

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ACARIZAX[®], 12 SQ-HDM, oralni liofilizat

INN: standardizovani ekstrakt alergena grinja iz kućne prašine *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan oralni liofilizat sadrži 12 SQ-HDM* standardizovanog ekstrakta alergena grinja iz kućne prašine *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni liofilizat.

Okrugli oralni liofilizat, bele do skoro bele boje sa utisnutom oznakom pentagona.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek ACARIZAX je indikovano kod odraslih pacijenata (18-65 godina) kod kojih je na osnovu istorije bolesti i pozitivnog ispitivanja osetljivosti na grinje iz kućne prašine (*prick* kožni test i/ili određivanje specifičnog IgE) dijagnostikovano najmanje jedno od sledećih stanja:

- trajni, umereni do teški alergijski rinitis uzrokovan grinjama iz kućne prašine uprkos primeni lekova za ublažavanje simptoma;
- alergijska astma uzrokovana grinjama iz kućne prašine koja nije odgovarajuće kontrolisana inhalacionim kortikosteroidima i povezana je sa blagim do teškim alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjama iz kućne prašine. Status pacijenata sa astmom treba pažljivo proceniti pre početka lečenja (videti odeljak 4.3).

Lek ACARIZAX je indikovano kod adolescenata (12-17 godina) kod kojih je na osnovu istorije bolesti i pozitivnog ispitivanja osetljivosti na grinje iz kućne prašine (*prick* kožni test i/ili određivanje specifičnog IgE) dijagnostikovana preosetljivost sa perzistentnim umerenim do teškim alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjama iz kućne prašine, uprkos primeni lekova za ublažavanje simptoma.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle i adolescente (12-17 godina) je jedan oralni liofilizat (12 SQ-HDM) dnevno.

Početak kliničkog dejstva treba očekivati 8-14 nedelja nakon početka terapije. Međunarodne smernice za lečenje odnose se na period lečenja imunoterapijom alergije od 3 godine radi postizanja modifikacije bolesti. Podaci o efikasnosti dostupni su za 18 meseci terapije lekom ACARIZAX kod odraslih; nema podataka za 3 godine terapije (videti odeljak 5.1). Ako poboljšanje nije postignuto tokom prve godine terapije lekom ACARIZAX, nije indikovano nastavljanje terapije ovim lekom.

Pedijatrijska populacija

Alergijski rinitis: Doziranje je isto kod odraslih i adolescenata (12-17 godina). Kliničko iskustvo u terapiji alergijskog rinitisa primenom leka ACARIZAX kod dece < 12 godina nije ustanovljeno.

Lek ACARIZAX nije namenjen za terapiju alergijskog rinitisa kod dece mlađe od 12 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.1.

Alergijska astma: Kliničko iskustvo u terapiji alergijske astme primenom leka ACARIZAX kod dece < 18 godina nije ustanovljeno. Lek ACARIZAX nije namenjen za terapiju alergijske astme kod dece mlađe od 18 godina.

Starije osobe

Kliničko iskustvo u imunoterapiji lekom ACARIZAX kod odraslih > 65 godina nije utvrđeno. Lek ACARIZAX nije namenjen za primenu kod osoba starijih od 65 godina (videti odeljak 5.1).

Način primene

Terapiju lekom ACARIZAX treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju alergijskih bolesti.

Prvi oralni liofilizat treba primeniti uz nadzor lekara, a pacijenta treba pratiti najmanje pola sata kako bi se omogućio razgovor i, po potrebi, lečenje trenutnih neželjenih dejstava.

Lek ACARIZAX je oralni liofilizat. Nakon otvaranja blistera, oralni liofilizat treba odmah izvaditi iz ležišta blistera suvim prstima i staviti ga ispod jezika gde će se rastopiti. Gutanje treba izbegavati otprilike 1 minut. Ne treba uzimati hranu i piće narednih 5 minuta.

Ako se terapija lekom ACARIZAX prekine u periodu do 7 dana, pacijent može da nastavi lečenje. Ako se terapija prekida na duže od 7 dana, preporučuje se da se pacijent obrati lekaru pre nastavka lečenja.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti sa FEV1 <70% od predviđene vrednosti (nakon odgovarajućeg farmakološkog lečenja) na početku terapije.

Pacijenti sa teškim pogoršanjem astme u poslednja 3 meseca.

Kod pacijenata sa astmom koji imaju akutnu respiratornu infekciju, započinjanje terapije lekom ACARIZAX treba odložiti do izlečenja infekcije.

Pacijenti sa aktivnim ili slabo kontrolisanim autoimunskim bolestima, imunološkim anomalijama, imunodeficijencijama, imunosupresijom ili malignim neoplastičnim bolestima od značaja za ovu bolest.

Pacijenti sa akutni teškim zapaljenjem u usnoj duplji ili ranama u ustima (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Astma

Astma je poznati faktor rizika za teške sistemske alergijske reakcije.

Pacijente treba upozoriti da lek ACARIZAX nije namenjen za terapiju akutnih egzacerbacija astme. U slučaju akutnog pogoršanja astme, potrebno je koristiti bronhodilatator kratkog dejstva. Ako pacijenti

smatraju da lečenje bronhodilatatorom kratkog dejstva nije efikasno ili im treba više inhalacija nego inače, moraju potražiti pomoć lekara.

