

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACARIZAX, 12 SQ-HDM, liofilizat podjęzykowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, zawierający 12 SQ-HDM* w liofilizacie podjęzykowym.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

*[SQ-HDM jest jednostką produktu leczniczego ACARIZAX. SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości głównego alergenu oraz złożoności wyciągu alergenowego. HDM jest skrótem od ang. House Dust Mite – co oznacza roztocze kurzu domowego.]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat podjęzykowy

Biały lub prawie biały, okrągły, wytłoczony liofilizat podjęzykowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ACARIZAX jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy ACARIZAX jest wskazany do stosowania u dzieci (w wieku od 5 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dla dzieci i osób dorosłych (w wieku od 5 do 65 lat) to jeden liofilizat podjęzykowy (12 SQ-HDM) na dobę.

Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego ACARIZAX obejmują 18 miesięcy leczenia dorosłych osób; brak danych dotyczących okresu leczenia wynoszącego 3 lata (patrz punkt 5.1). Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia produktem leczniczym ACARIZAX nie następuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia.

Dzieci i młodzież

Alergiczny nieżyt nosa: Dawkowanie u dzieci (w wieku od 5 do 17 lat) jest takie samo, jak u dorosłych. Brak doświadczeń klinicznych ze stosowaniem produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u dzieci w wieku poniżej 5 lat. ACARIZAX nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Aktualnie dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci są podane w punktach 4.8 i 5.1.

Astma oskrzelowa wywołana alergią: Nie ustalono skuteczności produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu astmy oskrzelowej wywołanej alergią u dzieci w wieku poniżej 18 lat. ACARIZAX nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu astmy oskrzelowej wywołanej alergią u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane są podane w punktach 4.8 i 5.1.

Osoby w podeszłym wieku

Brak doświadczeń klinicznych ze stosowaniem produktu leczniczego ACARIZAX u dorosłych w wieku powyżej 65 lat. ACARIZAX nie jest przeznaczony do stosowania u dorosłych w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym ACARIZAX powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych.

Pierwszą dawkę liofilizatu podjęzykowego należy przyjąć pod nadzorem medycznym, a pacjenta należy obserwować przez co najmniej pół godziny w celu omówienia i ewentualnego leczenia jakichkolwiek natychmiastowych działań niepożądanych.

Produkt leczniczy ACARIZAX jest liofilizatem podjęzykowym. Liofilizat należy wyjąć z blistra suchymi palcami natychmiast po otwarciu blistra, a następnie umieścić pod językiem, gdzie ulegnie rozpuszczeniu. Należy przez około 1 minutę unikać połykania. Przez kolejne 5 minut nie należy spożywać pokarmów i napojów.

Jeśli leczenie produktem leczniczym ACARIZAX zostanie przerwane na okres nie dłuższy niż 7 dni, pacjent może je samodzielnie ponownie rozpocząć. Jeśli leczenie zostanie przerwane na okres dłuższy niż 7 dni, zaleca się, aby pacjent skontaktował się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci, u których na początku leczenia FEV₁ wynosi poniżej 70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym).

Pacjenci, u których w okresie ostatnich 3 miesięcy wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy.

W przypadku pacjentów z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych, leczenie produktem leczniczym ACARIZAX należy odłożyć do czasu ustąpienia infekcji.

Pacjenci z czynną lub źle kontrolowaną chorobą autoimmunologiczną, defektami immunologicznymi, niedoborami odporności, immunosupresją lub z nowotworami złośliwymi, wpływającymi na przebieg choroby zasadniczej.

Pacjenci z ostrymi ciężkimi stanami zapalnymi jamy ustnej lub ranami jamy ustnej (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Astma

Astma jest znanym czynnikiem ryzyka powstawania ciężkich, systemowych reakcji alergicznych.

Należy poinformować pacjentów, że ACARIZAX nie jest przeznaczony do leczenia nagłych zaostrzeń astmy i w takich przypadkach należy stosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela. Jeśli pacjent uważa, że krótko działające leki rozszerzające oskrzela są nieskuteczne lub musi przyjmować więcej inhalacji niż zazwyczaj, powinni zwrócić się do lekarza po poradę.

Należy poinformować pacjentów, że powinni natychmiast zwrócić się o pomoc do lekarza, jeśli wystąpi nagłe pogorszenie astmy.

ACARIZAX powinien być stosowany początkowo jako leczenie pomocnicze i nie powinien zastępować stosowanego wcześniej leczenia astmy. Nagłe przerwanie leków kontrolujących astmę po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego ACARIZAX nie jest zalecane. Zmniejszenie dawek leków kontrolujących astmę powinno być stopniowe i pod kontrolą lekarza, oraz zgodne z obowiązującymi wytycznymi leczenia astmy.

Ciężkie systemowe reakcje alergiczne

W przypadku wystąpienia ciężkich systemowych reakcji alergicznych, ciężkiego zaostrzenia astmy, obrzęku naczynioruchowego, trudności w połykaniu, trudności w oddychaniu, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego krwi lub uczucia pełności w gardle należy przerwać leczenie i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Początkowe objawy reakcji systemowej mogą obejmować nagłe zaczerwienienie, świąd, uczucie gorąca, ogólny dyskomfort i pobudzenie lub lęk.

Jednym ze sposobów leczenia ciężkich systemowych reakcji alergicznych jest podanie adrenaliny. Działanie adrenaliny może być nasilone u pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, inhibitorami monoaminoooksydazy (MAOI) i (lub) inhibitorami katecho-O-metylotransferazy (COMT), co może prowadzić do zgonu. Działanie adrenaliny może być zmniejszone u pacjentów leczonych beta-blokerami.

Zwiększone ryzyko systemowych reakcji alergicznych może występować u pacjentów z chorobami serca. Doświadczenia kliniczne dotyczące leczenia produktem leczniczym ACARIZAX pacjentów z chorobami serca są ograniczone.

Należy to wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia immunoterapią alergenową.

Należy dokładnie rozważyć rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego ACARIZAX u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła systemowa reakcja alergiczna po podaniu podskórnym immunoterapii alergenami roztoczy kurzu domowego. Powinny być również dostępne odpowiednie środki umożliwiające leczenie reakcji. Jest to oparte o doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu odpowiadającego produktu w postaci tabletki podjęzykowej stosowanej w immunoterapii alergenami pyłków traw, które wskazują, że istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej reakcji alergicznej u pacjentów,

u których wcześniej wystąpiła systemowa reakcja alergiczna po podaniu podskórnym immunoterapii alergenami pyłków traw.

Zapalenie jamy ustnej

U pacjentów z ciężkim zapaleniem jamy ustnej (liszaj płaski, owrzodzenie jamy ustnej lub grzybica), ranami w jamie ustnej lub po zabiegach chirurgicznych w jamie ustnej, w tym także ekstrakcji zęba lub wypadnięcia zęba, rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym ACARIZAX należy odłożyć a istniejące leczenie okresowo przerwać, by umożliwić tkankom jamy ustnej zagojenie się.

Miejscowe reakcje alergiczne

Pacjenci leczeni produktem leczniczym ACARIZAX narażeni są na alergen, który wywołuje objawy alergiczne. W związku z tym, podczas leczenia należy się spodziewać miejscowych reakcji alergicznych. Te reakcje są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane; niemniej jednak mogą wystąpić cięższe reakcje dotyczące jamy ustnej i gardła. Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią wyraźne miejscowe działania niepożądane, należy rozważyć podanie leków przeciwalergicznych (np. przeciwhistaminowych).

