

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ACARIZAX 12 SQ-HDM liofilizat oral

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Extract alergen standardizat de acarieni din praf de casă *Dermatophagoides pteronyssinus* și *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM\* per liofilizat oral.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

\* [SQ-HDM este unitatea de doză pentru ACARIZAX. SQ este o metodă de standardizare a potențialului biologic, a conținutului major de alergen și a complexității extractului alergen. HDM este o abreviere pentru house dust mite (acarieni din praf de casă).]

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Liofilizat oral

Liofilizat oral de formă circulară, gravat, de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

ACARIZAX este indicat la pacienții adulți (18-65 ani) cu antecedente clinice și cu un test pozitiv de sensibilizare la acarieni din praful de casă (testul prin înțepare și/sau IgE specifice) diagnosticați cu cel puțin una dintre următoarele afecțiuni:

- rinită alergică persistentă moderată până la severă cauzată de acarieni din praful de casă, în ciuda utilizării medicamentelor pentru ameliorarea simptomelor.
- astmul alergic cauzat de acarieni din praful de casă nu este bine controlat cu corticosteroizi inhalatori și asociat cu rinită alergică ușoară până la severă cauzată de acarieni din praful de casă. Starea de astm a pacienților trebuie evaluată cu atenție înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3).

ACARIZAX este indicat la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani) diagnosticați prin istoricul clinic și un test pozitiv de sensibilizare cu acarieni din praf de casă (testul de înțepare a pielii și / sau IgE specifică) cu rinită alergică persistentă moderată până la severă la acarieni din praf de casă în ciuda utilizării medicamentelor pentru ameliorarea simptomelor.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani) este un liofilizat oral (12 SQ-HDM) zilnic.

Debutul efectului clinic este de așteptat la 8-14 săptămâni după inițiere. Ghidul internațional de tratament face referire la o perioadă de tratament de 3 ani pentru imunoterapia pentru alergie, pentru a obține o modificare a bolii. Datele privind eficacitatea sunt disponibile pentru 18 luni de tratament cu ACARIZAX la adulți; nu există date disponibile pentru 3 ani de tratament (vezi pct. 5.1). Dacă nu se observă nicio îmbunătățire în timpul primului an de tratament cu ACARIZAX, nu există indicație pentru continuarea tratamentului.

#### Copii și adolescenți

Rinita alergică: Doza este aceeași pentru adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani). Experiența clinică în tratamentul rinitei alergice cu ACARIZAX la copii cu vârsta <12 ani nu a fost stabilită. ACARIZAX nu este destinat în tratamentul rinitei alergice la copii cu vârsta <12 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1.

Astm alergic: Experiența clinică în tratamentul astmului alergic cu ACARIZAX la copii cu vârsta <18 ani nu a fost stabilită. ACARIZAX nu este indicat în tratamentul astmului alergic la copii cu vârsta <18 ani.

#### Pacienți vârstnici

Experiența terapeutică cu imunoterapie cu ACARIZAX la adulți cu vârsta >65 de ani nu a fost stabilită. ACARIZAX nu este destinat utilizării la adulți cu vârsta >65 de ani (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

Tratamentul cu ACARIZAX trebuie inițiat de medici cu experiență în tratamentul bolilor alergice.

Primul liofilizat oral trebuie să fie luat sub supraveghere medicală și pacientul trebuie să fie monitorizat timp de cel puțin o jumătate de oră, pentru a permite discutarea și tratarea eventuală a oricărei reacții adverse cu debut rapid.

ACARIZAX este un liofilizat oral. Liofilizatul oral trebuie luat cu degetele uscate din alveola blisterului, imediat după deschiderea blisterului și plasat sub limbă, unde se va dispersa. Înghițirea trebuie evitată timp de aproximativ 1 minut. Alimentele și băuturile nu trebuie consumate în următoarele 5 minute.

Dacă tratamentul cu ACARIZAX este întrerupt pentru o perioadă de până la 7 zile, tratamentul poate fi reluat de către pacient. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, este recomandată contactarea unui medic, înainte de a relua tratamentul.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienți (pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1).

Pacienții cu FEV<sub>1</sub> <70% din valoarea estimată (după tratamentul farmacologic adecvat) la inițierea tratamentului.

Pacienții care au prezentat o exacerbare severă a astmului bronșic în ultimele 3 luni.

La pacienții cu astm bronșic și cu infecție acută a tractului respirator, inițierea tratamentului cu ACARIZAX trebuie amânată până la rezolvarea infecției.

Pacienți cu boli autoimune active, slab controlate, defecte imune, imunodeficiențe, imunosupresie sau cu maladii neoplazice maligne cu relevanță actuală a bolii.

Pacienții cu inflamație orală acută severă sau cu leziuni la nivelul cavității bucale (vezi pct. 4.4).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Astm bronșic

Astmul bronșic este un factor de risc cunoscut pentru reacțiile alergice sistemice severe.

Pacienții trebuie informați că ACARIZAX nu este destinat să trateze exacerbările acute de astm bronșic. În cazul unei exacerbări acute a astmului bronșic, trebuie utilizat un bronhodilatator cu acțiune scurtă durată. Dacă pacienții consideră inefficient tratamentul cu bronhodilatatoare cu acțiune scurtă durată sau au nevoie de mai multe inhalări decât de obicei, este necesară o evaluare medicală.