Pacijente sa astmom treba uputiti da odmah zatraže pomoć lekara ako im se astma naglo pogorša.

Lek ACARIZAX u početku treba koristiti kao dodatak terapiji, a ne kao zamena za postojeće lekove protiv astme. Ne preporučuje se nagli prekid uzimanja lekova za kontrolu astme nakon početka primene leka ACARIZAX. Smanjenje doza lekova za kontrolu astme mora se sprovoditi postepeno, pod nadzorom lekara, prema smernicama za lečenje astme.

Teške sistemske alergijske reakcije

Odmah treba prekinuti terapiju i obratiti se lekaru u slučaju teške sistemske alergijske reakcije, teškog pogoršanja astme, angioedema, otežanog gutanja, otežanog disanja, promene glasa, hipotenzije ili osećaja punoće u grlu. Pojava sistemskih simptoma može da uključuje: nalete crvenila, pruritus, osećaj vrućine, opštu neprijatnost i agitaciju/anksioznost.

Jedna od mogućnosti terapije teških sistemskih alergijskih reakcija je primena adrenalina. Dejstvo adrenalina se može pojačati kod pacijenata lečenih tricikličnim antidepressivima, inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) i/ili inhibitorima katehol-O-metiltransferaze (COMT) sa mogućim smrtnim ishodom. Dejstva adrenalina mogu da budu smanjena kod pacijenata lečenih beta-blokatorima.

Kardiološki pacijenti mogu biti izloženi povećanom riziku u slučaju sistemskih alergijskih reakcija. Kliničko iskustvo u primeni leka ACARIZAX kod pacijenata sa srčanim oboljenjima je ograničeno. Ovo se mora uzeti u obzir pre započinjanja imunoterapije alergenom.

Uvođenje leka ACARIZAX treba pažljivo razmotriti kod pacijenata koji su ranije imali sistemsku alergijsku reakciju na supkutanu specifičnu imunoterapiju alergenima grinja iz kućne prašine, a treba da budu dostupne i odgovarajuće mere za terapiju mogućih reakcija. Ovo se zasniva na iskustvu sa odgovarajućim lekom za imunoterapiju alergije na polen trava u obliku sublingvalnih tableta u periodu nakon stavljanja leka u promet, koje ukazuje da se rizik od teške alergijske reakcije može povećati kod pacijenata koji su prethodno razvili sistemsku alergijsku reakciju na supkutanu imunoterapiju sa polenom trava.

Zapaljenje u usnoj duplji

Kod pacijenata sa teškim zapaljenjem u usnoj duplji (npr. oralni *lichen planus*, ulkusi u ustima ili oralna kandidijaza), ranama u ustima ili nakon oralnog hirurškog zahvata, uključujući vađenje zuba ili nakon gubitka zuba, početak terapije lekom ACARIZAX treba odložiti, a već započetu terapiju treba privremeno prekinuti kako bi se omogućilo zaceljivanje usne šupljine.

Lokalne alergijske reakcije

Pri terapiji lekom ACARIZAX, pacijent je izložen alergenu koji uzrokuje simptome alergije. Stoga se tokom terapije mogu očekivati lokalne alergijske reakcije. Ove reakcije su obično blage ili umerene; međutim, mogu se pojaviti i teže orofaringealne reakcije. Ako pacijent pri terapiji razvije značajne lokalne neželjene reakcije, treba razmotriti primenu lekova protiv alergije (npr. antihistaminika).

Eozinofilni ezofagitis

Prijavljeni su slučajevi eozinofilnog ezofagitisa povezani sa terapijom lekom ACARIZAX. Kod pacijenata sa teškim ili upornim gastroezofagealnim simptomima poput disfagije ili dispepsije, terapiju lekom ACARIZAX treba prekinuti i mora se potražiti lekarska pomoć.

Autoimunske bolesti u remisiji

Kod pacijenata sa autoimunskim bolestima u remisiji dostupni su ograničeni podaci u lečenju imunoterapijom alergenom. Stoga se kod ovakvih pacijenata lek ACARIZAX mora propisivati uz oprez.

Alergija na hranu

Lek ACARIZAX može da sadrži riblji protein u tragovima. Dostupni podaci nisu ukazivali na povećani rizik od alergijskih reakcija kod pacijenata alergičnih na ribu.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa drugim lekovima kod ljudi, a nisu ni iz bilo kog drugog izvora utvrđene moguće interakcije sa drugim lekovima. Istovremena terapija simptomatskim lekovima protiv alergija može da poveća nivo tolerancije pacijenta na imunoterapiju. Ovo treba uzeti u obzir pri prestanku uzimanja takvih lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o kliničkom iskustvu u primeni leka ACARIZAX kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na povećani rizik za plod. Terapija lekom ACARIZAX ne sme se započeti tokom trudnoće. Ako tokom terapije nastupi trudnoća, Terapija se može nastaviti nakon procene opšteg stanja (uključujući funkciju pluća) pacijentkinje i reakcije na prethodno davanje leka ACARIZAX. Kod pacijentkinja sa postojećom astmom preporučuje se pažljivo praćenje tokom trudnoće.

Dojenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni leka ACARIZAX tokom dojenja. Ne očekuju se dejstva na odojčad.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju leka ACARIZAX na plodnost. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza kod miševa nisu uočena dejstva na reproduktivne organe ni kod mužjaka ni kod ženki.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ACARIZAX nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Osobe koje uzimaju lek ACARIZAX prvenstveno treba da očekuju pojavu blagih do umerenih lokalnih alergijskih reakcija tokom prvih nekoliko dana terapije i njihovo povlačenje tokom nastavka terapije (1-3 meseca) (videti odeljak 4.4). Kod većine događaja, početak reakcije treba očekivati u roku od 5 minuta nakon uzimanja leka ACARIZAX svakog dana njene pojave, a povlačenje nakon nekoliko minuta ili sati. Mogu da se jave teške orofaringealne alergijske reakcije (videti odeljak 4.4).

Prijavljeni su izolovani slučajevi teškog akutnog pogoršanja simptoma astme. Pacijenti sa poznatim faktorima rizika ne smeju da započnu terapiju lekom ACARIZAX (videti dodeljak 4.3).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća tabela neželjenih reakcija zasniva se na podacima iz placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja leka ACARIZAX kod odraslih i adolescenata sa alergijskim rinitisom i/ili alergijskom astmom izazvanim grinjama iz kućne prašine i iz spontanijh prijava.

Neželjene reakcije su grupisane prema MedDRA klasifikaciji učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	<i>veoma često</i>	nazofaringitis
	<i>često</i>	bronhitis, faringitis, rinitis, sinuzitis
	<i>povremeno</i>	laringitis
Poremećaji imunskog	<i>povremeno</i>	anafilaktička reakcija

sistema		
Poremećaji nervnog sistema	često	disgeuzija
	povremeno	vrtočlavica, parestezija
Poremećaji oka	često	pruritus oka
	povremeno	alergijski konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	veoma često	pruritus uha
	povremeno	neprijatnost u uhu
Kardiološki poremećaji	povremeno	palpitacije
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	veoma često	iritacija grla
	često	astma, kašalj*, disfonija, dispnea, orofaringealni bol, faringealni edem
	povremeno	zapušenost nosa, neprijatnost u nosu, edem u nosu, faringealni eritem, rinoreja, kijanje, stegnutost u grlu, tonzilarna hipertrofija
Gastrointestinalni poremećaji	retko	edem larinksa, opstrukcija nosa, edem traheje
	veoma često	edem usana, edem usta, oralni pruritus
	često	bol u abdomenu, dijareja, disfagija, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, glosodinitis, glositis, pruritus usana, ulceracija u ustima, bol u ustima, pruritus jezika, mučnina, neprijatnost u ustima, oralni mukozni eritem, oralna parestezija, stomatitis, edem jezika, povraćanje
	povremeno	suva usta, bol u usnama, ulceracija na usnama, ezofagealna iritacija, plikovi na oralnoj mukozni, uvećanje pljuvačnih žlezda, hipersekrecija pljuvačnih žlezda
	retko	eozinofilni ezofagitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	pruritus, urtikarija
	povremeno	eritem
	retko	angioedem
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	nelagodnost u grudima, zamor
	povremeno	malaksalost, osećaj stranog tela

Opis odabranih neželjenih reakcija

Ako pacijent razvije značajne neželjene reakcije tokom terapije, treba razmotriti primenu lekova protiv alergija.

Nakon stavljanja u promet leka ACARIZAX prijavljeni su slučajevi ozbiljnih sistemskih alergijskih reakcija, uključujući anafilaksu. Stoga je nadzor lekara pri prvom uzimanju oralnog liofilizata važna mera opreza (videti odeljak 4.2). Međutim, u nekim slučajevima ozbiljne sistemske alergijske reakcije su se javile pri primeni neke od sledećih doza nakon početne doze.

U slučaju akutnog pogoršanja simptoma astme ili teških sistemskih alergijskih reakcija, angioedema, otežanog gutanja, otežanog disanja, promene glasa, hipotenzije ili osećaja punoće u grlu, potrebno je odmah se obratiti lekaru. Prijavljena je hipertenzivna kriza nakon respiratornog distresa ubrzo nakon uzimanja leka ACARIZAX. U takvim slučajevima, terapiju treba trajno prekinuti ili dok lekar ne preporuči drugačije.

* U kliničkim ispitivanjima kašalj je primećen sa istom učestalošću kod primene leka ACARIZAX i placeba.

Pedijatrijska populacija

Lek ACARIZAX nije indikovano za primenu kod pacijenata mlađih od 12 godina (videti odeljak 4.2). Za pacijente uzrasta 5-11 godina dostupni su ograničeni podaci, a ne postoje podaci o terapiji lekom

ACARIZAX kod dece mlađe od 5 godina. Prijavljene neželjene reakcije kod adolescenata bile su slične po učestalosti, tipu i težini kao kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U studijama faze I, odrasli ispitanici sa alergijom izazvanom grinjama iz kućne prašine bili su izloženi dozama do 32 SQ-HDM. Nisu dostupni podaci o izloženosti dozama iznad preporučene dnevne doze od 12 SQ-HDM kod adolescenata.