Eozynofilowe zapalenie przełyku

Obserwowano przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku, związane z leczeniem produktem leczniczym ACARIZAX. U pacjentów z ciężkimi lub utrzymującymi się objawami ze strony przewodu pokarmowego, takimi, jak zaburzenia połykania lub niestrawność, należy przerwać leczenie produktem leczniczym ACARIZAX i zwrócić się do lekarza o przeprowadzenie oceny medycznej.

Choroby autoimmunologiczne w okresie remisji

Dane dotyczące immunoterapii alergicznej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi w okresie remisji są ograniczone. W związku z powyższym, u tych pacjentów ACARIZAX należy przepisywać z ostrożnością.

Alergia pokarmowa

ACARIZAX może zawierać śladowe ilości białka rybiego. Dostępne dane nie wskazują na wzrost ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych u pacjentów z alergią na ryby.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji u ludzi i nie zidentyfikowano potencjalnych interakcji lekowych z jakiegokolwiek źródła. Leczenie skojarzone z objawowymi lekami przeciwalergicznymi może zwiększać poziom tolerancji na immunoterapię u pacjenta. Należy to wziąć pod uwagę podczas przerywania leczenia takimi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego ACARIZAX u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały podwyższonego ryzyka dla płodu. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym ACARIZAX podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę w okresie leczenia, może ono być kontynuowane po ocenie stanu ogólnego (w tym czynności

pluc) pacjentki, a także reakcji na wcześniejsze podawanie produktu leczniczego ACARIZAX. U pacjentek z występującą wcześniej astmą zaleca się ścisły nadzór podczas ciąży.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego ACARIZAX podczas laktacji.

Nie przewiduje się wpływu na niemowlę karmione piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu stosowania produktu leczniczego ACARIZAX na płodność. Podczas badań toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek u myszy nie zaobserwowano działania na narządy rozrodcze u żadnej z płci.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ACARIZAX nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Po podaniu produktu leczniczego ACARIZAX należy się przede wszystkim spodziewać łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w ciągu kilku pierwszych dni i ponownie, w trakcie kontynuacji leczenia (1-3 miesiące) (patrz punkt 4.4). W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich początku w ciągu 5 minut po każdym zażyciu produktu leczniczego ACARIZAX oraz ich ustąpienia w ciągu minut do godzin. Mogą wystąpić cięższe reakcje alergiczne dotyczące jamy ustnej i gardła (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano pojedyncze przypadki nagłego, ciężkiego pogorszenia objawów astmy. U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym ACARIZAX (patrz punkt 4.3).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano leczenie produktem leczniczym ACARIZAX dorosłych pacjentów i młodzieży (ponad 2100 pacjentów leczonych produktem leczniczym ACARIZAX) z alergicznym nieżytem nosa i (lub) astmą alergiczną, wywołanymi przez alergen kurzu domowego oraz działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli.

Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstotliwości występowania wg MedDRA: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosowej gardła
	Często	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok

	<i>Niezbyt często</i>	Zapalenie krtani
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często</i>	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i>	Zaburzenia smaku
	<i>Niezbyt często</i>	Zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	<i>Często</i>	Świąd oczu
	<i>Niezbyt często</i>	Alergiczne zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Bardzo często</i>	Świąd uszu
	<i>Niezbyt często</i>	Uczucie dyskomfortu w uszach
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i>	Kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Bardzo często</i>	Podrażnienie gardła
	<i>Często</i>	Astma, kaszel*, dysfonia, duszność, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła
	<i>Niezbyt często</i>	Przekrwienie błony śluzowej nosa, uczucie dyskomfortu w nosie, obrzęk błony śluzowej nosa, rumień gardła, wyciek wodnisty z nosa, kichanie, uczucie ucisku w gardle, przerost migdałków
	<i>Rzadko</i>	Obrzęk krtani, uczucie zatkanego nosa, obrzęk tchawicy
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często</i>	Obrzęk warg, obrzęk ust, świąd jamy ustnej
	<i>Często</i>	Ból brzucha, biegunka, zaburzenia połykania, niestrawność, refluks żołądkowo- przełykowy, przeczulica języka, zapalenie języka, świąd warg, owrzodzenia w jamie ustnej, ból w jamie ustnej, świąd języka, nudności, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, rumień śluzówki jamy ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka, wymioty
	<i>Niezbyt często</i>	Suchość w jamie ustnej, ból warg, owrzodzenie warg, podrażnienie przełyku, pęcherze na śluzówce jamy ustnej, powiększenie ślinianek, nadmierne wydzielanie śliny
	<i>Rzadko</i>	Eozynofilowe zapalenie przełyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często</i>	Świąd, pokrzywka
	<i>Niezbyt często</i>	Rumień
	<i>Rzadko</i>	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często</i>	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia
	<i>Niezbyt często</i>	Złe samopoczucie, odczucie ciała obcego

Opis wybranych działań niepożądanych

Jeżeli u pacjenta na skutek leczenia wystąpią wyraźne objawy niepożądane, należy rozważyć podanie leków przeciwalergicznych.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich systemowych reakcji alergicznych, w tym anafilaksji. Dlatego ważnym środkiem ostrożności jest podanie pierwszej dawki liofilizatu pod kontrolą lekarza (patrz punkt 4.2). Jednakże, ciężkie, uogólnione reakcje alergiczne wystąpiły także po podaniu kolejnych dawek.

W przypadku nagłego pogorszenia objawów astmy lub ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, obrzęku naczynioruchowego, trudności z połykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego krwi lub uczucia pełności w gardle należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego w wyniku niewydolności oddechowej,

które występowały krótko po podaniu produktu leczniczego ACARIZAX. W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub do czasu, aż lekarz nie zaleci inaczej.

* W badaniach klinicznych kaszel obserwowano z taką samą częstością występowania u pacjentów stosujących produkt leczniczy ACARIZAX, jak w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat

Częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych, zgłaszanych u młodzieży były podobne do występujących u dorosłych.

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci leczonych produktem leczniczym ACARIZAX był podobny do obserwowanego u dorosłych i młodzieży. Większość działań niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i występowała u dzieci z podobną częstością, jak u dorosłych i (lub) u młodzieży. Ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci z astmą był podobny jak u dzieci bez astmy. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ACARIZAX u dzieci opiera się przede wszystkim na danych pochodzących z międzynarodowych badań klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo (około 900 dzieci leczonych produktem leczniczym ACARIZAX), podczas których w ciągu pierwszych 28 dni leczenia zbierano aktywnie określone wcześniej miejscowe działania niepożądane.

Następujące działania niepożądane obserwowano z większą częstością w badaniach u dzieci, w porównaniu z badaniami u dorosłych i młodzieży:

Bardzo często ($\geq 1/10$) występował ból brzucha, biegunka, zaburzenia smaku, język, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, obrzęk gardła i obrzęk języka. Wszystkie te działania stanowiły wcześniej określone, oczekiwane działania niepożądane.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłaszano objawy alergicznego zapalenia spojówek.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i eozynofilowe zapalenie przełyku.