Pacienții trebuie informați despre necesitatea de a solicita imediat asistență medicală dacă astmul bronșic li se agravează brusc.

ACARIZAX trebuie utilizat inițial ca adaos la terapie și nu ca substitut al medicamentelor preexistente pentru astm bronșic. Nu este recomandată întreruperea bruscă a medicamentelor antiastmatice după inițierea tratamentului cu ACARIZAX. Scăderi ale dozei de medicament de control al astmului trebuie efectuate treptat sub supravegherea unui medic, conform recomandărilor ghidurilor terapeutice al astmului bronșic.

##### Reacții alergice sistemice severe

Tratamentul trebuie întrerupt și trebuie solicitat imediat consult medical în cazul apariției reacțiilor alergice sistemice severe, exacerbării severe ale astmului bronșic, angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii, hipotensiune arterială sau senzație de edem glotic. Debutul simptomelor sistemice poate include eritem facial, prurit, senzație de căldură, disconfort general și agitație/anxietate.

O opțiune pentru tratarea reacțiilor alergice sistemice severe este administrarea adrenalinei. Efectele adrenalinei pot fi amplificate la pacienții tratați cu antidepressive triciclice, inhibitori de monoaminooxidază (MAO) și/sau inhibitori COMT, cu posibile consecințe letale. Efectele adrenalinei pot fi reduse la pacienții tratați cu beta-blocante.

Pacienții cu afecțiuni cardiace pot prezenta un risc crescut în cazul apariției reacțiilor alergice sistemice. La pacienții cu afecțiuni cardiace experiența terapeutică cu ACARIZAX este limitată.

Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea inițierii imunoterapiei alergice.

Inițierea tratamentului cu ACARIZAX la pacienții care au avut anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia prin administrare subcutanată pentru alergia la acarienii din praful de casă trebuie evaluată cu atenție și trebuie să fie disponibile măsuri pentru tratarea eventualele reacții adverse. Această atenționare se bazează pe experiența de după punerea pe piață cu un medicament sub formă de comprimat cu administrare sublinguală corespunzător pentru imunoterapia cu polen de iarbă, care indică faptul că riscul de apariție a unei reacții alergice severe poate fi crescut la pacienții care au prezentat anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia cu administrare subcutanată pentru alergia la polen de iarbă.

##### Inflamație orală

La pacienții cu inflamație orală severă (de exemplu lichen plan la nivelul cavității bucale, ulcerații bucale sau infecții fungice orale), leziuni orale sau după o intervenție chirurgicală orală, inclusiv extracția dentară sau după pierderea dinților, inițierea tratamentului cu ACARIZAX trebuie amânată și tratamentul continuu trebuie întrerupt temporar, pentru a permite vindecarea cavității bucale.

##### Reacții alergice locale

Când este tratat cu ACARIZAX, pacientul este expus alergenului care cauzează simptomele alergice. Prin urmare, reacțiile alergice locale sunt de așteptat în timpul perioadei de tratament. Aceste reacții sunt de obicei ușoare până la moderate; totuși, pot apărea reacții orofaringeale mai severe. Dacă pacientul prezintă reacții adverse locale semnificative induse de tratament, trebuie luate în considerare tratamentele cu medicamente antialergice (de exemplu, antihistaminice).

#### Esofagită eozinofilică

Au fost raportate cazuri de esofagită eozinofilică asociate tratamentului cu ACARIZAX. La pacienții cu simptome gastro-esofagiene severe sau persistente, cum sunt disfagie sau dispepsie, ACARIZAX trebuie întrerupt și trebuie solicitată evaluare medicală.

#### Afecțiuni autoimune în remisie

Sunt disponibile date limitate despre tratamentul cu imunoterapie alergică la pacienții cu boli autoimune în remisie. Prin urmare, ACARIZAX trebuie prescris cu prudență la acești pacienți.

#### Alergie la alimente

ACARIZAX poate conține urme de proteine din pește. Datele disponibile nu au indicat un risc crescut de apariție a reacțiilor alergice la pacienții cu alergie la pește.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „fără sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii de interacțiune la om și nu au fost identificate interacțiuni medicamentoase potențiale din nicio sursă. Tratamentul în asociere cu medicamente antialergice simptomatice poate crește nivelul de toleranță al pacientului la imunoterapie. Acest lucru trebuie luat în considerare la întreruperea tratamentului cu aceste medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### **Sarcina**

Nu există date privind experiența clinică privind utilizarea ACARIZAX la femeile gravide. Studiile la animale nu indică un risc crescut pentru făt. Tratamentul cu ACARIZAX nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, tratamentul poate continua după evaluarea stării generale (inclusiv a funcției pulmonare) a pacientei și a reacțiilor la administrarea anterioară de ACARIZAX. La pacientele cu astm bronșic preexistent, se recomandă supravegherea atentă în timpul sarcinii.

#### **Alăptarea**

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea ACARIZAX în timpul alăptării. Nu sunt anticipate efecte asupra sugarilor alăptați.

