

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ACARIZAX 12 SQ-HDM sublingvalni liofilizat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Standardiziran ekstrakt alergena grinja kućne prašine *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM* po sublingvalnom liofilizatu.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

*[SQ-HDM je dozna jedinica za ACARIZAX. SQ (engl. *standardized quality*) je metoda standardizacije biološke potentnosti, sadržaja glavnog alergena i složenosti ekstrakta alergena. HDM je skraćenica za grinju kućne prašine (engl. “*house dust mite*”).]

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalni liofilizat

Bijeli do gotovo bijeli, okrugli, smrzavanjem osušeni utisnuti sublingvalni liofilizat.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ACARIZAX je indiciran u odraslih bolesnika (18-65 godina) u kojih je na osnovu povijesti bolesti i pozitivnog ispitivanja osjetljivosti na grinju kućne prašine (ispitivanje ubodom u kožu i/ili određivanjem specifičnog IgE) dijagnosticirano najmanje jedno od sljedećih stanja:

- trajni, umjereni do teški alergijski rinitis uzrokovan grinjom kućne prašine unatoč primjeni lijekova za ublažavanje simptoma;
- alergijska astma uzrokovana grinjom kućne prašine neodgovarajuće kontrolirana inhalacijskim kortikosteroidima i povezana s blagim do teškim alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjom kućne prašine. Status bolesnika s astmom treba pažljivo procijeniti prije početka liječenja (vidjeti dio 4.3).

ACARIZAX je indiciran u adolescenata (12-17 godina) u kojih je na osnovu povijesti bolesti i pozitivnog ispitivanja osjetljivosti na grinje kućne prašine (ispitivanje ubodom u kožu i/ili određivanjem specifičnog IgE) diagnosticirana preosjetljivost sa trajnim umjerenim do teškim alergijskim rinitisom na grinje kućne prašine, unatoč primjeni lijekova za ublažavanje simptoma.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle i adolescente (12-17) godina je jedan sublingvalni liofilizat (12 SQ-HDM) na dan.

Početak kliničkog učinka treba očekivati 8-14 tjedana nakon uvođenja liječenja. Međunarodne smjernice za liječenje odnose se na razdoblje liječenja alergenskom imunoterapijom od 3 godine radi postizanja modifikacije bolesti. Podaci o djelotvornosti dostupni su za 18 mjeseci liječenja lijekom ACARIZAX u odraslih; nema podataka za 3 godine liječenja (vidjeti dio 5.1). Ako poboljšanje nije

postignuto tijekom prve godine liječenja lijekom ACARIZAX, nije indiciran nastavak liječenja ovim lijekom.

Pedijatrijska populacija

Alergijski rinitis: Doziranje je jednako u odraslih i adolescenata (12-17 godina). Kliničko iskustvo liječenja alergijskog rinitisa lijekom ACARIZAX u djece mlađe od 12 godina nije utvrđeno.

ACARIZAX nije namijenjen za liječenje djece mlađe od 12 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

Alergijska astma: Kliničko iskustvo liječenja alergijske astme lijekom ACARIZAX u djece mlađe od 18 godina nije utvrđeno. ACARIZAX nije namijenjen liječenju alergijske astme u djece mlađe od 18 godina.

Starije osobe

Kliničko iskustvo imunoterapije lijekom ACARIZAX u bolesnika >65 godina nije utvrđeno. ACARIZAX nije namijenjen za primjenu u osoba starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Liječenje lijekom ACARIZAX treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju alergijskih bolesti.

Prvi sublingvalni liofilizat treba uzeti pod liječničkim nadzorom i bolesnika treba pratiti najmanje pola sata kako bi se omogućio razgovor i, po potrebi, liječenje trenutnih/ranih nuspojava.

ACARIZAX je sublingvalni liofilizat. Nakon otvaranja jedinične doze blistera, sublingvalni liofilizat treba suhim prstima odmah izvaditi iz ležišta blistera i staviti ga pod jezik gdje će se raspasti. Gutanje treba izbjegavati otprilike 1 minutu. Hrana i piće se ne smiju uzimati sljedećih 5 minuta.

Ako se liječenje lijekom ACARIZAX prekine u razdoblju do 7 dana, bolesnik može nastaviti liječenje. Ako se liječenje prekida za duže od 7 dana, preporučuje se obratiti liječniku prije nastavka liječenja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s $FEV_1 < 70\%$ od predviđene vrijednosti (nakon odgovarajućeg farmakološkog liječenja) na početku liječenja.

Bolesnici s teškim pogoršanjem astme unutar zadnja 3 mjeseca.

U bolesnika s astmom koji imaju akutnu infekciju dišnog sustava, započinjanje liječenja lijekom ACARIZAX treba odgoditi do izlječenja infekcije.

Bolesnici s aktivnim ili slabo kontroliranim autoimunim bolestima, imunološkim anomalijama, imunodeficijencijama, imunosupresijom ili malignim novotvorinama od značaja za ovu bolest.

Bolesnici s akutnom teškom upalom usta ili ranama u ustima (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Astma

Astma je poznati faktor rizika za teške sistemske alergijske reakcije.