Ako se uzimaju doze veće od preporučene dnevne doze, povećava se rizik od pojave neželjenih dejstava, uključujući rizik od sistemskih alergijskih reakcija ili teških lokalnih alergijskih reakcija. U slučaju teških reakcija poput angioedema, otežanog gutanja, otežanog disanja, promene glasa ili osećaja punoće u grlu, potreban je hitan lekarski pregled. Ove reakcije treba lečiti odgovarajućim simptomatskim lekovima.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: alergeni, ekstrakti alergena

ATC kod: V01AA03

Mehanizam dejstva

Lek ACARIZAX je lek za imunoterapiju alergija. Imunoterapija alergija primenom proizvoda alergena je ponavljana primena alergena kod osoba sa alergijom, sa ciljem da se izmeni imunološki odgovor na alergen.

Imunaki sistem je ciljni sistem farmakodinamskog dejstva imunoterapije alergije, ali potpuni i tačan mehanizam dejstva u odnosu na kliničko dejstvo, nije u potpunosti poznat. Dokazano je da lek ACARIZAX podstiče povećanje specifičnog IgG₄ na grinje iz kućne prašine, podsticanjem sistemskog odgovora antitela, koja se mogu takmičiti sa IgE u vezivanju za alergene grinja iz kućne prašine. To dejstvo je uočeno već nakon 4 nedelje terapije.

Lek ACARIZAX deluje na rešavanje uzroka respiratorne alergije na grinje iz kućne prašine, a kliničko dejstvo tokom terapije dokazano je i na gornjim i na donjim disajnim putevima. Osnovna zaštita koju omogućuje lek ACARIZAX, dovodi do poboljšanja u kontroli bolesti i poboljšanju kvaliteta života, dokazanim ublažavanjem simptoma, smanjenom potrebom za drugim lekovima i smanjenim rizikom od pogoršanja bolesti.

Klinička efikasnost kod odraslih

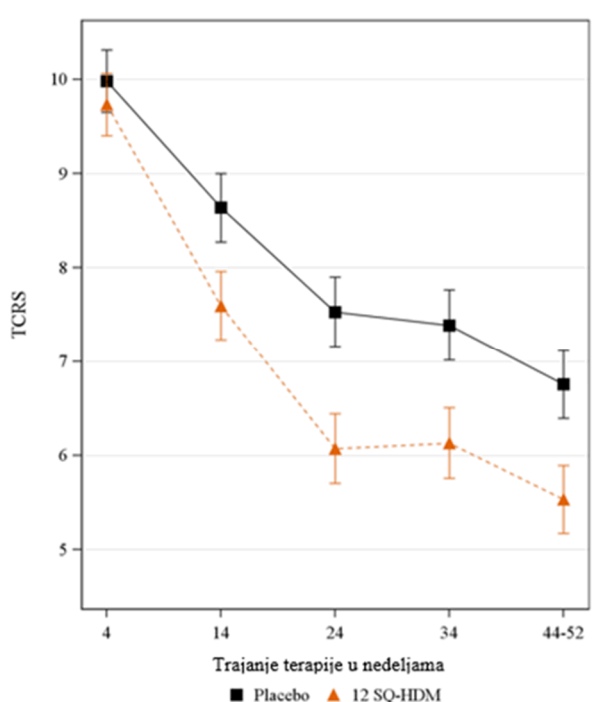
Efikasnost terapije lekom ACARIZAX, 12 SQ-HDM kod respiratorne alergijske bolesti uzrokovane grinjama iz kućne prašine, ispitana je u dva dvostruko slepa, randomizovana, placebo kontrolisana ispitivanja sa različitim parametrima praćenja i u različitim populacijama pacijenata. Dve trećine ispitanika prošlo je senzibilizaciju na više alergena, a ne samo na grinje iz kućne prašine. Senzibilizacija samo na grinje iz kućne

prašine, ili na grinje iz kućne prašine i jedan ili više drugih alergena, nije uticala na rezultate ispitivanja. Takođe su prikazani i dodatni dokazi iz ispitivanja sa izlaganjem alergenima u komori, kao i ispitivanja sprovedenih sa manjim dozama.