#### **Fertilitatea**

Nu există date clinice privind fertilitatea pentru utilizarea ACARIZAX. În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate, efectuate la șoareci masculi și femele, nu s-au observat efecte asupra aparatului de reproducere.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Tratamentul cu ACARIZAX nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Subiecții care utilizează ACARIZAX trebuie să se aștepte ca reacții alergice locale ușoare până la moderate să apară în primele câteva zile de tratament și să se mențină la continuarea tratamentului (1-3 luni) (vezi pct. 4.4). Pentru majoritatea evenimentelor, se așteaptă ca reacția să debuteze în decurs de 5 minute după administrarea de ACARIZAX în fiecare zi de apariție și să se remită în decurs de minute până la ore. Pot apărea reacții alergice orofaringeale mai severe (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri izolate de exacerbare severă a simptomelor de astm bronșic. Pacienții cu factori de risc cunoscuți nu trebuie să inițieze tratamentul cu ACARIZAX (vezi pct. 4.3).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următorul tabel cu reacții adverse se bazează pe datele din studiile clinice controlate cu placebo care au cercetat ACARIZAX la pacienți adulți și adolescenți cu rinită alergică și/sau astm bronșic alergic cauzate de acarieni din praful de casă.

Reacțiile adverse sunt împărțite în grupe conform convenției MedDRA asupra frecvenței: foarte frecvente ( $\geq 1 / 10$ ), frecvente ( $\geq 1 / 100$  și  $< 1 / 10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1 / 1000$  și  $< 1 / 100$ ), rare ( $\geq 1 / 10000$  și  $< 1 / 1000$ ), foarte rare ( $< 1 / 10000$ ).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Infecții și infestări	<b><i>Foarte frecvente</i></b>	Rinofaringită
	<b><i>Frecvente</i></b>	Bronșită, faringită, rinită, sinuzită
	<b><i>Mai puțin frecvente</i></b>	Laringită
Tulburări ale sistemului imun	<b><i>Mai puțin frecvente</i></b>	Reacție anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos	<b><i>Frecvente</i></b>	Disgeuzie
	<b><i>Mai puțin frecvente</i></b>	Amețeală, parestezie
Tulburări oculare	<b><i>Frecvente</i></b>	Prurit ocular
	<b><i>Mai puțin frecvente</i></b>	Conjunctivită alergică
Tulburări acustice și vestibulare	<b><i>Foarte frecvente</i></b>	Prurit la nivelul urechii
	<b><i>Mai puțin frecvente</i></b>	Disconfort la nivelul urechii
Tulburări cardiace	<b><i>Mai puțin frecvente</i></b>	Palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<b><i>Foarte frecvente</i></b>	Iritație la nivelul gâtului
	<b><i>Frecvente</i></b>	Astm bronșic, tuse*, disfonie, dispnee, durere orofaringiană, edem faringian
	<b><i>Mai puțin frecvente</i></b>	Congestie nazală, disconfort nazal, edem nazal, eritem faringian, rinoree, strănut, senzație de constricție la nivelul gâtului, hipertrofia amigdalelor
	<b><i>Rare</i></b>	Edem laringian, obstrucție nazală, edem traheal

Tulburări gastro-intestinale	<b>Foarte frecvente</b>	Edem al buzelor, edem al cavității bucale, prurit oral.
	<b>Frecvente</b>	Durere abdominală, diaree, disfagie, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, glosită, glosodinie, prurit la nivelul buzelor, ulcerație a cavității bucale, durere la nivelul cavității bucale, prurit la nivelul limbii, greață, disconfort la nivelul cavității bucale, eritem al mucoasei bucale, parestezie orală, stomatită, edem al limbii, vărsături
	<b>Mai puțin frecvente</b>	Gură uscată, durere la nivelul limbii, ulcerații la nivelul limbii, iritație esofagiană, vezicule la nivelul mucoasei bucale, glande salivare mărite, hipersecreție salivară
	<b>Rare</b>	Esofagita eozinofilică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<b>Frecvente</b>	Prurit, urticarie
	<b>Mai puțin frecvente</b>	Eritem
	<b>Rare</b>	Angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<b>Frecvente</b>	Disconfort toracic, oboseală
	<b>Mai puțin frecvente</b>	Stare general de rău, senzație de corp străin

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dacă pacientul prezintă reacții adverse semnificative induse de tratament, trebuie luate în considerare medicația antialergică.

Cazuri de reacții alergice sistemice grave, inclusiv anafilaxie, au fost raportate după punerea pe piață. Supravegherea medicală la prima administrare orală de liofilizat este așadar o precauție importantă (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, cazuri de reacție alergică sistemică gravă au apărut la doze ulterioare dozei inițiale.

În caz de agravare acută a simptomelor de astm bronșic sau a reacțiilor alergice sistemice severe, angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți în respirație, modificări ale vocii, hipotensiune arterială sau edem glotic, trebuie solicitat imediat consult medical. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie întrerupt permanent sau până când medicul decide altfel.

\* În studiile clinice tusea a fost observată cu aceeași frecvență pentru ACARIZAX și placebo.

#### Copii și adolescenți

ACARIZAX nu este indicat la copii cu vârsta <12 ani (vezi pct. 4.2). Sunt disponibile doar date limitate de la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani și nu există date privind tratamentul cu ACARIZAX la copii cu vârsta mai mică de 5 ani. Reacțiile adverse raportate la adolescenți au fost similare în ceea ce privește frecvența, tipul și severitatea ca la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Într-un studiu de fază I, efectuate la pacienți adulți cu alergii la acarieni din praful de casă au fost expuși la doze de până la 32 SQ-HDM. Nu există date disponibile la adolescenți cu privire la expunerea la doze mai mari decât doza zilnică recomandată de 12 SQ-HDM.