Dzieci w wieku <5 lat

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ACARIZAX u dzieci w wieku <5 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach I fazy pacjenci dorośli z alergią na roztocze kurzu domowego otrzymywali dawki do 32 SQ-HDM. Brak dostępnych danych dotyczących narażenia na dawki większe u dzieci (w wieku od 5 do 17 lat) niż zalecana dawka dobową 12 SQ-HDM.

W przypadku zażywania dawek dobowych większych niż zalecane może wzrastać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym ryzyko reakcji ogólnoustrojowych lub ciężkich reakcji miejscowych. W przypadku ciężkich reakcji, takich jak obrzęk naczynioruchowy, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu lub uczucie pełności w gardle, konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna. Reakcje takie powinny być objęte odpowiednim leczeniem objawowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wyciągi alergenowe, roztocza kurzu domowego;
kod ATC: V01AA03

Mechanizm działania

ACARIZAX jest immunoterapią alergenową. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen.

Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Wykazano, że leczenie produktem leczniczym ACARIZAX indukuje wzrost stężenia swoistych przeciwciał IgG₄ swoistych dla roztoczy kurzu domowego oraz indukuje odpowiedź przeciwciał ogólnoustrojowych, które mogą współzawodniczyć z IgE w przyłączaniu alergenów kurzu domowego. To działanie jest obserwowane już po 4 tygodniach leczenia.

W chorobie alergicznej układu oddechowego wywołanej roztoczą kurzu domowego ACARIZAX działa przyczynowo, a jego działanie kliniczne podczas leczenia wykazano zarówno w przypadku górnych i dolnych dróg oddechowych. Działanie ochronne produktu leczniczego ACARIZAX prowadzi do poprawy kontroli choroby i jakości życia, co wykazano poprzez łagodzenie objawów, zmniejszenie potrzeby stosowania innych leków oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby.

Skuteczność kliniczna u dorosłych

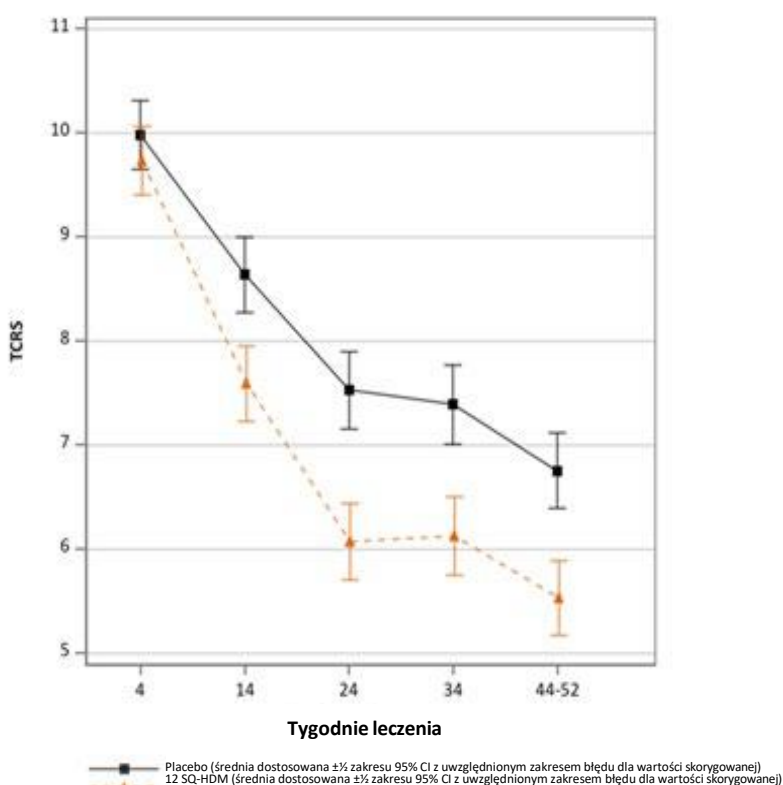
Skuteczność leczenia produktem leczniczym ACARIZAX 12 SQ-HDM w leczeniu choroby alergicznej układu oddechowego wywołanej roztoczą kurzu domowego badano w dwóch podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, gdzie punkty końcowe były różne, jak również różne były populacje pacjentów. Dwie trzecie osób włączonych do badania, poza uczuleniem na roztocze kurzu domowego było uczulonych na inne alergeny. Uczulenie wyłącznie na roztocze kurzu domowego lub roztocze kurzu domowego i jeden lub więcej innych alergenów nie miało wpływu na wyniki badania. Zaprezentowane są dodatkowe wyniki badania ekspozycji na alergen w warunkach komory pyłkowej oraz badania przeprowadzonego z zastosowaniem mniejszych dawek.

Alergiczny nieżyt nosa

Badanie MERIT (MT-06)

- W badaniu MERIT wzięło udział 992 dorosłych osób z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym. Uczestnicy byli randomizowani do leczenia trwającego około 1 rok i podawania raz na dobę 12 SQ-HMD, 6 SQ-HMD lub placebo. Uczestnicy mieli również wolny dostęp do standardowego leczenia alergicznego nieżytu nosa. Podczas całego badania, uczestnicy mieli kontrolne wizyty u specjalisty co 2 miesiące.

- Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia dobowej, całkowitej połączonej punktacji objawów alergicznego nieżytu nosa (TCRS, ang. *Total Combined Rhinitis Score*), która była oceniana przez 8 ostatnich tygodni leczenia.
 - TCRS było sumą ocen objawów alergicznego nieżytu nosa oraz przyjmowanego z tego powodu leczenia. Ocena objawów alergicznego nieżytu nosa obejmowała 4 objawy w ciągu doby (wyciek z nosa, zatkany nos, świąd nosa, kichanie) w skali od 0 do 3 (brak, łagodne, umiarkowane lub ciężkie objawy), tak więc zakres skali wynosił od 0 do 12 punktów. Punktacja leczenia z powodu alergicznego nieżytu nosa była sumą punktacji powiązaną z donosowym przyjmowaniem steroidów (2 punkty za jedno podanie donosowe, maksymalnie 4 podania na dobę) i doustnych leków przeciwhistaminowych (4 punkty za tabletkę, maksymalnie 1 tabletkę na dobę), co daje zakres od 0 do 12 punktów. Tak więc, całkowity zakres TCRS wynosił od 0 do 24.
- Dodatkowymi, zdefiniowanymi wcześniej drugorzędowymi punktami końcowymi były średnia dobowej, całkowitej połączonej punktacji objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek oraz kwestionariusz oceny jakości życia w przypadku nieżytu nosa i zapalenia spojówek (RQLQ, ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*).
- W celu dalszej oceny znaczenia klinicznego uzyskanych wyników, prowadzona była również analiza post-hoc dni z zaostrzeniem alergicznego nieżytu nosa.
 - Zaostrzenie alergicznego nieżytu nosa było zdefiniowane jako dni, w których objawy u uczestnika badania powróciły do stanu sprzed włączenia do badania: punktacja w skali oceny nieżytu nosa co najmniej 6 lub co najmniej 5 i jeden objaw oceniony jak ciężki.



TCRS = Całkowita łączona punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa

Badanie MERIT: Zmiany dobowej, całkowitej połączonej punktacji objawów alergicznego nieżytu nosa w czasie

TCRS(ang. *Total Combined Rhinitis Score*): Całkowita łączona punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa (objawy + leczenie).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia wartość dobowej TCRS) oceniana przez około 8 ostatnich tygodni leczenia (tygodnie ~44-52).