Alergijski rinitis

Ispitivanje MERIT (MT-06)

- Ispitivanje MERIT uključivalo je 992 odrasle osobe sa umerenim do teškim alergijskim rinitisom uzrokovanim grinjama iz kućne prašine, uprkos primeni farmakoterapije rinitisa. Ispitanici su bili randomizovani na približno godinu dana svakodnevne terapije primenom 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ili placebo, i dobili su slobodan pristup standardizovanoj farmakoterapiji rinitisa. Ispitanici su bili pod kontrolom specijalista otprilike svaka dva meseca tokom celog ispitivanja.
- Primarni parametar praćenja je bio prosečan dnevni ukupni kombinovani skor rinitisa (engl. *total combined rhinitis score*, TCRS) procenjen tokom poslednjih 8 nedelja terapije.
 - TCRS je bio zbir skora simptoma rinitisa i skora terapije rinitisa. Skor simptoma rinitisa procenjivao je 4 nazalna simptoma (curenje iz nosa, zapušten nos, svrab nosa, kijanje) svaki dan, na skali 0-3 (bez simptoma, blagi, umereni, teški simptomi), tj. raspon skale je 0-12. Skor terapije rinitisa bio je zbir skora primene 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 definisani ključni sekundarni parametri praćenja bili su ukupni skor kombinovanog rinokonjunktivitisa i kvalitet života sa rinokonjunktivitisom (engl. *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire*, RQLQ).
- Sprovedene su i *post-hoc* analize dana sa pogoršanjem rinitisa, zbog daljeg prikaza kliničkog značaja rezultata.
 - Pogoršanje rinitisa definisano je kao dan kada se ispitanik vratio na veliki nivo simptoma potrebnih za uključivanje u ispitivanje: skor simptoma rinitisa od najmanje 6 ili najmanje 5 sa jednim simptomom procenjenim kao teški simptom.



Ispitivanje MERIT: Vremenski razvoj ukupnog kombinovanog skora rinitisa

TCRS: ukupni kombinovani skor rinitisa (skor simptoma + skor lečenja). Primarni parametar praćenja je bio prosečna dnevna vrednost TCRS tokom poslednjih otprilike 8 nedelja terapije (nedelje ~44- 52).

Prilagođena srednja vrednost prosečnog TCRS-a tokom vremena sa odstupanjima prosečene srednje vrednosti. Intervali koji se ne preklapaju ukazuju na statistički značajnu razliku.

MERIT rezultati		12 SQ-HDM		Placebo		Dejstvo terapije		
Primarni praćenja	parametar	N	Skor	N	Skor	Apsolutna razlika ^c	Relativna razlika ^d	P-vrednost
Ukupni kombinovani skor rinitisa								
	FAS-MI ^a (prilagođena srednja vrednost)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35; 1,84]	-	0,004
	FAS ^b (prilagođena srednja vrednost)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49; 1,96]	18%	0,001
	FAS ^b (medijana)	284	5,88	298	7,54	1,66	22%	-
Predefinisani sekundarni praćenja	ključni parametri	N	Skor	N	Skor	Apsolutna razlika ^c	Relativna razlika ^d	P-vrednost
Skor simptoma rinitisa								
	FAS ^b (prilagođena srednja vrednost)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18; 0,89]	16%	0,003
	FAS ^b (medijana)	284	2,98	298	3,98	1,00	25%	-
Skor terapije rinitisa								
	FAS ^b (prilagođena srednja vrednost)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08; 1,13]	21%	0,024
	FAS ^b (medijana)	284	2,83	298	4,00	1,17	29%	-
Ukupan kombinovani skor rinokonjunktivitisa								
	FAS ^b (prilagođena srednja vrednost)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13; 2,28]	13%	0,029
	FAS ^b (medijana)	241	8,38	257	10,05	1,67	17%	-
Rezultat upitnika o kvalitetu života sa rinokonjunktivitisom (ROLQ(S))								
	FAS ^b (prilagođena srednja vrednost)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02; 0,37]	12%	0,031
	FAS ^b (medijana)	229	1,25	240	1,46	0,21	14%	-
Post-hoc parametri praćenja		N	Procena	N	Procenat	Odds ratio ^f [95% CL]		P-vrednost
Verovatnoća pojave dana sa pogoršanjem rinitisa								
	FAS (procena) ^b	284	5,33%	298	11,14%	0,45 [0,28; 0,72]		0,001
Verovatnoća pojave dana sa pogoršanjem rinitisa uprkos farmakoterapiji rinitisa								
	FAS (procena) ^b	284	3,43%	298	6,50%	0,51 [0,32; 0,81]		0,005

N: broj ispitanika u grupi lečenih, sa dostupnim podacima za analizu. CL: granice pouzdanosti

^aFAS-MI: komplet potpunih analiza sa višestrukim unosima. Analize se odnose na ispitanike koji su prekinuli ispitivanje, pre perioda procene efikasnosti kao ispitanici na placebo. Za primarnu analizu (FAS-MI) samo je apsolutna razlika bila prethodno specificirana.

^bFAS: komplet potpunih analiza. Svi dostupni podaci korišćeni su u potpunosti, tj. od ispitanika koji su dali podatke tokom perioda procene efikasnosti.

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

^dRelativna razlika u odnosu na placebo: placebo minus 12 SQ-HDM podeljeno sa placebo.

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

^fOdds ratio da će doći do pogoršanja rinitisa: 12 SQ-HDM u odnosu na placebo.