Dacă se administrează doze mai mari decât doza zilnică recomandată, riscul de reacții adverse crește, inclusiv riscul de reacții alergice sistemice sau reacții alergice locale severe. În caz de reacții severe, precum angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii sau edem glotic, este necesară o evaluare medicală imediată. Aceste reacții trebuie tratate cu medicație simptomatică relevantă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: extracte alergene, acarieni din praful de casă, codul ATC: V01AA03.

#### Mecanism de acțiune

ACARIZAX este un extract alergen pentru imunoterapia alergică. Imunoterapia alergică cu produse alergene este constă din administrarea repetată de alergeni la persoanele alergice, în scopul modificării răspunsului imunologic la alergen.

Sistemul imunitar este ținta efectului farmacodinamic al imunoterapiei alergice, însă mecanismul complet și precis de acțiune în ceea ce privește efectul clinic nu este pe deplin înțeles. S-a demonstrat că tratamentul cu ACARIZAX induce o creștere a IgG4 specifică acarienilor din praful de casă și induce un răspuns sistemic de anticorpi care poate concura cu IgE în legarea alergenilor acarieni. Acest efect este observat deja după 4 săptămâni de tratament.

ACARIZAX acționează asupra cauzei bolii alergice respiratorii declanșată de acarienii din praful de casă, iar efectul clinic în timpul tratamentului a fost demonstrat atât pentru căile respiratorii superioare, cât și inferioare. Protecția de bază oferită de ACARIZAX duce la îmbunătățirea controlului bolilor și la îmbunătățirea calității vieții demonstrate prin ameliorarea simptomelor, reducerea nevoii de alte medicamente și un risc redus de exacerbare.

#### Eficacitatea clinică la adulți

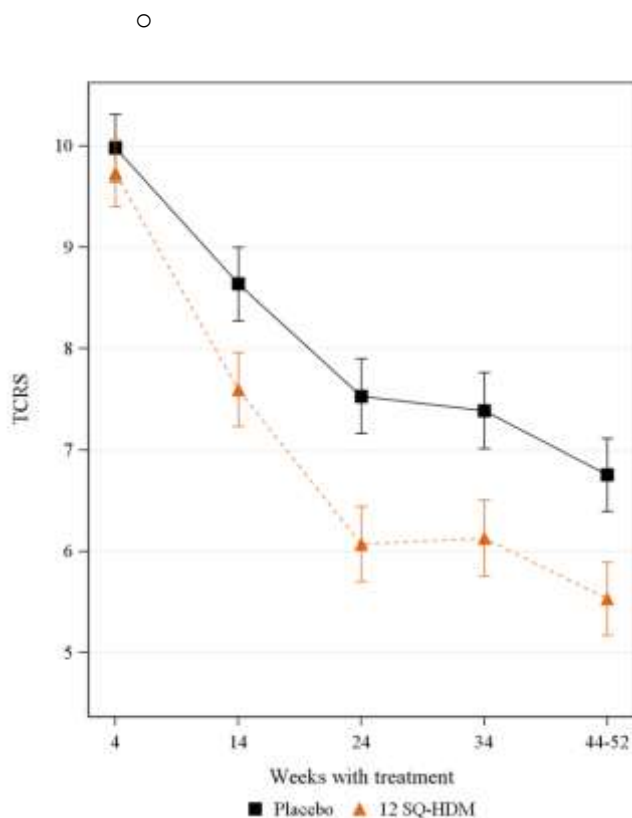
Eficacitatea tratamentului cu ACARIZAX 12 SQ-HDM în boala alergică respiratorie cauzată de acarieni din praful din casă a fost investigată în două studii dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, cu obiective diferite și la diferite grupe de pacienți. Două treimi din subiecții din studii au fost sensibilizați la mai mulți alergeni decât la acarienii din praful din casă. Sensibilizarea la acarienii din praful de casă sau la acarienii din praful de casă și unul sau mai mulți alergeni nu a afectat rezultatele studiului. Sunt prezentate, de asemenea, dovezi de susținere dintr-un studiu în cameră de expunere la alergeni, precum și un studiu efectuat cu doze mai mici.

### **Rinită alergică**

#### Studiul MERIT (MT-06)

- Studiul MERIT a inclus 992 adulți cu rinită alergică moderată până la severă cauzată de acarieni din praful de casă, în ciuda utilizării farmacoterapiei rinitei. Subiecții au fost randomizați la aproximativ 1 an de tratament zilnic cu 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM sau placebo și li s-a oferit acces gratuit la farmacoterapia standardizată de rinită. Subiecții au fost văzuți de un specialist aproximativ la fiecare două luni în timpul întregului proces.