Bolesnike se treba upozoriti da ACARIZAX nije namijenjen liječenju akutnih egzacerbacija astme. U slučaju akutnog pogoršanja astme, potrebno je koristiti bronhodilatator kratkog djelovanja. Ako

bolesnici smatraju da je liječenje bronhodilatatorom kratkog djelovanja neučinkovito ili im treba više inhalacija nego inače, moraju potražiti liječničku pomoć.

Bolesnike s astmom mora se uputiti da odmah zatraže liječničku pomoć ako im se astma naglo pogorša.

ACARIZAX u početku treba koristiti kao dodatak liječenju, a ne kao zamjena za postojeće lijekove protiv astme. Ne preporučuje se nagli prekid uzimanja lijekova za kontrolu astme nakon početka uzimanja lijeka ACARIZAX. Smanjenje doza lijekova za kontrolu astme mora se provoditi postupno, pod liječničkim nadzorom prema smjernicama za liječenje astme.

Teške sustavne alergijske reakcije

Odmah treba prekinuti liječenje i obratiti se liječniku u slučaju teške sustavne alergijske reakcije, teškog pogoršanja astme, angioedema, otežanog gutanja, otežanog disanja, promjene glasa, hipotenzije ili osjećaja punine u grlu. Pojava sustavnih simptoma može uključivati navale crvenila, pruritus, osjećaj vrućine, opću nelagodu i agitaciju/anksioznost.

Jedna od mogućnosti liječenja teških sustavnih alergijskih reakcija je primjena adrenalina. Učinci adrenalina mogu se pojačati u bolesnika liječenih tricikličkim antidepressivima, inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) i/ili inhibitorima katehol-O-metiltransferaze (COMT) s mogućim fatalnim posljedicama. Učinci adrenalina mogu biti smanjeni u bolesnika liječenih beta-blokatorima.

Srčani bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku u slučaju teških sustavnih alergijskih reakcija. Nema dovoljno kliničkog iskustva u liječenju srčanih bolesnika lijekom ACARIZAX.

Ovo se mora uzeti u obzir prije započinjanja alergološke imunoterapije.

Uvođenje lijeka ACARIZAX treba pažljivo razmotriti u bolesnika koji su ranije imali sustavnu alergijsku reakciju na supkutanu specifičnu imunoterapiju alergenima iz grinja kućne prašine, a trebaju biti dostupne i odgovarajuće mjere za liječenje mogućih reakcija. To se temelji na iskustvu s odgovarajućim lijekom za imunoterapiju alergije na pelud trava u obliku sublingvalnih tableta u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, koje ukazuje da se rizik od teške alergijske reakcije može povećati u bolesnika koji su prethodno razvili sustavnu alergijsku reakciju na subkutanu imunoterapiju s peludima trava.

Upala u usnoj šupljini

U bolesnika s teškim upalama u području usne šupljine (npr. oralni lichen planus, čirevi ili sor), ranama u ustima ili nakon oralnog kirurškog zahvata, uključujući vađenje zuba, ili nakon gubitka zuba, početak liječenja lijekom ACARIZAX treba odgoditi, a već započeto liječenje treba privremeno prekinuti kako bi se omogućilo zacjeljivanje usne šupljine.

Lokalne alergijske reakcije

Pri liječenju lijekom ACARIZAX bolesnik je izložen alergenu koji uzrokuje simptome alergije. Stoga se tijekom liječenja mogu očekivati lokalne alergijske reakcije. Te su reakcije obično blage ili umjerene, no mogu se pojaviti i teže orofaringealne reakcije. Ako bolesnik pri liječenju razvije značajne lokalne nuspojave, treba razmotriti primjenu lijekova protiv alergije (npr. antihistaminika).

Eozinofilni ezofagitis

Prijavljeni su slučajevi eozinofilnog ezofagitisa povezani s liječenjem lijekom ACARIZAX. U bolesnika s teškim ili perzistirajućim gastroezofagealnim simptomima poput disfagije ili dispepsije, primjenu lijeka ACARIZAX treba prekinuti te se mora potražiti liječnička procjena.

Autoimune bolesti u remisiji

Nema dovoljno podataka o liječenju alergološkom imunoterapijom bolesnika s autoimunim bolestima u remisiji. Stoga se u ovakvih bolesnika ACARIZAX mora propisivati uz oprez.

Alergija na hranu

ACARIZAX može sadržavati riblji protein u tragovima. Dostupni podaci nisu ukazivali na povećani rizik od alergijskih reakcija u bolesnika alergičnih na ribu.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima u ljudi, a nisu ni iz bilo kojeg drugog izvora utvrđene moguće interakcije s drugim lijekovima. Istovremeno liječenje simptomatskim lijekovima protiv alergija može povećati razinu tolerancije bolesnika na imunoterapiju, što treba uzeti u obzir pri prestanku uzimanja takvih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o kliničkom iskustvu u primjeni lijeka ACARIZAX u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na povećani rizik za fetus. Liječenje lijekom ACARIZAX ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ako tijekom liječenja nastupi trudnoća, liječenje se može nastaviti nakon procjene općeg stanja (uključujući plućnu funkciju) bolesnice i reakcije na prethodno davanje lijeka ACARIZAX. U bolesnica s postojećom astmom preporučuje se pomno praćenje tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni lijeka ACARIZAX tijekom dojenja. Ne očekuju se učinci na dojenu djecu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o primjeni lijeka ACARIZAX s obzirom na plodnost. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u miševa nisu uočeni učinci na reproduktivne organe niti jednog spola.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ACARIZAX ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Osobe koje uzimaju ACARIZAX prvenstveno trebaju očekivati pojavu blagih do umjerenih lokalnih alergijskih reakcija tijekom prvih nekoliko dana liječenja i njihovo povlačenje tijekom nastavka liječenja (1-3 mjeseca) (vidjeti dio 4.4). Za većinu nuspojava, početak reakcije na svaki dan njene pojave, treba očekivati unutar 5 minuta nakon uzimanja lijeka ACARIZAX, a smanjenje nakon nekoliko minuta ili sati. Mogu se javiti teže orofaringealne alergijske reakcije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su izolirani slučajevi teškog akutnog pogoršanja simptoma astme. Bolesnici s poznatim faktorima rizika ne smiju započeti liječenje lijekom ACARIZAX (vidjeti dio 4.3).

