera exacerbácie astmy vo všeobecnosti nízka v obidvoch liečebných skupinách počas štúdie a znížila sa počas pandémie COVID-19 približne o 67 %, v porovnaní s úrovňou pred pandemiou COVID-19. Pravdepodobne kvôli nízkej miere exacerbácií astmy v obidvoch skupinách, nebolo možné zistiť žiaden štatisticky významný rozdiel (pre informácie o pediatrickom použití pozri časť 4.2).

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).

Európska agentúra pre lieky potvrdila súlad s pediatrickým výskumným plánom.

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 štúdie 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 myši 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 sublingválnych lyofilizátov.

Na trh nemusia 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

01/2025