Potporni dokazi – alergijski rinitis

Sprovedeno je randomizovano, dvostruko-slepo, placebo kontrolisano ispitivanje faze II, u komori za izlaganje alergenu, kod 124 odrasla ispitanika sa alergijskim rinitisom izazvanim grinjama iz kućne prašine. Pre svake provokacije alergenom, ispitanici nisu uzimali nikakvu farmakoterapiju za alergije. Na kraju ispitivanja provokacijom alergenom, nakon 24 nedelje terapije lekovima 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ili

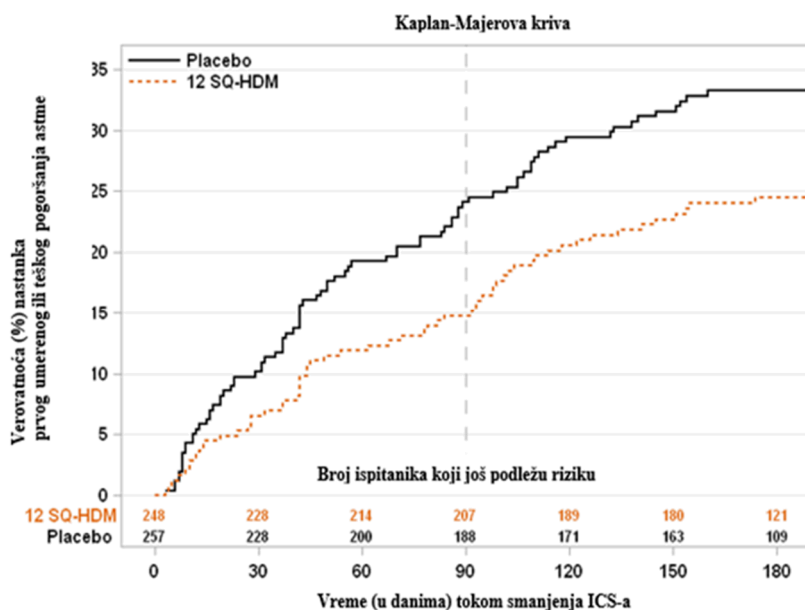
placebom, srednja vrednost skora simptoma rinitisa bila je 7,45 [6,57; 8,33] u placebo grupi, a 3,83 [2,94; 4,72] u 12 SQ-HDM grupi, što odgovara apsolutnoj razlici od 3,62 i relativnoj razlici od 49% (95% interval pouzdanosti [35%; 60%], $p < 0,001$). Razlika između leka 12 SQ-HDM i placeba bila je takođe statistički značajna nakon 16 nedelja (srednja vrednost rezultata od 4,82 i 6,90, razlika od 2,08 što odgovara 30%, 95% CI [17%; 42%], $p < 0,001$) i nakon 8 nedelja (srednja vrednost rezultata od 5,34 i 6,71, razlika od 1,37 što odgovara 20%, 95% CI [7%; 33%], $p = 0,007$).

Alergijska astma

Ispitivanje MITRA (MT-04)

Ispitivanje MITRA uključilo je 834 odrasle osobe sa alergijskom astmom izazvanom grinjama iz kućne prašine, nedovoljno kontrolisanom dnevnom primenom inhalacionog kortikosteroida (engl. *inhaled corticosteroid*, ICS), što odgovara 400 – 1200 nanograma budesonida. Svi ispitanici primili su 7 – 12 meseci terapije 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ili placebo pored ICS i kratko-delujućeg beta-agonista, pre smanjenja ICS. Pre randomizacije nije sprovedena faza titracije za uspostavu najmanje doze održavanja ICS. Efikasnost je procenjena do vremena prvog srednje teškog ili teškog pogoršanja astme pod smanjenjem ICS, tokom poslednjih 6 meseci od 13-18 meseci terapije.

- Definicija umerenog pogoršanja astme bila je ispunjena ako je ispitanik imao jedan ili više od dole navedena 4 kriterijuma, a da je to dovelo do promene u terapiji:
 - **Buđenje noću ili pogoršanje simptoma:** buđenje(a) noću zbog astme, koja zahteva primenu kratko-delujućih β_2 agonista (engl. *short-acting β_2 agonist*, SABA) tokom dve uzastopne noći ili povećanje $\geq 0,75$ od osnovne vrednosti skora dnevnih simptoma, tokom dva uzastopna dana.
 - **Povećano korišćenje SABA:** povećanje u odnosu na početnu vrednost u slučajevima upotrebe SABA tokom dva dana uzastopce (minimalni porast: 4 potiska/dan).
 - **Pogoršanje funkcije pluća:** $\geq 20\%$ smanjenje PEF od početne vrednosti tokom najmanje dva uzastopna jutra/večeri, ili $\geq 20\%$ smanjenje FEV1 od početne vrednosti.
 - **Poseta lekaru:** poseta hitnoj pomoći/mestu ispitivanja zbog terapije astme koja ne zahteva sistemske kortikosteroide.
- Teško pogoršanje astme definisano je kao doživljavanje najmanje jednog, od dva sledeća događaja:
 - Potreba za sistemskim kortikosteroidima ≥ 3 dana.
 - Poseta hitnoj pomoći koja zahteva sistemske kortikosteroide ili hospitalizaciju ≥ 12 h.



Ispitivanje MITRA – prikaz primarnih podataka o efikasnosti: Razvijanje tokom vremena rizika od umerenog ili teškog pogoršanja astme tokom smanjenja/ukidanja ICS.