- Criteriul final principal de evaluare a fost media scorului total combinat zilnic de rinită (TCSR) evaluat în ultimele 8 săptămâni de tratament.
  - o TCSR a fost suma scorului zilnic al simptomelor de rinită și a scorului zilnic de medicație pentru rinită. Scorul simptomelor de rinită a evaluat zilnic 4 simptome nazale ( rinoree, obstrucție nazală, prurit nazal, strănutul) pe o scară cuprinsă între 0-3 (fără simptome, simptome ușoare, moderate, severe), adică intervalul de scară este 0-12. Scorul zilnic de medicație pentru rinită a fost suma scorului pentru administrarea intranasală de corticosteroizi (2 puncte per puf, maxim 4 puf pe zi) și administrarea orală de antihistaminic (4 puncte per comprimat, maxim 1 comprimat pe zi), adică interval: 0- 12. Astfel, intervalul TCSR este: 0-24.
- Criteriile predefinite secundare suplimentar au fost scorul total combinat de rinoconjunctivă și scorul chestionarului privind calitatea vieții la pacienții cu rinoconjunctivă (RQLQ).
- Criteriile de evaluare post-hoc a zilelor cu exacerbare a rinitei au fost, de asemenea, desfășurate pentru a demonstra în continuare semnificația clinică a rezultatelor.
  - o O exacerbare a rinitei a fost definită ca o zi în care subiectul a revenit la nivelul ridicat al simptomelor necesare pentru includerea în studiu: un scor al simptomelor de rinită de cel puțin 6 sau cel puțin 5, cu un simptom evaluat ca sever.



**Studiul MERIT: Dezvoltarea în timp a scorului total combinat de rinită**

TCSR: scor total combinat de rinită (simptome + scor medicație).

Criteriul final principal a fost media TCSR zilnic în aproximativ ultimele 8 săptămâni de tratament (săptămâni ~ 44-52).

Mediile ajustate ale TCSR medii în timp, cu marje de eroare pentru diferența de medii

Rezultate MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Efectul tratamentului		Valoarea p
	N	Scor	N	Scor	Diferența absolută <sup>c</sup>	Diferența relativă <sup>d</sup>	
<b>Scor total combinat de rinită</b>							
FAS-MI <sup>a</sup> (media ajustată)	318	5.71	338	6.81	1.09 [0.35;1.84]	-	<b>0.004</b>
FAS <sup>b</sup> (media ajustată)	284	5.53	298	6.76	1.22 [0.49;1.96]	18%	<b>0.001</b>
FAS <sup>b</sup> (mediu)	284	5.88	298	7.54	1.66	22%	-



Rezultate MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Efectul tratamentului		
Criteriile predefinite secundare	N	Scor	N	Scor	Diferența absolută <sup>c</sup>	Diferența relativă <sup>d</sup>	Valoare p
<b>Scorul simptomelor de rinită</b>							
FAS <sup>b</sup> (media ajustată)	284	2.76	298	3.30	0.54 [0.18;0.89]	16%	<b>0.003</b>
FAS <sup>b</sup> (mediu)	284	2.98	298	3.98	1.00	25%	-
<b>Scorul medicației în rinită</b>							
FAS <sup>b</sup> (media ajustată)	284	2.22	298	2.83	0.60 [0.08;1.13]	21%	<b>0.024</b>
FAS <sup>b</sup> (mediu)	284	2.83	298	4.00	1.17	29%	-
<b>Scor total combinat de rinoconjunctivă</b>							
FAS <sup>b</sup> (media ajustată)	241	7.91	257	9.12	1.21 [0.13;2.28]	13%	<b>0.029</b>
FAS <sup>b</sup> (mediu)	241	8.38	257	10.05	1.67	17%	-
<b>Scorul chestionarului privind calitatea vieții în rinoconjunctivă (RQLQ(S))</b>							
FAS <sup>b</sup> (media ajustată)	229	1.38	240	1.58	0.19 <sup>e</sup> [0.02;0.37]	12%	<b>0.031</b>
FAS <sup>b</sup> (mediu)	229	1.25	240	1.46	0.21	14%	-
<b>Criteriile de evaluare post-hoc</b>	<b>N</b>	<b>Proportie</b>	<b>N</b>	<b>Proportie</b>	<b>Raportul cotelor<sup>f</sup> [95% CL]</b>		<b>Valoare p</b>
<b>Probabilitatea de a avea o zi cu exacerbare a rinitei</b>							
FAS (estimat) <sup>b</sup>	284	5.33%	298	11.14%	0.45 [0.28;0.72]		<b>0.001</b>
<b>Probabilitatea de a avea o zi cu o exacerbare a rinitei, în ciuda utilizării farmacoterapiei pentru rinită</b>							
FAS (estimat) <sup>b</sup>	284	3.43%	298	6.50%	0.51 [0.32;0.81]		<b>0.005</b>

N: număr de subiecți din grupul de tratament cu date disponibile pentru evaluare. Î: interval de încredere FAS-MI: set complet de analiză multidimensională. Evaluarea urmărește subiecții care au întrerupt studiul înainte de perioada de evaluare a eficacității la subiecții din grupul cu placebo. Pentru analiza primară (FAS-MI) doar diferența absolută a fost pre-specificată.

b FAS: set complet de analiză. Toate datele disponibile au fost utilizate în întregime, adică incluzând subiecții care au furnizat date în perioada de evaluare a eficacității.

c Diferență absolută: placebo minus 12 SQ-HDM, 95% interval de încredere.

d Diferența relativă comparativ cu placebo: placebo minus 12 SQ-HDM împărțit la placebo.

e Diferența dintre 12 SQ-HDM și placebo a fost determinată în principal de diferențele în trei domenii: tulburări de somn, probleme practice și simptome la nivelul nasului.

f Riscul relativ pentru o exacerbare a rinitei: 12 SQ-HDM față de placebo.