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica nuspojava temelji se na podacima iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja lijeka ACARIZAX u odraslih bolesnika i adolescenata s alergijskim rinitisom i/ili alergijskom astmom izazvanim grinjom kućne prašine i na spontanim prijavama.

Nuspojave su grupirane prema definiciji učestalosti MedDRA-e: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	<i>vrlo često</i>	nazofaringitis
	<i>često</i>	bronhitis, faringitis, rinitis, sinusitis
	<i>manje često</i>	laringitis
Poremećaji imunološkog sustava	<i>manje često</i>	anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava	<i>često</i>	disgezija
	<i>manje često</i>	omaglica, parestezija
Poremećaji oka	<i>često</i>	pruritus oka
	<i>manje često</i>	alergijski konjuktivitis
Poremećaji uha i labirinta	<i>vrlo često</i>	pruritus uha
	<i>manje često</i>	nelagoda u uhu
Srčani poremećaji	<i>manje često</i>	palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	<i>vrlo često</i>	iritacija grla
	<i>često</i>	astma, kašalj*, disfonija, dispneja, orofaringealna bol, faringealni edem
	<i>manje često</i>	nazalna kongestija, nelagoda u nosu, nazalni edem, faringealni eritem, rinoreja, kihanje, stezanje u grlu, tonzilarna hipertrofija
	<i>rijetko</i>	laringealni edem, nazalna opstrukcija, trahealni edem
Poremećaji probavnog sustava	<i>vrlo često</i>	pruritus usana, edem usta, oralni pruritus
	<i>često</i>	bol u abdomenu, dijareja, disfagija, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, glositis, glosodinija, pruritus usana, ulceracija u ustima, oralna bol, pruritus jezika, mučnina, nelagoda u ustima,oralni mukozni eritem, oralna parestezija, stomatitis, edem jezika, povraćanje
	<i>manje često</i>	suha usta, bol u usnama, ulceracija na usnama, ezofagealna iritacija, mjehurići na oralnoj mukozi, povećanje žlijezda slinovnica, hipersekrecija žlijezda slinovnica
	<i>rijetko</i>	eozinofilni ezofagitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>često</i>	pruritus, urtikarija
	<i>manje često</i>	eritem
	<i>rijetko</i>	angioedem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>često</i>	nelagoda u prsištu, umor
	<i>manje često</i>	malaksalost, osjećaj stranog tijela

Opis odabranih nuspojava

Ako bolesnik razvije značajne nuspojave tijekom liječenja, treba razmotriti primjenu lijekova protiv alergija.

Nakon stavljanja u promet lijeka Acarizax zabilježeni su slučajevi ozbiljnih sustavnih alergijskih reakcija, uključujući anafilaktičke reakcije. Stoga je liječnički nadzor pri prvom uzimanju sublingvalnog liofilizata važna mjera opreza (vidjeti dio 4.2). Međutim, slučajevi ozbiljne sistavne alergijske reakcije javili su se i pri dozama koje su slijedile nakon početne doze.

U slučaju akutnog pogoršanja simptoma astme ili teških sustavnih alergijskih reakcija, angioedema, otežanog gutanja, otežanog disanja, promjene glasa, hipotenzije ili osjećaja punine u grlu, potrebno je odmah obratiti se liječniku. Prijavljena je hipertenzivna kriza nakon respiratornog stresa nedugo

nakon uzimanja lijeka ACARIZAX. U takvim slučajevima liječenje treba trajno prekinuti ili dok liječnik ne preporuči drugačije.

*U kliničkim ispitivanjima kašalj je primjećen s jednakom učestalošću za ACARIZAX kao i za placebo.

Pedijatrijska populacija

ACARIZAX nije indiciran za primjenu u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.2).

Za djecu u dobi od 5-11 godina nema dovoljno raspoloživih podataka. Ne postoje podaci o liječenju lijekom ACARIZAX djece mlađe od 5 godina. Prijavljene nuspojave u adolescenata bile su slične po učestalosti, vrsti i težini kao u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima faze I, odrasli ispitanici s alergijom izazvanom grinjom kućne prašine bili su izloženi dozama do 32 SQ-HDM. Nema podataka o izloženosti adolescenata dozama iznad preporučene dnevne doze od 12 SQ-HDM.