Na grafikonu vreme = 0 predstavlja vreme smanjenja ICS-a za 50%. Nakon približno 3 meseca, tj. kod vremena = 90 dana, ICS je u potpunosti ukinut kod ispitanika koji nisu imali pogoršanje.

MITRA rezultati	12 SQ-HDM		Placebo		Efikasnost 12 SQ-HDM u odnosu na placebo		p- vredno st
	N	n (%)	N	n (%)	Hazard ratio [95% CL]	Smanjenje rizika ^a	
Primarni parametar praćenja							
Bilo koje pogoršanje, umereno ili teško (FAS-MI) ^b	282	59 (21%)	277	83 (30%)	0,69 [0,50; 0,96]	31%	0,027
Bilo koje pogoršanje, umereno ili teško (FAS) ^c	248	59 (24%)	257	83 (32%)	0,66 [0,47; 0,93]	34%	0,017
Predefinisane analize komponenti primarnih parametara praćenja							
Buđenje noću ili pogoršanje simptoma ^c	248	39 (16%)	257	57 (22%)	0,64 [0,42; 0,96]	36%	0,031
Povećana upotreba SABA ^c	248	18 (7%)	257	32 (12%)	0,52 [0,29; 0,94]	48%	0,029
Pogoršanje funkcije pluća ^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 lečenoj grupi sa dostupnim podacima za analizu.

n (%): broj i procenat ispitanika u lečenoj grupi, koji zadovoljavaju kriterijume.

CL: granice pouzdanosti (engl. *confidence limits*)

^aProcenjen pomoću *hazard ratio*

^bFAS-MI: komplet potpunih analiza sa višestrukim unosima (engl. *full analysis set with multiple imputations*). Analiza se odnosi na ispitanike koji su prekinuli ispitivanje pre perioda procene efikasnosti, kao ispitanici na placebo.

^cFAS: komplet potpunih analiza (engl. *full analysis set*). Svi dostupni podaci, korišćeni su u potpunosti, tj. uključujući sve ispitanike koji su dali podatke tokom perioda procene efikasnosti.

Post-hoc analiza simptoma astme i primene simptomatske terapije u poslednje 4 nedelje perioda terapije, pre smanjenja inhalacionih kortikosteroida, takođe je sprovedena da se ispita dejstvo leka ACARIZAX kao dodatka u lečenju inhalacionim kortikosteroidom. Analize su pratile dnevni i noćni skor simptoma astme, buđenja noću i uzimanje SABA. Naknadne analize pokazale su brojčane razlike, uvek u korist leka 12 SQ-HDM u odnosu na placebo, za sve parametre ispitivane tokom poslednje 4 nedelje, a pre smanjenja inhalacionih kortikosteroida. Razlike su bile statistički značajne samo za skor dnevnih simptoma astme ($p=0,0450$) kao i za verovatnoću nema buđenja noću ($p=0,0409$).

Potporni dokazi – alergijska astma

U dvostruko-slepom, randomizovanom, placebo kontrolisanom ispitivanju faze II, 604 ispitanika uzrasta ≥ 14 godina, sa alergijskom astmom izazvanom grinjama iz kućne prašine, kontrolisanom inhalacionim kortikosteroidima (100-800 nanograma budesonida) i sa kliničkom istorijom bolesti alergijskog rinitisa izazvanog grinjama iz kućne prašine, bilo je randomizovano na približno 1 godinu terapije lekom 1, 3 ili 6 SQ-HDM ili placebo. Nakon završenog 4-nedeljnog perioda procene efikasnosti ispitivanja, srednja vrednost promene od osnovne vrednosti u dnevnoj dozi ICS bila je 207,6 nanograma budesonida u grupi 6 SQ-HDM i 126,3 nanograma u placebo grupi, što odgovara apsolutnoj razlici od 81 nanogram budesonida na dan (95% interval pouzdanosti [27; 136], $p=0,004$). Relativna srednja vrednost i medijana smanjenja ICS-a od osnovne vrednosti bila je 42%, odnosno 50% za lek 6 SQ-HDM i 15%, odnosno 25% za placebo. U naknadnoj analizi podgrupe (N=108) ispitanika sa slabijom kontrolom astme i ICS-om ≥ 400 nanograma budesonida, srednja vrednost promene od osnovne vrednosti u dnevnoj dozi ICS-a bila je 384,4 nanograma budesonida u grupi 6 SQ-HDM i 57,8 nanograma u placebo grupi, što odgovara apsolutnoj razlici između leka 6 SQ-HDM i placeba od 327 nanograma budesonida na dan (95% CI [182; 471], $p<0,0001$, naknadna analiza).

Pedijatrijska populacija

Alergijski rinitis

Deca uzrasta 5-11 godina

Kliničko iskustvo u terapiji alergijske astme primenom leka ACARIZAX kod dece uzrasta do 12 godina nije ustanovljeno.

Adolescenti uzrasta 12-17 godina

Efikasnost terapije alergijskog rinitisa izazvanog grinjama iz kućne prašine lekom ACARIZAX 12 SQ-HDM kod adolescenata, bila je ispitana u dva dvostruko-slepa, randomizovana, placebo kontrolisana ispitivanja (P001 i TO-203-3-2). U ovim ispitivanjima određeni procenat ispitanika su bili adolescenti.