Wartości skorygowane średnich TCRS w czasie z uwzględnionym zakresem błędów dla wartości skorygowanej.

Obszary nie zachodzą na siebie, co wskazuje na różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami.

Wyniki badania MERIT	12 SQ-HDM		Placebo				
Pierwszorzędowy punkt końcowy	N	Punktacja	N	Punktacja	Bezwzględna różnica ^c	Względna różnica ^d	P
Całkowita połączona punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa							
FAS-MI ^a (średnia dostosowana)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (średnia dostosowana)	284	5,53	298	6,76	1.22 [0.49;1.96]	18%	0,001

Wyniki badania MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Wynik leczenia		
FAS ^b (mediana)	284	5,88	298	7,54	1,66	22%	-
Wstępnie zdefiniowane kluczowe drugorzędowe punkty końcowe	N	Punktacja	N	Punktacja	Bezwzględna różnica ^c	Względna różnica ^d	P
Punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa							
FAS ^b (średnia dostosowana)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16%	0,003
FAS ^b (mediana)	284	2,98	298	3,98	1,00	25%	-
Punktacja leczenia objawów alergicznego nieżytu nosa							
FAS ^b (średnia dostosowana)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21%	0,024
FAS ^b (mediana)	284	2,83	298	4,00	1,17	29%	-
Całkowita połączona punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek							
FAS ^b (średnia dostosowana)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13%	0,029
FAS ^b (mediana)	241	8,38	257	10,05	1,67	17%	-
Punktacja w Kwestionariuszu jakości życia, Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQIS)							
FAS ^b (średnia dostosowana)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12%	0,031
FAS ^b (mediana)	229	1,25	240	1,46	0,21	14%	-
Punkty końcowe Post-hoc	N	Odsetek	N	Odsetek	Iloraz szans ^f [95% CL]		P
Prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniem alergicznego nieżytu nosa							
FAS (szacunkowa) ^b	284	5,33%	298	11,14%	0,45 [0,28;0,72]		0,001
Prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniem alergicznego nieżytu nosa pomimo stosowania farmakoterapii							
FAS (szacunkowa) ^b	284	3,43%	298	6,50%	0,51 [0,32;0,81]		0,005

N: liczba uczestników w grupie leczonej, których dane były dostępne do analizy. CL: przedział ufności

^a FASS-MI – ang. *Full Analysis Set with Multiple Imputation*, analiza pełnych danych z wielokrotną imputacją.

Analiza traktuje uczestników, którzy przegrali udział w badaniu przed oceną skuteczności jak uczestników, którzy otrzymywali placebo. W przypadku analizy pierwszorzędowej (FAS-MI) tylko bezwzględna różnica była zdefiniowana wcześniej.

^b FAS: ang. *Full Analysis Set.*, analiza pełnych danych. Wykorzystano wszystkie dostępne dane, np. uczestników badania, którzy dostarczyli dane podczas okresu skuteczności.

^c Różnica bezwzględna: placebo minus 12 SQ-HDM, przedział ufności 95%.

^d Różnica względna wobec placebo: placebo minus 12 SQ-HDM, podzielone przez placebo.

^e Różnica pomiędzy 12 SQ-HDM i placebo wynikała przede wszystkim z trzech domen: problemów ze snem, problemów praktycznych oraz objawów nieżytu nosa.

^f Iloraz szans wystąpienia zaostrzenia nieżytu nosa: 12 SQ-HDM wobec placebo.

Dodatkowe dane – alergiczny nieżyt nosa

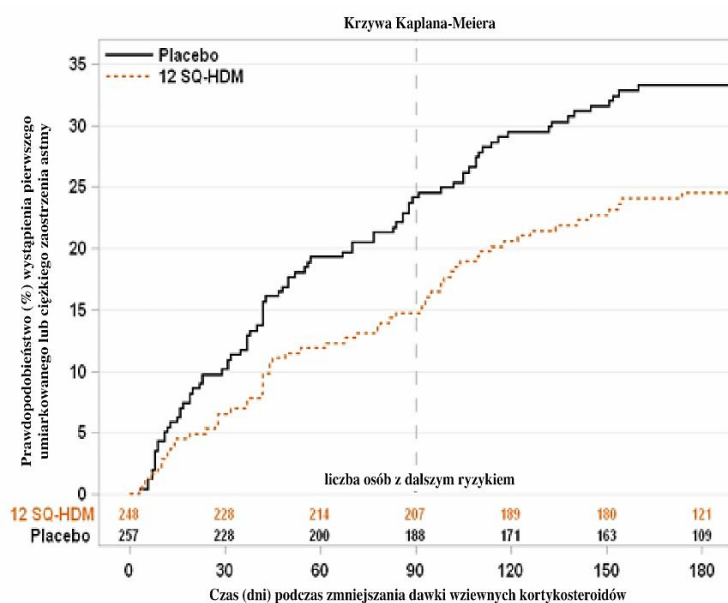
W komorze z ekspozycją na alergen przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepię, kontrolowane placebo badanie kliniczne II fazy z udziałem 124 dorosłych osób z alergicznym nieżytem nosa i uczuleniem na roztocze kurzu domowego. Przed ekspozycją na każdy alergen, uczestników wypłukiwano z leczenia przeciwalergicznego. Po 24 tygodniach w końcowej fazie ekspozycji na alergen, po podawaniu 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM lub placebo, średnia punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa wynosiła 7,45 [6,57; 8,33] w grupie placebo i 3,83 [2,94; 4,72] w grupie 12 SQ-HDM, co odpowiada bezwzględnej różnicy wynoszącej 3,62 i względnej różnicy wynoszącej 49% (przedział ufności 95% [35%; 60%], $p < 0,001$). Różnica pomiędzy 12 SQ-HDM i placebo była także istotna statystycznie w 16 tygodniu leczenia (średnia punktacja wynosiła 4,82 i 6,90, różnica 2,08 co odpowiada 30%, CI 95% [17%; 42%], $p < 0,001$) oraz w 8 tygodniu (średnia punktacja 5,34 i 6,71, różnica 1,37 co odpowiada 20%, 95% CI [7%; 33%], $p = 0,007$).

Astma alergiczna

Badanie MITRA (MT-04)

Do badania MITRA włączono 834 dorosłych osób z astmą alergiczną w przebiegu uczulenia na roztocze kurzu domowego, nie kontrolowaną wystarczająco poprzez stosowanie wziewnych kortykosteroidów (ICS, ang. *Inhaled Corticosteroids*) w dawce odpowiadającej 400-1200 µg budesonidu. Wszyscy uczestnicy otrzymali leczenie 12 SQ-HMD, 6 SQ-HMD lub placebo i krótko działającymi agonistami receptora beta przed zmniejszeniem dawki wziewnych kortykosteroidów (ICS) trwające 7-12 miesięcy. Przed randomizacją nie było fazy miareczkowania dawki w celu ustalenia najmniejszej dawki podtrzymującej wziewnych kortykosteroidów (ICS). Skuteczność oceniano czasem pierwszego umiarkowanego do ciężkiego zaostrzenia astmy w okresie stosowania wziewnych kortykosteroidów (ICS) w zmniejszonej dawce, a czas obserwacji wynosił co najmniej 6 miesięcy w okresie leczenia, które trwało 13-18 miesięcy.