Ako se uzimaju doze veće od preporučene dnevne doze, povećava se rizik od nuspojava, uključujući rizik od sustavnih alergijskih reakcija ili teških lokalnih alergijskih reakcija. U slučaju teških reakcija poput angioedema, otežanog gutanja, otežanog disanja, promjene glasa ili osjećaja punoće u grlu, potrebna je hitan liječnički pregled i odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ekstrakti alergena, grinje kućne prašine

ATK oznaka: V01AA03

Mehanizam djelovanja

ACARIZAX je lijek za imunoterapiju alergija. Imunoterapija alergija s proizvodima alergena je ponavljana primjena alergena u osoba s alergijom, s ciljem mijenjanja imunološkog odgovora na alergen.

Imunološki sustav je ciljani sustav farmakodinamičkog učinka imunoterapije alergije, ali cjelovit i točan mehanizam djelovanja u odnosu na klinički učinak, nije u potpunosti poznat. Dokazano je da lijek ACARIZAX potiče povećanje specifičnog IgG₄ na grinje kućne prašine, poticanjem sustavnog odgovora protutijela, koja se mogu natjecati s IgE u vezivanju s alergenima grinje kućne prašine. Taj učinak je uočen već nakon 4 tjedna liječenja.

ACARIZAX djeluje na rješavanje uzroka respiratorne alergije na grinju kućne prašine, uzročnika respiratorne alergijske bolesti, a klinički učinak tijekom liječenja dokazan je i na gornjim i na donjim dišnim putevima. Temeljna zaštita koju omogućuje lijek ACARIZAX, dovodi do poboljšanja u kontroli bolesti i poboljšanoj kvaliteti života, dokazanim ublažavanjem simptoma, smanjenom potrebom za drugim lijekovima i smanjenim rizikom od pogoršanja bolesti.

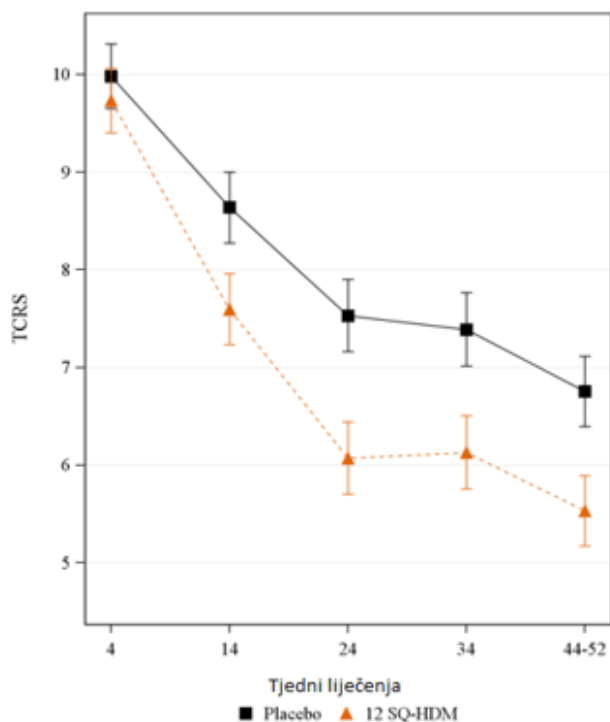
Klinička djelotvornost u odraslih

Djelotvornost u liječenju lijekom ACARIZAX 12 SQ-HDM kod respiratorne alergijske bolesti uzrokovane grinjom kućne prašine, ispitana je u dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja s različitim krajnjim ishodima (točkama) u različitim populacijama bolesnika. Dvije trećine ispitanika bilo je senzibilizirano na više alergena, a ne samo na grinju kućne prašine. Senzibiliziranost samo na grinju kućne prašine, ili na grinju kućne prašine i jedan ili više drugih alergena, nije utjecala na rezultate ispitivanja. Također su prikazani i potporni dokazi iz ispitivanja s izlaganjem alergenima u komori, kao i ispitivanja provedenih s nižim dozama.

Alergijski rinitis

MERIT ispitivanje (MT-06)

- MERIT ispitivanje uključivalo je 992 odrasle osobe sa umjerenim do teškim alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjama kućne prašine, unatoč primjene farmakoterapije rinitisa. Ispitanici su bili randomizirani na približno godinu dana svakodnevnog liječenja s 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ili placebom, i dobili su besplatan pristup standardiziranoj farmakoterapiji rinitisa. Ispitanici su bili pod kontrolom specijalista otprilike svaka dva mjeseca tijekom cijelog ispitivanja.
- Primarni je ishod bio prosječan dnevni ukupni kombinirani skor rinitisa (TCRS – *total combined rhinitis score* – skor ili rezultat/vrijednost) ocijenjen tijekom posljednjih 8 tjedana liječenja.
 - TCRS je bio zbroj skora simptoma rinitisa i skora liječenja rinitisa. Skor simptoma rinitisa procjenjivao je 4 nazalna simptoma (šmrkav nos, začepljen nos, svrbež nosa, kihanje) svaki dan, po skali 0-3 (bez simptoma, blagi, srednji, teški simptomi), tj. raspon skale je 0-12. Skor liječenja rinitisa bio je zbroj skora primjene nazalnih steroida (2 boda po potisku, maksimalno 4 potiska/dan), a uzimanje oralnog antihistaminika (4 boda/tableta, maksimalno 1 tableta/dan), tj. raspon: 0-12. Na taj način raspon TCRS-a je: 0-24.
- Dodatni, prethodno definirani ključni sekundarni ishodi bili su ukupni skor kombiniranog rinokonjunktivitisa i kvaliteta života s rinokonjunktivitisom (RQLQ).
- Provedene su i naknadne analize dana s pogoršanjem rinitisa, zbog daljnjeg prikaza kliničkog značaja rezultata.
 - Pogoršanje rinitisa definirano je kao dan kada se ispitanik vratio na visoku razinu simptoma potrebnih za uključivanje u ispitivanje: skor simptoma rinitisa od najmanje 6, ili najmanje 5 s jednim simptomom ocijenjenim kao teški simptom.