### Dovezi în susținere - rinită alergică

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază II, a fost efectuat la 124 de adulți cu rinită alergică la acarieni într-o cameră de expunere la alergeni. Înainte de fiecare expunere la alergen, subiecții cărora li s-au întrerupt medicamentele antialergice la sfârșitul perioadei de provocare alergică după 24 de săptămâni de administrare de 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM sau placebo, scorul mediu al simptomelor de rinită a fost de 7,45 [6,57; 8,33] în grupul cu placebo și 3,83 [2,94; 4,72] în grupul cu 12 SQ-HDM, corespunzând unei diferențe absolute de 3,62 și unei diferențe relative de 49% (interval de încredere 95% [35%; 60%], p < 0,001). Diferența dintre 12 SQ-HDM și placebo a fost, de asemenea, semnificativă statistic la 16 săptămâni (scoruri medii de 4,82 și 6,90, diferență de 2,08 corespunzătoare 30%, Î 95% [17%; 42%], p < 0,001) și la 8 săptămâni (scoruri medii de 5,34 și 6,71, diferență de 1,37 corespunzătoare 20%, Î 95% [7%; 33%], p = 0,007).

### **Astmul alergic**

#### Studiul MITRA (MT-04)

Studiul MITRA a inclus 834 adulți cu astm alergic la acarieni din praf de casă, care nu sunt bine controlați prin utilizarea zilnică de corticosteroizi inhalatori (CSI) corespunzând la 400-1200 μg budesonidă. Tuturor subiecților li s-a administrat timp de 7-12 luni tratament cu 12 SQ-HDM, 6 SQ-

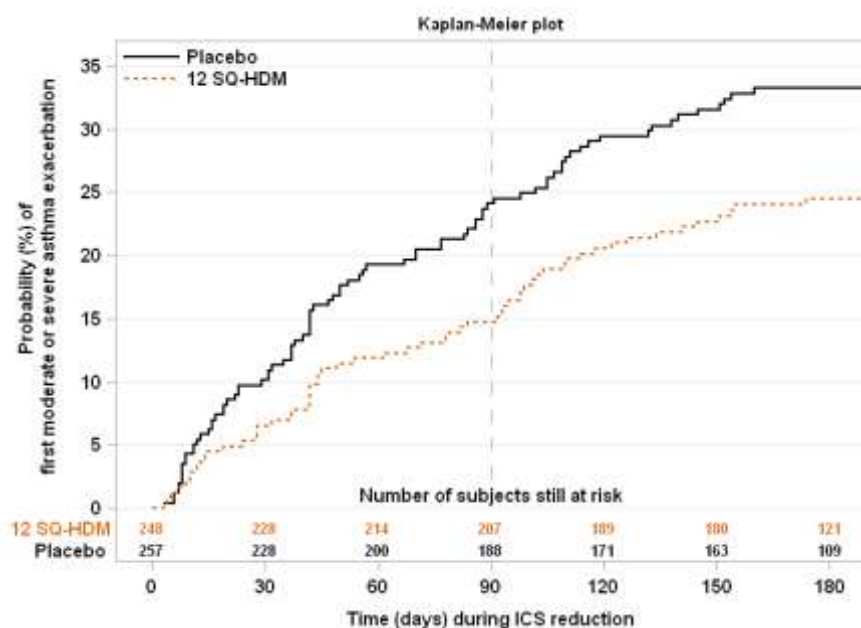
HDM sau placebo în plus față de CSI și beta-agonist cu acțiune scurtădurată înainte de a scădea dozei de CSI. Înainte de randomizare nu a existat o fază de reducere treptată a dozei pentru a stabili cea mai mică doză de întreținere a CSI. A fost evaluată eficacitatea în funcție de timpul până la prima exacerbare moderată sau severă a astmului, în urma reducerii CSI în ultimele 6 luni ale tratamentului de 13-18 luni.

o Definiția unei exacerbări moderate a astmului bronșic a fost îndeplinită dacă subiectul a prezentat unul sau mai multe dintre cele 4 criterii de mai jos și a dus la modificarea tratamentului:

- Trezirea nocturnă sau creșterea frecvenței simptomelor: trezirile nocturne din cauza astmului bronșic care necesită administrare de beta<sub>2</sub> agonist cu durată scurtă de acțiune ( BADSA) timp de două nopți consecutive sau o creștere de  $\geq 0,75$  de la valoarea inițială al scorului simptomelor zilnice în două zile consecutive.
- Creșterea utilizării BADSA: creștere utilizării ocazionale a BADSA în două zile consecutive (creștere minimă: 4 pufpe zi).
- Deteriorarea funcției pulmonare:  $\geq 20\%$  scăderea PEF de la valoarea inițială în cel puțin două dimineți/seri consecutive sau  $\geq 20\%$  scăderea FEV<sub>1</sub> față de valoarea inițială.
- Vizită pentru asistență medicală: vizită la camera de urgență/în caz de astm care nu necesită tratament cu corticosteroizic administrare sistemică.

o O exacerbare severă a astmului bronșic a fost definită ca prezența a cel puțin una dintre următoarele două:

- Necesitatea administrării sistemice de corticosteroizi  $\geq 3$  zile
- Vizită în camera de gardă care necesită administrare sistemică de corticosteroizi sau spitalizare pentru  $\geq 12$ h.