- Definicja umiarkowanego zaostrzenia astmy była spełniona, jeśli u uczestnika badania wystąpiło jedno lub więcej z 4 kryteriów podanych poniżej i prowadziło to do zmiany leczenia:
 - Nocne wybudzenie się lub nasilenie objawów: nocne wybudzenie się (wybudzania) spowodowane astmą, wymagające zastosowania krótko działających agonistów receptora β_2 (SABA, ang. *Short Acting β_2 Agonist*) przez dwie kolejne noce lub zwiększenie o $\geq 0,75$ od wartości wyjściowej punktacji objawów w ciągu dnia przez 2 kolejne dni.
 - Zwiększenie stosowania krótko działających agonistów receptora β_2 (SABA): zwiększenie częstości stosowania krótko działających agonistów receptora β_2 (SABA) przez dwa kolejne dni (minimalnie zwiększenie: 4 inhalacje na dobę).
 - Pogorszenie czynności płuc: $\geq 20\%$ zmniejszenie PEF w stosunku do wartości wyjściowej przez 2 kolejne poranki/wieczory lub zmniejszenie o $\geq 20\%$ od wartości wyjściowej FEV1.
 - Wizyty u lekarza: wizyty w oddziale ratunkowym lub klinice prowadzącej badanie w celu leczenia astmy niewymagającego podania systemowych kortykosteroidów.
- Ciężkie zaostrzenie astmy było zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących kryteriów:
 - Potrzeba zastosowania systemowych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni,
 - Pobyt w oddziale ratunkowym wymagający podania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacja przez ≥ 12 godzin.



Badanie MITRA – przedstawienie pierwszorzędných danych skuteczności: w osi czasu przedstawiono ryzyko wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy podczas zmniejszania lub odstawiania wziewnych kortykosteroidów.

Na osi czasu wartość 0 reprezentuje czas w jakim zmniejszono wziewne kortykosteroidy o 50%. Po około 3 miesiącach, czyli po 90 dniach, u tych uczestników, u których nie występowało zaostrzenie, całkowicie odstawiano wziewne kortykosteroidy.

Wyniki badania MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Skuteczność 12 SQ-HDM wobec placebo		P
	N	n (%)	N	n (%)	Współczynnik ryzyka [95% CL]	Zmniejszenie ryzyka ^a	
Pierwszorzędowy punkt końcowy							
Jakiegokolwiek zaostrenie, umiarkowane lub ciężkie (FAS-MI) ^b	282	59 (21%)	277	83 (30%)	0,69 [0,50;0,96]	31%	0,027
Jakiegokolwiek zaostrenie, umiarkowane lub ciężkie (FAS) ^c	248	59 (24%)	257	83 (32%)	0,66 [0,47;0,93]	34%	0,017
Zdefiniowane wcześniej analizy składowych pierwszorzędowego punktu końcowego							
Przebudzenia nocne lub nasilenie objawów ^c	248	39 (16%)	257	57 (22%)	0,64 [0,42;0,96]	36%	0,031
Zwiększenie stosowania krótko działających agonistów receptora β ₂ (SABA) ^c	248	18 (7%)	257	32 (12%)	0,52 [0,29;0,94]	48%	0,029
Pogorszenie czynności płuc ^c	248	30 (12%)	257	45 (18%)	0,58 [0,36;0,93]	42%	0,022
Ciężkie zaostrenie ^c	248	10 (4%)	257	18 (7%)	0,49 [0,23;1,08]	51%	0,076

N: liczba uczestników w grupie leczonej, których dane były dostępne do analizy.

n (%): liczba i odsetek w grupie leczonej, którzy spełniali kryteria

CL: przedział ufności

^a Ocenione na podstawie współczynnika ryzyka.

^b FASS-MI – ang. *Full Analysis Set with Multiple Imputation*, analiza pełnych danych z wielokrotną imputacją.

Analiza traktuje uczestników, którzy przegrali udział w badaniu przed oceną skuteczności, jak uczestników, którzy otrzymywali placebo.

^c FAS: ang. *Full Analysis Set*, analiza pełnych danych. Wykorzystano wszystkie dostępne dane, np. uczestników badania, którzy dostarczyli dane podczas okresu skuteczności.

W celu oceny działania produktu leczniczego ACARIZAX jako terapii dodatkowej do wziewnych kortykosteroidów, przeprowadzono analizy *post-hoc* objawów astmy oraz stosowania leczenia objawowego przez co najmniej 4 tygodnie leczenia przed zmniejszeniem dawek doustnych kortykosteroidów. W analizie oceniano punktację objawów astmy podczas dnia i nocy, przebudzenia nocne oraz stosowanie krótko działających agonistów receptora β_2 (SABA). Wyniki analizy *post-hoc* wykazały numeryczne różnice spójnie podkreślające wyższość 12 SQ-HMD nad placebo dla wszystkich parametrów badanych podczas co najmniej 4 tygodni leczenia przed zmniejszeniem dawek doustnych kortykosteroidów. Istotne statystycznie różnice wystąpiły tylko w przypadku punktacji objawów astmy podczas dnia ($p=0,0450$) oraz szansy niewystąpienia nocnego wybudzenia ($p=0,0409$).

Dowody wspomagające – astma alergiczna

Do podwójnie zaślepionego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania II fazy włączono 604 uczestników w wieku ≥ 14 lat z astmą alergiczną spowodowaną uczuleniem na roztocze kurzu domowego, kontrolowaną podawaniem wziewnych kortykosteroidów (100-800 μg budezonidu) oraz dodatnim wywiadem klinicznym w kierunku alergicznego nieżyty nosa spowodowanego uczuleniem na roztocze kurzu domowego. Uczestnicy byli randomizowani do leczenia trwającego około 1 roku i otrzymywali 1, 3, 6 SQ-HDM lub placebo. W 4. tygodniu okresu końcowej oceny skuteczności, średnia zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej stosowania wziewnych kortykosteroidów wynosiła 207,6 μg budezonidu w grupie 6 SQ-HDM i 126,3 μg w grupie placebo, co odpowiada bezwzględnej różnicy 81 μg budezonidu na dobę (przedział ufności 95% [27; 136], $p=0,004$).

Względna średnia i mediana zmniejszenia stosowania wziewnych kortykosteroidów w stosunku do wartości wyjściowej wynosiły odpowiednio 42% i 50% w przypadku 6 SQ-HDM i 15% oraz 25% w przypadku placebo. W analizie *post-hoc* podgrupy (N=108) uczestników z gorzej kontrolowaną astmą, którzy stosowali wziewne kortykosteroidy ≥ 400 μ g budezonidu, średnia zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej stosowania wziewnych kortykosteroidów wynosiła 384,4 μ g budezonidu w grupie 6 SQ-HDM i 57,8 μ g w grupie placebo, co odpowiada bezwzględnej różnicy pomiędzy 6 SQ-HDM i placebo wynoszącej 327 μ g budezonidu na dobę (przedział ufności 95% CI [182; 471], $p < 0,0001$, analiza *post-hoc*).

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna u dzieci

Skuteczność leczenia produktem leczniczym ACARIZAX 12 SQ-HDM w leczeniu choroby alergicznej układu oddechowego spowodowanej kurzem domowym, badano w dwóch podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. Głównym celem badań była ocena skuteczności w leczeniu alergicznego nieżyty nosa w badaniu MT-12 oraz ocena skuteczności w leczeniu astmy oskrzelowej wywołanej alergią w badaniu MT-11.