MERIT ispitivanje:

Vremenski razvoj ukupnog kombiniranog skora rinitisa

TCRS: ukupni kombinirani skor rinitisa (skor simptoma + skor liječenja).

Primarni je ishod bio prosječna dnevna vrijednost TCRS tijekom posljednjih otprilike 8 tjedana liječenja (tjedni ~44-52).

Podešena srednja vrijednost prosječnog TCRS-a tijekom vremena s odstupanjima posešene srednje vrijednosti.

Intervali koji se ne preklapaju ukazuju na statistički značajnu razliku.

MERIT rezultati	12 SQ-HDM		Placebo		Učinci liječenja		
Primarni ishod	N	Skor	N	Skor	Apsolutna razlika ^c	Relativna razlika ^d	p-vrijednost
Ukupni kombinirani zbroj rinitisa							
FAS-MI ^a (podešena srednja vrijednost)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (podešena srednja vrijednost)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18%	0,001
FAS ^b (medijan)	284	5,88	298	7,54	1,66	22%	-
Pre-definirani ključni sekundarni ishodi	N	Skor	N	Skor	Apsolutna razlika^c	Relativna razlika^d	p-vrijednost
Skor simptoma rinitisa							
FAS ^b (podešena srednja vrijednost)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16%	0,003
FAS ^b (medijan)	284	2,98	298	3,98	1,00	25%	-
Skor liječenja rinitisa							
FAS ^b (podešena srednja vrijednost)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21%	0,024
FAS ^b (medijan)	284	2,83	298	4,00	1,17	29%	-
Ukupni skor kombiniranog rinokonjunktivitisa							
FAS ^b (podešena srednja vrijednost)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13%	0,029
FAS ^b (medijan)	241	8,38	257	10,05	1,67	17%	-
Skor rinokonjunktivitisa za kvalitetu života temeljem upitnika (RQLQ(S))							
FAS ^b (podešena srednja vrijednost)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12%	0,031
FAS ^b (medijan)	229	1,25	240	1,46	0,21	14%	-

MERIT rezultati	12 SQ-HDM		Placebo		Učinci liječenja	
Naknadni ishodi (Post-hoc)	N	Proporcija	N	Proporcija	Omjer vjerojatnosti ^f [95% CL]	p-vrijed
Vjerojatnost pojave dana s pogoršanjem rinitisa						
FAS (procjena) ^b	284	5,33%	298	11,14%	0,45 [0,28;0,72]	0,001
Vjerojatnost pojave dana s pogoršanjem rinitisa unatoč uporabi farmakoterapije za rinitis						
FAS (procjena) ^b	284	3,43%	298	6,50%	0,51 [0,32;0,81]	0,005

N: broj ispitanika u skupini liječenih, s dostupnim podacima za analizu. CL: granice pouzdanosti

^a FAS-MI (engl. *full analysis set with multiple imputations*): komplet potpunih analiza s višestrukim unosima. Analiza se odnosi na ispitanike koji su prekinuli ispitivanje, prije razdoblja procjene djelotvornosti, kao ispitanici s placebo. Za primarnu analizu (FAS-MI) samo je apsolutna razlika bila prethodno specificirana.

^b FAS: komplet potpunih analiza. Svi dostupni podaci korišteni su u potpunosti, t.j. od ispitanika koji su dali podatke tijekom razdoblja procjene djelotvornosti.

^c Apsolutna razlika: placebo minus 12 SQ-HDM, 95% granice pouzdanosti.

^d Relativna razlika u odnosu na placebo: placebo minus 12 SQ-HDM podijeljeno s placebo.

^e Razlika između 12 SQ-HDM i placeba prvenstveno je proizašla iz razlika u tri područja: problemi sa snom, praktični problemi i simptomi s nosom.

^f Omjer vjerojatnosti da će doći do pogoršanja rinitisa: 12 SQ-HDM u odnosu na placebo.

Potporni dokazi – alergijski rinitis

Provedeno je randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze II, u komori za izlaganje alergenu, u 124 odrasla ispitanika s alergijskim rinitisom izazvanim grinjom kućne prašine. Prije svake provokacije alergenom, ispitanici nisu uzimali nikakvu farmakoterapiju za alergije. Na kraju ispitivanja provokacijom alergenom, nakon 24 tjedna liječenja s lijekovima 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ili placebo, srednja vrijednost skora simptoma rinitisa bila je 7,45 [6,57; 8,33] u placebo skupini, te 3,83 [2,94; 4,72] u 12 SQ-HDM skupini, što odgovara apsolutnoj razlici od 3,62 i relativnoj razlici od 49% (95% granica pouzdanosti [35%;60%], $p < 0,001$). Razlika između lijeka 12 SQ-HDM i placeba bila je također statistički značajna nakon 16 tjedana (srednja vrijednost skora od 4,82 i 6,90, razlika od 2,08 što odgovara 30%, 95% CI [17%;42%], $p < 0,001$) i nakon 8 tjedana (srednji zbrojevi od 5,34 i 6,71, razlika od 1,37 što odgovara 20%, 95% CI [7%;33%], $p = 0,007$).