**Studiul MITRA - ilustrarea datelor de eficacitate primară: Dezvoltarea în timp a riscului de apariție a unei exacerbări moderate sau severe a astmului bronșic în timpul scăderii / întreruperii CSI.**

Pe graficul timp = 0 reprezintă timpul de scădere a CSI la 50%. După aproximativ 3 luni, adică după 90 de zile, CSI a fost complet întrerupt pentru acei subiecți care nu au prezentat exacerbări.

Rezultate MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Eficacitatea 12 SQ-HDM asupra placebo		Valoare p
	N	n (%)	N	n (%)	Risc relativ [95% CL]	Reducerea riscului	
<b>Criteriul final principal</b>							
Orice exacerbare, moderată sau severă (FAS-MI) <sup>b</sup>	282	59 (21%)	277	83 (30%)	<b>0.69</b> [0.50;0.96]	31%	<b>0.027</b>
Orice exacerbare, moderată sau severă (FAS) <sup>c</sup>	248	59 (24%)	257	83 (32%)	<b>0.66</b> [0.47;0.93]	34%	<b>0.017</b>

Rezultate MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Eficacitatea 12 SQ-HDM asupra placebo		Valoarea p
	N	n (%)	N	n (%)	Risc relativ [95% CL]	Reducerea riscului	
<b>Analize predefinite ale componentelor criteriului final principal</b>							
Trezire nocturnă sau creștere a simptomelor <sup>c</sup>	248	39 (16%)	257	57 (22%)	<b>0.64</b> [0.42;0.96]	36%	<b>0.031</b>
Creșterea utilizării BADSA <sup>c</sup>	248	18 (7%)	257	32 (12%)	<b>0.52</b> [0.29;0.94]	48%	<b>0.029</b>
Deteriorarea funcției pulmonare <sup>c</sup>	248	30 (12%)	257	45 (18%)	<b>0.58</b> [0.36;0.93]	42%	<b>0.022</b>
Execerbare severă <sup>c</sup>	248	10 (4%)	257	18 (7%)	0.49 [0.23;1.08]	51%	0.076

N: număr de subiecți din grupul de tratament cu date disponibile pentru analiză.

n (%): numărul și procentul de subiecți din grupul de tratament ce îndeplinește criteriile.

Î: intervale de încredere

o Estimare după risc relativ

b FAS-MI: set complet de analiză multidimensională. Evaluarea urmărește subiecții care au întrerupt studiul înainte de perioada de evaluare a eficacității la subiecții din grupul cu placebo.

c FAS: set complet de analiză. Toate datele disponibile au fost utilizate în întregime, adică incluzând toți subiecții care au furnizat date în perioada de evaluare a eficacității.

Au fost, de asemenea, efectuate analize post-hoc ale simptomelor de astm bronșic și ale medicamentelor simptomatice administrate în ultimele 4 săptămâni ale perioadei de tratament înainte de scăderea corticosteroizilor administrați inhalator pentru a investiga efectul ACARIZAX ca tratament adjuvant la tratamentul cu corticosteroizi inhalatori. Analizele au evaluat scorurile date de simptomele din timpul zilei și din timpul nopții, trezirile nocturne și utilizarea BADSA. Analizele post-hoc au arătat în mod constant diferențe numerice în favoarea administrării 12 SQ-HDM comparativ cu placebo pentru toți parametrii investigați în ultimele 4 săptămâni înainte de scăderea dozei de corticosteroizi administrați inhalator. Diferențele privind scorul simptomelor astmului bronșic ( $p = 0.0450$ ) și riscul relativ pentru trezirile nocturne ( $p = 0.0409$ ) au fost numai statistic semnificative.

#### Dovezi în susținere - astm alergic

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, de fază II, 604 subiecți  $\geq 14$  ani, cu astm alergic la acarieni din praful de casă controlat cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie (100-800  $\mu\text{g}$  budesonidă) și antecedente clinice de rinită alergică la acarieni din praf de casă au fost randomizați timp de aproximativ 1 an pentru tratament cu 1, 3 sau 6 SQ-HDM sau administrare de placebo. La sfârșitul perioadei de 4 săptămâni de evaluare a eficacității studiului, modificarea medie de la valoarea inițială în doza zilnică de ICS a fost de 207,6  $\mu\text{g}$  budesonidă în grupul 6 SQ-HDM și de 126,3  $\mu\text{g}$  în grupul placebo, corespunzând cu o diferență absolută de 81  $\mu\text{g}$  budesonidă pe zi (95% interval de încredere [27; 136],  $p = 0,004$ ). Reducerile medii relative și cele medii ale CSI de la valoarea inițială au fost de 42% și 50% pentru 6 SQ-HDM și 15% și 25% pentru placebo. Într-o analiză post-hoc a unui subgrup ( $N = 108$ ) de subiecți cu control slab al astmului și ICS  $\geq 400$   $\mu\text{g}$  budesonidă, modificarea medie de la valoarea inițială a dozei zilnice de CSI a fost de 384,4  $\mu\text{g}$  budesonidă în grupul 6 SQ-HDM și 57,8  $\mu\text{g}$  în grupul placebo care corespunde unei diferențe absolute între 6 SQ-HDM și placebo de 327  $\mu\text{g}$  budesonidă pe zi (IC 95% [182; 471],  $p < 0,0001$ , analiză post-hoc).

## Copii și adolescenți

### Rinită alergică:

#### Copii cu vârsta de 5-11 ani

Experiența clinică în tratamentul rinitei alergice cu ACARIZAX la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost stabilită.