Alergiczny nieżyt nosa:

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat

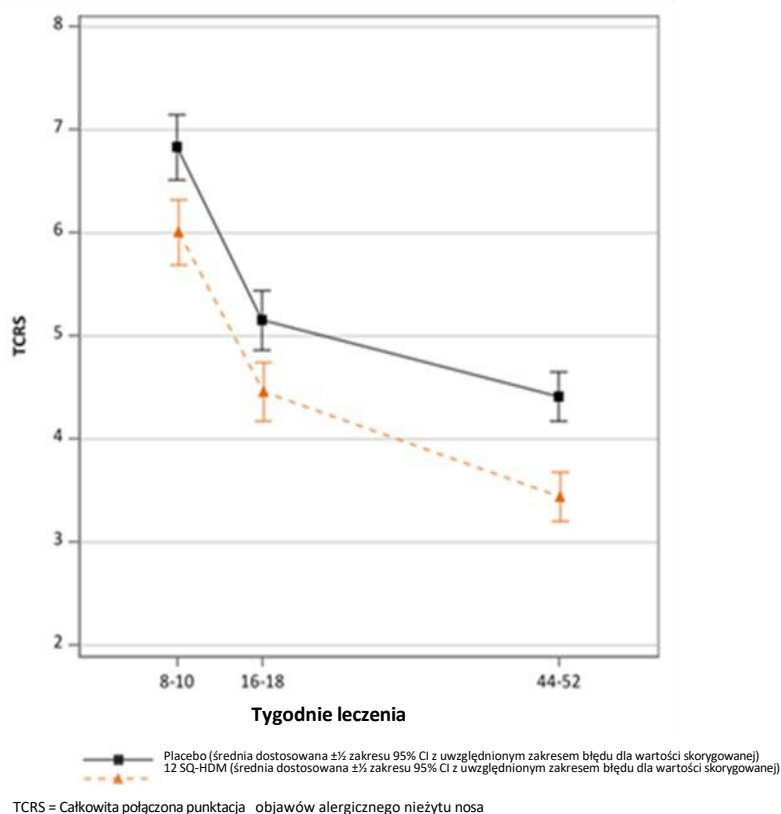
Badanie MATIC (MT-12)

Skuteczność leczenia produktem leczniczym ACARIZAX 12 SQ-HDM w leczeniu alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, badano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (badanie MATIC [MT-12]).

- W badaniu MATIC (MT-12) wzięło udział 1458 dzieci (w wieku od 5 do 11 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek spowodowanym kurzem domowym (średnia wyjściowa całkowita połączona punktacja objawów alergicznego nieżyty nosa (TCRS, ang. *Total Combined Rhinitis Score*) wynosiła 18,3. Około 40% populacji objętej badaniem zgłaszało współistniejącą astmę na początku badania. Uczestnicy byli randomizowani do leczenia trwającego około 1 rok i podawania raz na dobę 12 SQ-HDM lub placebo. Uczestnicy mieli również wolny dostęp do standardowego leczenia alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek.
- Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia dobowej, całkowitej połączonej punktacji objawów alergicznego nieżyty nosa (TCRS), która była oceniana przez 8 ostatnich tygodni leczenia.
 - Dobowa TCRS była sumą dobowych ocen objawów alergicznego nieżyty nosa (DSS, ang. *Daily Symptoms Score*) oraz przyjmowanego z tego powodu leczenia w ciągu doby (DMS, ang. *Daily Medication Score*). Ocena objawów alergicznego nieżyty nosa obejmowała 4 objawy w ciągu doby (wyciek z nosa, zatkany nos, świąd nosa, kichanie) w skali od 0 do 3 (brak, łagodne, umiarkowane lub ciężkie objawy), tak więc zakres skali wynosił od 0 do 12 punktów. Punktacja leczenia z powodu alergicznego nieżyty nosa była sumą punktacji powiązaną z donosowym przyjmowaniem steroidów (maksymalnie 8 podań na dobę) i doustnych leków przeciwhistaminowych (maksymalnie 4 tabletki na dobę), co daje zakres od 0 do 12 punktów. Tak więc, całkowity zakres punktacji w TCRS wynosił od 0 do 24.
- Po roku leczenia z zastosowaniem 12 SQ-HDM, bezwzględna różnica wyniosła 0,97 (przedział ufności 95% [0,50; 1,44]) a względna różnica 22% ($p < 0,0001$) w porównaniu z grupą placebo.

Skuteczność leczenia mogła być różna u poszczególnych pacjentów, w zależności od stopnia nasilenia objawów alergii.

- Początek działania klinicznego obserwowano po 8 tygodniach leczenia ($p=0,01$).



Badanie MATIC: Zmiany dobowej, całkowitej połączonej punktacji dziennych ocen objawów alergicznego nieżytu nosa w czasie

TCRS (ang. *Total Combined Rhinitis Score*): Całkowita połączona punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa (objawy + leczenie).

TCRS mierzono jako średnią z dwóch tygodni oceny, począwszy od tygodnia 8. i tygodnia 16.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia wartość dobowej TCRS oceniana przez 8 ostatnich tygodni leczenia (tygodnie ~44-52).

Wartości skorygowane średnich TCRS w czasie z uwzględnionym zakresem błędów dla wartości skorygowanej. Obszary nie zachodzą na siebie, co wskazuje na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

Wyniki badania MATIC	12 SQ-HDM		Placebo		Wynik leczenia		
Pierwszorzędowy punkt końcowy	N	Punktacja	N	Punktacja	Bezwzględna różnica ^b	Względna różnica ^c	Wartość p
Całkowita połączona punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa							
FAS ^a (średnia dostosowana)	693	3,44	706	4,41	0,97 [0,50; 1,44]	22,0%	<0,0001
Szacunkowa wrażliwości 1 ^e	727 ^f	3,45	731 ^f	4,42	0,97 [0,49 1,44]	21,9%	<0,0001
Wstępnie zdefiniowane kluczowe drugorzędowe punkty końcowe	N	Punktacja	N	Punktacja	Bezwzględna różnica ^b	Względna różnica ^c	Wartość p
Punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa							
FAS (średnia dostosowana)	693	1,5	706	1,92	0,43 [0,23; 0,62]	22,2%	<0,0001
Punktacja leczenia alergicznego nieżytu nosa							
FAS (średnia dostosowana)	693	1,44	706	1,94	0,49 [0,18; 0,80]	25,3%	0,0016
Całkowita połączona punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek							
FAS (średnia dostosowana)	693	4,01	706	5,16	1,15 [0,58; 1,71]	22,2	<0,0001
Wstępnie zdefiniowane drugorzędowe punkty końcowe	N	Punktacja	N	Punktacja	Bezwzględna różnica ^b	Względna różnica ^c	Wartość p
Punktacja w Kwestionariuszu jakości życia u dzieci, Paediatric Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (PRQLQ)							
FAS (średnia dostosowana)	695	0,84	690	1,01	0,17 [0,08; 0,25]	16,6%	<0,0001
Wstępnie zdefiniowane drugorzędowe punkty końcowe	N	Odsetek	N	Odsetek	Iloraz szans ^d [95% CL]		Wartość p
Dni z zaostrzeniem objawów nieżytu nosa							
FAS (średnia dostosowana)	693	0,025	706	0,044	0,56 [0,42; 0,74]		<0,0001
Dni z łagodnymi objawami nieżytu nosa							
FAS (średnia dostosowana)	693	0,318	706	0,209	1,77 [1,27; 2,47]		0,0008
Wstępnie zdefiniowane eksploracyjne punkty końcowe	N	Odsetek	N	Odsetek	Iloraz szans ^d [95% CL]		Wartość p
Dni bez objawów nieżytu nosa							
FAS (średnia dostosowana)	693	0,200	706	0,116	1,90 [1,37; 2,66]		0,0002

N: liczba uczestników w grupie badanej, których dane były dostępne do analizy. CL: przedział ufności

^a FAS: ang. *Full Analysis Set*, analiza pełnych danych. Wykorzystano wszystkie dostępne dane, np. uczestników badania, którzy dostarczyli danych podczas okresu oceny skuteczności.