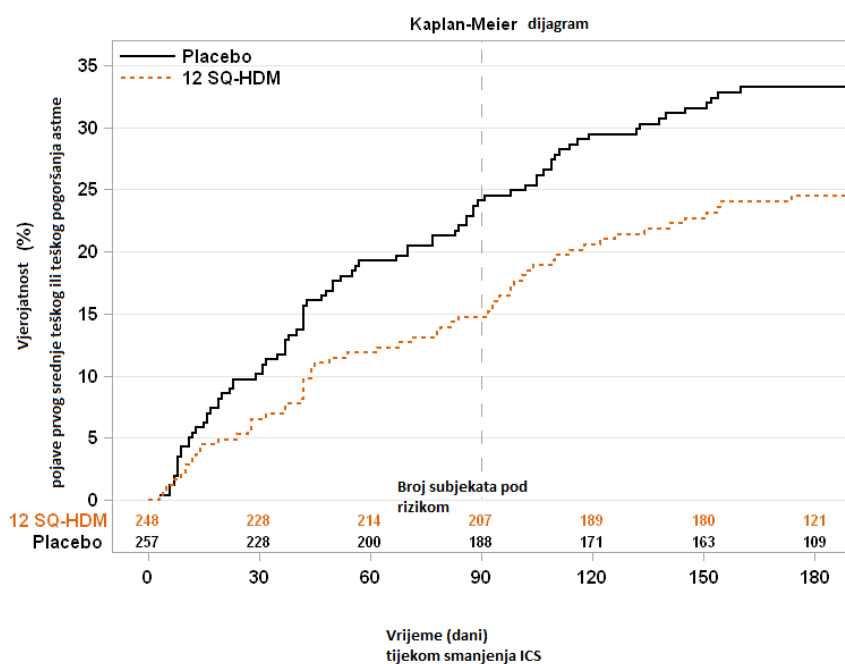
Alergijska astma

MITRA ispitivanje (MT-04)

MITRA ispitivanje uključilo je 834 odrasle osobe s alergijskom astmom izazvanom grinjom kućne prašine, nedovoljno kontroliranom dnevnim korištenjem inhaliranog kortikosteroida (ICS), što odgovara 400 – 1200 µg budesonida. Svi ispitanici primili su 7 – 12 mjeseci liječenja lijekom 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ili placebo kao dodatak ICS-u i kratko-djelujućem beta-agonistu, prije smanjenja ICS-a. Prije randomizacije nije provedena faza titracije za uspostavu najniže doze održavanja ICS-a. Djelotvornost je procijenjena do vremena prvog srednje teškog ili teškog pogoršanja astme uz smanjenje ICS-a, tijekom posljednjih 6 mjeseci od 13-18 mjeseci liječenja.

- Definicija srednje teškog pogoršanja astme bila je ispunjena ako je ispitanik imao iskustvo s navedenim u jednom ili više od niže navedena 4 kriterija, a da je to dovelo do promjene u liječenju:
 - **Buđenje noću ili pogoršanje simptoma:** buđenje(a) noću zbog astme, koja zahtjeva primjenu kratko-djelujućih β_2 agonista (engl. *short-acting β_2 agonist*, SABA) tijekom dvije uzastopne noći ili povećanje $\geq 0,75$ od osnovne vrijednosti skora dnevnih simptoma, tijekom dva uzastopna dana.
 - **Povećano korištenje SABA-e:** povećanje u odnosu na početnu vrijednost u slučajevima uporabe SABA-e tijekom dva dana uzastopce (minimalni porast: 4 potiska/dan).

- **Pogoršanje plućne funkcije:** $\geq 20\%$ sniženje PEF-a (engl. *peak expiratory flow*) od početne vrijednosti tijekom najmanje dva uzastopna jutra/večeri, ili $\geq 20\%$ sniženje FEV1-a (engl. *forced expiratory volume in 1 second*) od početne vrijednosti.
 - **Posjet liječniku:** posjet hitnoj pomoći/mjestu ispitivanja zbog liječenja astme koja ne zahtijeva sustavne kortikosteroide.
- Teško pogoršanje astme definirano je kao doživljavanje najmanje jednog, od dva sljedeća događaja:
- Potreba za sustavnim kortikosteroidima ≥ 3 dana.
 - Posjet hitnoj pomoći koja zahtijeva sustavne kortikosteroide ili hospitalizaciju ≥ 12 h.



MITRA ispitivanje – prikaz podataka o djelotvornosti za primarni ishod: Razvijanje tijekom vremena rizika od srednje teškog ili teškog pogoršanja astme tijekom smanjenja/ukidanja ICS-a.

Na grafikonu vrijeme = 0 predstavlja vrijeme smanjenja ICS-a za 50%. Nakon približno 3 mjeseca, t.j. kod vremena = 90 dana, ICS se u potpunosti ukinuo u ispitanika koji nisu imali pogoršanje.