#### Adolescenți cu vârsta de 12-17 ani

Eficacitatea tratamentului cu 12 SQ-HDM în rinita alergică la acarieni din praf de casă la adolescenți a fost investigată în două studii dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo (P001 și TO-203-3-2). În aceste studii, o parte din subiecți au fost adolescenți.

- Studiul P001 a cuprins 189 de adolescenți (din 1482 de subiecți randomizați în total) cu rinită alergică/rinoconjunctivită alergică moderată până la severă, cu sau fără astm. Subiecții au fost randomizați la aproximativ 1 an de tratament zilnic cu 12 SQ-HDM sau placebo și li s-a oferit acces gratuit la farmacoterapia standardizată pentru rinită.

Obiectivul principal a fost scorul total combinate zilnic de rinită (TCRS) evaluat în ultimele 8 săptămâni de tratament.

După 1 an de tratament cu 12 SQ-HDM, s-a constatat o diferență absolută în medie de 1,0 (95% interval de încredere [0,1; 2,0]) și o diferență relativă de 22% ( $p = 0,024$ ) în comparație cu placebo.

- Studiul TO-203-3-2 a cuprins 278 de adolescenți (din 851 subiecți randomizați în total) cu rinită alergică persistentă moderată până la severă. Subiecții au fost randomizați la aproximativ 1 an de tratament zilnic cu 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM sau placebo și li s-a oferit acces gratuit la farmacoterapia standardizată pentru rinită.

Criteriul primar a fost TCRS mediu zilnic evaluat în ultimele 8 săptămâni de tratament.

La sfârșitul studiului, după 1 an de tratament cu 12 SQ-HDM, o diferență absolută în medie de 1,0 (95% interval de încredere [0,1; 1,9],  $p = 0,037$ ) și o diferență relativă de 20% în comparație cu placebo a fost găsită în grupul de adolescenți.

Subgrupe de adolescenți	12 SQ-HDM		Placebo		Efectul tratamentului		Valoarea p
	N	Scor	N	Scor	Diferență absolută	Diferență relativă <sup>d</sup>	
<b>P001</b>							
FAS (media ajustată)	76	3.6	84	4.8	1.2 <sup>a</sup> [0.1;2.3]	25%	<b>&lt;0.05</b>
FAS (mediu)	76	3.3	84	4.3	1.0 <sup>b</sup> [0.1;2.0]	22%	<b>0.024</b>
<b>TO-203-3-2</b>							
FAS (media ajustată)	99	4.1	92	5.1	1.0 <sup>c</sup> [0.1;1.9]	20%	<b>0.037</b>
FAS (mediu)	99	4.2	92	5.2	1.0	19%	-

TCRS: scorul total al rinitei combinate

a: ANCOVA

b: estimare Hodges-Lehmann cu intervale de încredere de 95% (analiză primară în procesul P001)

c: Model liniar cu efecte mixte (analiză primară în procesul TO-203-3-2)

d: Diferența relativă față de placebo: placebo minus 12 SQ-HDM împărțit la placebo

## ***Astm alergic:***

### Copii și adolescenți cu vârsta de 5-17 ani

Experiența clinică în tratamentul rinitei alergice cu ACARIZAX la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu a fost stabilită.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu ACARIZAX la copiii cu vârsta sub 5 ani în alergia respiratorie la acarieni din praf de casă (tratamentul rinitei alergice, tratamentul astmului).

### Pacienți vârstnici

ACARIZAX nu este indicat la pacienți cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 4.2). Există date limitate de siguranță și tolerabilitate pentru pacienții cu vârsta > 65 de ani.

### Tratamentul pe termen lung

Ghidurile internaționale de tratament se referă la o perioadă de tratament de 3 ani pentru imunoterapia alergică pentru a realiza modificarea bolii. Datele privind eficacitatea sunt disponibile pentru 18 luni de tratament cu ACARIZAX din studiul MITRA. Eficacitatea pe termen lung nu a fost stabilită.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu s-au efectuat studii clinice care să investigheze profilul farmacocinetic și metabolizarea ACARIZAX. Efectul imunoterapiei pentru alergie este mediat prin mecanisme imunologice și există informații limitate privind proprietățile farmacocinetice.

Moleculele active ale unui extract de alergen sunt compuse în principal din proteine. Pentru medicamentele utilizate în cadrul imunoterapiei pentru alergie administrate sublingual, studiile au arătat că nu are loc o absorbție pasivă a alergenului prin mucoasa cavității bucale. Dovezile arată că alergenul este preluat prin mucoasa cavității bucale de către celulele dendritice, în special celulele Langerhans. Alergenul care nu este absorbit în acest mod este de așteptat să fie hidrolizat până la aminoacizi și polipeptide mici în lumenul tractului gastro-intestinal. Nu există dovezi care să sugereze că alergenii prezenți în ACARIZAX sunt absorbiți în sistemul vascular după administrarea sublinguală în orice cantitate semnificativă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile convenționale privind toxicitatea generală și toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șoareci nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Gelatină (sursă din pește)

Manitol

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu. Fiecare blister conține 10 liofilizate orale.

Mărimi de ambalaj: 10, 30 și 90.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13325/2020/01-02-03

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/ REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Ianuarie 2020  
Reînnoirea autorizației – Iulie 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2023