^b Różnica bezwzględna: placebo minus 12 SQ-HDM, przedział ufności 95%.

^c Różnica względna wobec placebo: placebo minus 12 SQ-HDM, podzielone przez placebo.

^d Iloraz szans wystąpienia zaostrzenia objawów nieżytu nosa, dni z łagodnymi objawami nieżytu nosa i dni bez objawów nieżytu nosa: 12 SQ-HDM w porównaniu z placebo. Dni z zaostrzeniem objawów nieżytu nosa (dni podczas, których punktacja w skali oceny objawów nieżytu nosa DSS wynosiła 6 lub 5 i jeden objaw oceniono na 3 punkty [objaw trudny do tolerowania; utrudnia wykonywanie codziennych czynności i (lub) zaburza sen]).

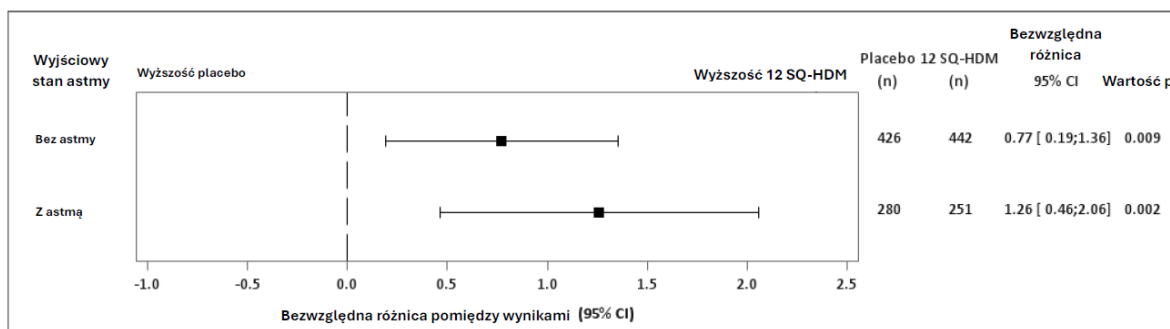
^e Zmienna oszacowania badanego produktu leczniczego: W przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych związanych z leczeniem, brakujące punkty końcowe przypisywano do grupy placebo. W przypadku przerwania leczenia z innych powodów, brakujące punkty końcowe przypisywano do danej grupy leczonej.

^f W przypadku szacunkowej wrażliwości 1, N obejmuje pacjentów z przypisanymi obserwacjami.

Analiza podgrup dla pierwszorzędowego punktu końcowego (TCRS) według stanu astmy na początku badania wykazała dostosowaną różnicę bezwzględną wynoszącą 1,26 (95% przedział ufności [0,46; 2,06]) u dzieci ze współistniejącą astmą i 0,77 (95% przedział ufności [0,19; 1,36]) u dzieci bez

współistniejącej astmy. Zbiorcza analiza TCRS w 5 badaniach fazy III u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, leczonych 12 SQ-HDM lub placebo, wykazała średnią dostosowaną różnicę bezwzględną wynoszącą 1,27 (95% przedział ufności [0,82; 1,72]) u pacjentów ze współistniejącą astmą (N=1450) i 0,81 (95% przedział ufności [0,49; 1,13]) u pacjentów bez współistniejącej astmy (N=2595).

Badanie MATIC: wykres „Forest plot” różnicy w leczeniu średniej dobowej wartości TCRS w podgrupach z astmą na początku badania –obserwowany przypadek (FAS)



CI = przedział ufności, FAS, ang. *Full Analysis Set* = analiza pełnych danych, n = liczba uczestników w grupie leczonej, których dane były dostępne do analizy, TCRS = całkowita połączona punktacja objawów alergicznego nieżyty nosa.

Zdefiniowane wcześniej analizy pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących astmy obejmowały ocenę punktacji objawów astmy podczas dnia, stosowanie SABA, dni wolne od stosowania SABA i nocne wybudzenia wymagające zastosowania SABA. Wyniki wykazały różnice liczbowe, konsekwentnie na korzyść 12 SQ-HDM w porównaniu z placebo, dla wszystkich 4 parametrów. Różnice były istotne statystycznie w zakresie punktacji objawów astmy podczas dnia ($p=0,0259$) oraz nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA ($p=0,0279$).

Dzieci w wieku od 5 do 17 lat

Badanie MAPIT (MT-11)

Głównym celem było wykazanie skuteczności produktu leczniczego ACARIZAX 12 SQ-HDM, w porównaniu z placebo, u dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) z astmą alergiczną spowodowaną roztoczymi kurzu domowego na podstawie klinicznie istotnych zaostrzeń astmy po co najmniej 4 miesiącach leczenia. Produkt leczniczy ACARIZAX 12 SQ-HDM podawano jako leczenie wspomagające do leczenia podstawowego astmy (mała dawka wziewnego kortykosteroidu (ang. *Inhaled Corticosteroids*, ICS) plus długo działający agonista receptora β_2 [LABA, ang. *Long-Acting β_2 Agonist*] lub duża/średnia dawka ICS z LABA lub bez). U uczestników badania w wywiadzie klinicznym występował również alergiczny nieżyt nosa, wywołany roztoczymi kurzu domowego o dowolnym nasileniu (punktacja całkowita w łącznej skali oceny alergicznego nieżyty nosa (TCRS) >0 na początku badania; średnia wyjściowa TCRS 9,0). Badanie MT-11 nie zostało zaprojektowane w celu oceny działania klinicznego w przypadku alergicznego nieżyty nosa.

Wyniki analiz punktów końcowych dla TCRS nieżyty nosa, DSS nieżyty nosa i DMS nieżyty nosa przedstawiono w poniższej tabeli.

Wynik badania MAPIT	12 SQ-HDM		Placebo		Wynik leczenia		
Wstępnie zdefiniowane drugorzędowe punkty końcowe ^a	N	Punktacja	N	Punktacja	Bezwzględna różnica ^b	Względna różnica ^c	Wartość p ^d
Całkowita połączona punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa							
FAS ^e (średnia dostosowana)	253	2,16	259	2,46	0,30 [-0,22; 0,81]	12,1%	0,2597
Punktacja objawów alergicznego nieżytu nosa							
FAS (średnia dostosowana)	253	0,55	259	0,67	0,12 [-0,04; 0,28]	18,2%	0,1349
Punktacja leczenia alergicznego nieżytu nosa							
FAS (średnia dostosowana)	253	1,27	259	1,40	0,12 [-0,24; 0,48]	8,8%	0,5071

FAS: ang. *Full Analysis Set.*, analiza pełnych danych. N: liczba uczestników w grupie leczonej, których dane były dostępne do analizy.