MITRA rezultati	12 SQ-HDM		Placebo		Djelotvornost 12 SQ-HDM-a u odnosu na placebo		p-vrijednost
	N	n (%)	N	n (%)	Omjer rizika [95% CL]	Smanjenje rizika ^a	
Primarni ishod							
Svako pogoršanje, srednje teško ili teško (FAS-MI) ^b	282	59 (21%)	277	83 (30%)	0,69 [0,50;0,96]	31%	0,027
Svako pogoršanje, srednje teško ili teško (FAS) ^c	248	59 (24%)	257	83 (32%)	0,66 [0,47;0,93]	34%	0,017

MITRA rezultati	12 SQ-HDM		Placebo		Djelotvornost 12 SQ-HDM-a u odnosu na placebo		p-vrijednost
	N	n (%)	N	n (%)	Omjer rizika [95% CL]	Smanjenje rizika ^a	
Pre-definirana analiza komponenti primarnih ishoda							
Buđenje noću ili pogoršanje simptoma ^c	248	39 (16%)	257	57 (22%)	0,64 [0,42;0,96]	36%	0,031
Povećana uporaba SABA-e ^c	248	18 (7%)	257	32 (12%)	0,52 [0,29;0,94]	48%	0,029
Pogoršanje plućne funkcije ^c	248	30 (12%)	257	45 (18%)	0,58 [0,36;0,93]	42%	0,022
Teško pogoršanje ^c	248	10 (4%)	257	18 (7%)	0,49 [0,23;1,08]	51%	0,076

N: broj ispitanika u liječenoj skupini s dostupnim podacima za analizu.

n (%): broj i postotak ispitanika u liječenoj skupini, koji zadovoljavaju kriterije.

CL: granice pouzdanosti

^a Procjenjen pomoću omjera rizika

^b FAS-MI: komplet potpunih analiza s višestrukim unosima. Analiza se odnosi na ispitanike koji su prekinuli ispitivanje prije razdoblja procjene učinkovitosti, kao ispitanici s placebo.

^c FAS: komplet potpunih analiza. Svi dostupni podaci, korišteni su u potpunosti, t.j. uključujući sve ispitanike koji su dali podatke tijekom razdoblja procjene djelotvornosti.

Naknadna analiza simptoma astme i korištenja simptomatskog liječenja u posljednja 4 tjedna perioda liječenja, prije smanjenja inhalacijskih kortikosteroida, također je provedena da se ispita učinak lijeka ACARIZAX kao dodatka u liječenju inhalacijskim kortikosteroidom. Analize su pratile dnevni i noćni skor simptoma astme, buđenja noću, i unos SABA-e. Naknadne analize pokazale su brojčane razlike, uvijek u korist lijeka 12 SQ-HDM u odnosu na placebo, za sve parametre ispitivane tijekom posljednja 4 tjedna, a prije smanjenja inhaliranih kortikosteroida. Razlike su bile statistički značajne samo za skor dnevnih simptoma astme ($p=0,0450$) kao i za vjerojatnost izostanka buđenja noću ($p=0,0409$).

Potporni dokazi – alergijska astma

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju faze II, 604 ispitanika u dobi ≥ 14 godina, s alergijskom astmom izazvanom grinjom kućne prašine, kontroliranom inhaliranih kortikosteroida (100-800 μ g budesonida) i s kliničkom povijesti alergijskog rinitisa izazvanog grinjom kućne prašine, bilo je randomizirano na približno 1 godinu liječenja lijekom 1, 3 ili 6 SQ-HDM ili placebo. Nakon završenog 4-tjednog perioda procjene djelotvornosti ispitivanja, srednja vrijednost promjene od osnovne vrijednosti u dnevnoj dozi ICS-a bila je 207,6 μ g budesonida u skupini 6 SQ-HDM, i 126,3 μ g u placebo skupini, što odgovara apsolutnoj razlici od 81 μ g budesonida na dan (95% interval pouzdanosti [27;136], $p=0,004$). Relativna srednja vrijednost i medijan smanjenja ICS-a od osnovne vrijednosti bila je 42%, odnosno 50% za lijek 6 SQ-HDM i 15%, odnosno 25% za placebo. U naknadnoj analizi podskupine (N=108) ispitanika s slabijom kontrolom astme i ICS-om ≥ 400 μ g budesonida, srednja vrijednost promjene od osnovne vrijednosti u dnevnoj dozi ICS-a bila je 384,4 μ g budesonida u skupini 6 SQ-HDM-om i 57,8 μ g u placebo skupini, što odgovara apsolutnoj razlici između lijeka 6 SQ-HDM-a i placeba od 327 μ g budesonida na dan (95% CI [182;471], $p<0,0001$, naknadna analiza).

Pedijatrijska populacija

Alergijski rinitis:

Djeca u dobi 5-11 godina života

Nema kliničkog iskustva u liječenju alergijskog rinitisa s lijekom ACARIZAX, u djece ispod 12 godina starosti.

Adolescenti u dobi 12-17 godina života

Djelotvornost liječenja alergijskog rinitisa zbog grinja kućne prašine lijekom 12 SQ-HDM u adolescenata, bila je ispitana u dva dvostruko-slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja (P001 i TO-203-3-2). U tim su ispitivanjima određeni dio ispitanika bili adolescenti.

- Ispitivanje P001 uključivalo je 189 adolescenata (od ukupno 1482 randomiziranih ispitanika) s umjerenim do teškim alergijskim rinitisom/rinokonjunktivitisom na grinje kućne prašine, sa ili bez astme. Ispitanici su bili randomizirani na otprilike 1 godinu svakodnevnog liječenja s lijekom 12 SQ-HDM, ili placebo, i dobili su besplatan pristup standardiziranoj farmakoterapiji rinitisa. Primarni ishod bio je prosječni dnevni ukupni kombinirani skor rinitisa (TCRS) ocijenjen tijekom posljednjih 8 tjedana liječenja.

Nakon 1 godine liječenja s lijekom 12 SQ-HDM, u skupini adolescenata, nađena je apsolutna razlika u medijanima od 1,0 (95% interval pouzdanosti [0,1; 2,0]) i relativna razlika od 22% ($p=0,024$) u usporedbi s placebo.

- Ispitivanje TO-203-3-2 uključivalo je 278 adolescenata (od ukupno 851 randomiziranog ispitanika) s umjerenim do teškim, trajnim alergijskim rinitisom na grinje kućne prašine. Ispitanici su bili randomizirani na otprilike 1 godinu svakodnevnog liječenja s lijekom 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM, ili placebo, i dobili su i besplatan pristup standardiziranoj farmakoterapiji rinitisa.

Primarni ishod bio je prosječni dnevni TCRS ocijenjen tijekom posljednjih 8 tjedana liječenja. Na kraju ispitivanja, nakon 1 godine liječenja s lijekom 12 SQ-HDM, u skupini adolescenata, utvrđena je apsolutna razlika u iznosu od 1,0 (95% interval pouzdanosti [0,1; 1,9], $p=0,037$) i relativna razlika od 20% , u usporedbi s placebo.

Adolescentske podskupine	12 SQ-HDM		Placebo		Učinak liječenja		p-vrijed
	N	Skor	N	Skor	Apsolutna razlika	Relativna razlika ^d	
P001							
FAS (podešena srednja vrijednost)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1;2,3]	25%	<0,05
FAS (medijan)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1;2,0]	22%	0,024
TO-203-3-2							
FAS (podešena srednja vrijednost)	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1;1,9]	20%	0,037
FAS (medijan)	99	4,2	92	5,2	1,0	19%	-

TCRS: ukupni kombinirani skor rinitisa

^a: ANCOVA

^b: Hodges-Lehmann izračun s 95%-tnim intervalima pouzdanosti (primarna analiza u ispitivanju P001)

^c: Linearni model miješanih učinaka (primarna analiza u ispitivanju TO-203-3-2)

^d: Relativna razlika u odnosu na placebo: placebo minus 12 SQ-HDM podijeljeno s placebo

Alergijska astma:

Pedijatrijska populacija u dobi 5-17 godina

Nema kliničkog iskustva u liječenju alergijske astme s lijekom ACARIZAX u djece u dobi ispod 18 godina života.

Europska agencija za lijekove (EMA) izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ACARIZAX u djece mlađe od 5 godina s respiratornom alergijom na grinje kućne prašine (liječenje alergijskog rinitisa, liječenje astme) u dobi ispod 5 godina.

Starija populacija

Lijek ACARIZAX nije namijenjen bolesnicima u dobi iznad 65 godina života (vidjeti poglavlje 4.2). Nema dovoljno podataka o sigurnosti i podnošljivosti u bolesnika starijih od 65 godina.

Dugotrajno liječenje

Međunarodne smjernice o liječenju alergija imunoterapijom, upućuju na period liječenja od 3 godine radi postizanja modifikacije bolesti. Dostupni su podaci o djelotvornosti lijeka ACARIZAX tijekom 18-mjesečnog liječenja iz MITRA ispitivanja. Dugoročna djelotvornost nije utvrđena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena klinička ispitivanja koja bi istraživala farmakokinetički profil i metabolizam lijeka ACARIZAX. Djelovanje imunoterapije na alergiju posredovana je putem imunoloških mehanizama, ali nema dovoljno dostupnih podataka o farmakokinetičkim svojstvima.

Djelatne molekule ekstrakta alergena sastoje se prvenstveno od proteina. Kod sublingvalno primijenjenih proizvoda alergena za imunoterapiju, ispitivanja pokazuju izostanak pasivne apsorpcije alergena kroz usnu sluznicu. Dokazano je da se alergeni prenose kroz usnu sluznicu pomoću dendritičkih stanica, osobito Langerhansovih stanica. Za očekivati je da se alergen koji se ne apsorbira na takav način, hidrolizira na amino kiseline i male polipeptide u gastrointestinalnom sustavu. Nema dokaza koji bi ukazivali da se nakon sublingvalne primjene alergeni kao sastojci lijeka ACARIZAX, apsorbiraju u krvožilni sustav u značajnoj mjeri.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja opće toksičnosti i reproduktivne toksičnosti u miševa, ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

želatina (riblja)
manitol
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blister kartice, u kutiji. Svaka blister kartica sadrži 10 sublingvalnih liofilizata.

Veličine pakiranja: 10, 30 i 90.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ALK-Abelló A/S

Bøge Alle 6-8

2970 Hørsholm

Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-514558232

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. siječnja 2020.

Datum obnove odobrenja: 14. svibnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. svibnja 2023.