^a Punkty końcowe dotyczące objawów nieżytu nosa.

^b Różnica bezwzględna: placebo minus 12 SQ-HDM, przedział ufności 95%.

^c Różnica względna wobec placebo: placebo minus 12 SQ-HDM, podzielone przez placebo.

^d Wartości p nie zostały dostosowane do najbliższej wielokrotności. Dlatego analizy należy uznać za eksploracyjne.

^e Wykorzystano wszystkie dostępne dane, np. uczestników badania, którzy dostarczyli danych podczas okresu oceny skuteczności.

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat

Skuteczność leczenia produktem leczniczym ACARIZAX 12 SQ-HDM w leczeniu alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym u młodzieży, badano w dwóch podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (P001 i TO-203-3-2). W tych badaniach część uczestników stanowiła młodzież.

- W badaniu P001 wzięło udział 189 osób z grupy młodzieży (z ogólnej liczby 1482 osób randomizowanych do badania) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym lub z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, z astmą lub bez astmy. Uczestnicy byli randomizowani do leczenia trwającego około 1 rok i podawania raz na dobę 12 SQ-HMD lub placebo. Uczestnicy mieli również wolny dostęp do standardowego leczenia alergicznego nieżytu nosa.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia dobowej, całkowitej połączonej punktacji objawów nieżytu nosa (TCRS, ang. *Total Combined Rhinitis Score*), która była oceniana przez 8 ostatnich tygodni leczenia.

Po roku leczenia z zastosowaniem 12 SQ-HDM, w grupie młodzieży stwierdzono bezwzględną różnicę wynoszącą 1,0 (przedział ufności 95% [0,1; 2,0]) i względną różnicę 22% (p = 0,024), w porównaniu z grupą placebo.

- W badaniu TO-203-3-2 wzięło udział 278 osób z grupy młodzieży (z ogólnej liczby 851 osób randomizowanych do badania) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym. Uczestnicy byli randomizowani do leczenia trwającego około 1 rok i podawania raz na dobę 12 SQ-HMD, 6 SQ-HMD lub placebo. Uczestnicy mieli również wolny dostęp do standardowego leczenia alergicznego nieżytu nosa.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia dobowej, całkowitej połączonej punktacji objawów nieżyty nosa (TCRS, ang. *Total Combined Rhinitis Score*), która była oceniana przez 8 ostatnich tygodni leczenia.

Po zakończeniu trwającego 1 rok leczenia z zastosowaniem 12 SQ-HDM, w grupie młodzieży stwierdzono bezwzględna różnicę wynoszącą 1,0 (przedział ufności 95% [0,1; 1,9], $p=0,037$) i względną różnicę 20%, w porównaniu z grupą placebo.

Podgrupa młodzieży	12 SQ-HDM		Placebo		Wynik leczenia		
Pierwszorzędowny punkt końcowy: TCRS	N	Punktacja	N	Punktacja	Bezwzględna różnica	Względna różnica ^d	Wartość p
P001							
FAS (średnia dostosowana)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1;2,3]	25%	<0,05
FAS (mediana)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1;2,0]	22%	0,024
TO-203-3-2							
FAS (średnia dostosowana)	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1;1,9]	20%	0,037
FAS (mediana)	99	4,2	92	5,2	1,0	19%	-

TCRS: całkowita połączona punktacja objawów nieżyty nosa

^a: ANCOVA

^b: Oszacowanie Hodgesa-Lehmanna z przedziałem ufności 95% (podstawowe analizy w badaniu P001)

^c: Liniowy model mieszany (podstawowe analizy w badaniu TO-203-3-2)

^d: Różnica względna wobec placebo: placebo minus 12 SQ-HDM, podzielone przez placebo

Astma oskrzelowa wywołana alergią:

Dzieci w wieku od 5 do 17 lat

Do badania MAPIT (MT-11) włączono 533 dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) z astmą oskrzelową spowodowaną uczuleniem na roztocze kurzu domowego. U pacjentów w wywiadzie występowały niedawne zaostrzenia astmy podczas przyjmowania leków kontrolujących astmę (małe dawki wziewnych kortykosteroidów (ang. *Inhaled corticosteroids*, ICS) plus długo działający agonista receptora β_2 (LABA, ang. *Long Acting β_2 Agonist*) lub średnie lub duże dawki ICS, z LABA lub bez). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej codziennie, przez około 24-30 miesięcy, 12 SQ-HDM lub placebo, jako leczenie dodatkowe do stosowanych leków przeciwastmatycznych. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu roku, obliczony jako liczba zaostrzeń na pacjenta na rok w okresie oceny skuteczności.

Skorygowany współczynnik częstości (12 SQ-HDM podzielony przez placebo) wykazał wyższość leczenia 12 SQ-HDM, ale nie było statystycznie istotnej różnicy w efekcie leczenia pomiędzy grupami objętymi leczeniem (współczynnik częstości = 0,89, 95% CI [0,60; 1,31], $p=0,54$).

Ogólnie, u osób włączonych do badania MAPIT (MT-11) częstość występowania zaostrzeń astmy w trakcie trwania badania była mała w obu grupach leczenia i zmniejszyła się o około 67% podczas pandemii COVID-19, w porównaniu z częstością występowania przed pandemią COVID-19. Ze względu na małą częstość występowania zaostrzeń astmy w obu grupach, nie było możliwości określenia statystycznie istotnej różnicy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ACARIZAX u dzieci w wieku poniżej 5 lat z alergią oddechową na roztocze kurzu domowego (leczenie alergicznego nieżyty nosa, leczenie astmy).

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy ACARIZAX nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.2). Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leczenia u osób w podeszłym wieku >65 lat.

Długoterminowe leczenie

Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia zalecają 3 letni czas leczenia w celu osiągnięcia modyfikacji choroby. W przypadku produktu leczniczego ACARIZAX dostępne są dane obejmujące okres 18 miesięcy z badania MITRA. Nie ustalono skuteczności podczas leczenia długoterminowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących profilu farmakokinetycznego oraz metabolizmu produktu leczniczego ACARIZAX. Działanie immunoterapii alergicznej odbywa się w mechanizmach immunologicznych i dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych są ograniczone.

Substancjami czynnymi są wyciągi alergenowe składające się głównie z białek. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku produktów leczniczych stosowanych podjęzykowo w immunoterapii alergicznej nie występuje wchłanianie pasywne alergenu przez śluzówkę jamy ustnej. Istnieją dowody, że alergen jest wychwytywany ze śluzówki jamy ustnej przez komórki dendrytyczne, w szczególności przez komórki Langerhansa. Alergen, który nie podlega wchłanianiu w taki sposób jest hydrolizowany do aminokwasów i małych polipeptydów w świetle przewodu pokarmowego. Brak dowodów na to, że alergeny zawarte w produkcie leczniczym ACARIZAX są wchłaniane w jakimkolwiek znaczącym stopniu do układu naczyniowego po podaniu podjęzykowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna (pochodząca z ryb)
Mannitol
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium w tekturowym pudełku. Każdy blister zawiera 10 liofilizatów podjęzykowych.

Wielkości opakowań: 10, 30, 90.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22945

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 stycznia 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 grudnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.12.2024