- Ispitivanje P001 uključivalo je 189 adolescenata (od ukupno 1482 randomizovanih ispitanika) sa umerenim do teškim alergijskim rinitisom/rinokonjunktivitisom na grinje iz kućne prašine, sa astmom ili bez nje. Ispitanici su bili randomizovani na otprilike 1 godinu svakodnevne terapije lekom 12 SQ-HDM ili placebo i dobili su slobodan pristup standardizovanoj farmakoterapiji rinitisa.

Primarni parametar praćenja bio je prosečni dnevni ukupni kombinovani skor rinitisa (engl. *total combined rhinitis score*, TCRS) procenjen tokom poslednjih 8 nedelja terapije.

Nakon 1 godine terapije lekom 12 SQ-HDM, u grupi adolescenata, primećena je apsolutna razlika u medijanama od 1,0 (95% interval pouzdanosti [0,1; 2,0]) i relativna razlika od 22% (p=0,024) u poređenju sa placebo.

Ispitivanje TO-203-3-2 uključivalo je 278 adolescenata (od ukupno 851 randomizovanog ispitanika) sa umerenim do teškim, trajnim alergijskim rinitisom na grinje iz kućne prašine. Ispitanici su bili randomizovani na otprilike 1 godinu svakodnevne terapije lekom 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM ili placebo, i dobili su i slobodan pristup standardizovanoj farmakoterapiji rinitisa.

Primarni parametar praćenja bio je prosečni dnevni TCRS ocenjen tokom poslednjih 8 nedelja terapije.

Na kraju ispitivanja, nakon 1 godine terapije lekom 12 SQ-HDM, u grupi 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 poređenju sa placebo.

Podgrupe adolescenata	12 SQ-HDM		Placebo		Efekat lečenja		P-vrednost
	N	Skor	N	Skor	Apsolutna razlika	Relativna razlika ^d	
Primarni parametar praćenja: TCRS							
P001							
FAS (prilagođena srednja vrednost)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1; 2,3]	25%	<0,05
FAS (medijana)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1; 2,0]	22%	0,024
TO-203-3-2							
FAS (prilagođena srednja vrednost)	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1; 1,9]	20%	0,037
FAS (medijana)	99	4,2	92	5,2	1,0	19%	-

TCRS: ukupni kombinovani skor rinitisa (engl. *total combined rhinitis score*)

^a: ANCOVA

^b: *Hodges-Lehmann* procena sa 95% intervalima pouzdanosti (primarna analiza u ispitivanju P001)

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

^d: Relativna razlika u odnosu na placebo: placebo minus 12 SQ-HDM podeljeno sa placebo

Alergijska astma

Pedijatrijska populacija uzrasta 5-17 godina

Kliničko iskustvo u terapiji alergijske astme primenom leka ACARIZAX kod dece uzrasta do 18 godina nije ustanovljeno.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja leka ACARIZAX kod dece mlađe od 5 godina sa respiratornom alergijom na grinje iz kućne prašine (terapija alergijskog rinitisa, terapija astme).

Starija populacija

Lek ACARIZAX nije namenjen pacijentima starijim od 65 godina (videti odeljak 4.2). Podaci o bezbednosti i podnošljivosti kod pacijenata starijih od 65 godina su ograničeni.

Dugotrajna terapija

Međunarodne smernice o lečenju alergija imunoterapijom se odnose na period terapije od 3 godine radi postizanja modifikacije bolesti. Dostupni su podaci o efikasnosti leka ACARIZAX tokom 18-mesečne terapije iz ispitivanja MITRA. Dugotrajna efikasnost nije utvrđena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nisu sprovedena klinička ispitivanja koja bi istraživala farmakokinetički profil i metabolizam leka ACARIZAX. Dejstvo imunoterapije na alergiju posredovano je imunološkim mehanizmima, ali nema dovoljno dostupnih podataka o farmakokinetičkim svojstvima.

Aktivni molekuli ekstrakta alergena sastoje se prvenstveno od proteina. Kod sublingvalno primenjenih proizvoda alergena za imunoterapiju, ispitivanja pokazuju izostanak pasivne resorpcije alergena kroz usnu sluzokožu. Dokazano je da se alergeni prenose kroz usnu sluzokožu pomoću dendritskih ćelija, posebno Langerhansovih ćelija. Za očekivati je da se alergen koji se ne resorbuje na takav način, hidrolizuje na amino kiseline i male polipeptide u gastrointestinalnom sistemu. Nema dokaza koji bi ukazivali da se nakon sublingvalne primene, alergeni koji se nalaze u leku ACARIZAX, resorbuju u vaskularni sistem u značajnoj meri.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Konvencionalna ispitivanja opšte toksičnosti i reproduktivne toksičnosti kod miševa, ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

želatin (ribljeg porekla)
manitol
natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

ACARIZAX, oralni liofilizat, 3 x 10 kom, (12 SQ-HDM)

Unutrašnje pakovanje leka je Alu/Alu perforirani blister sa 10 oralnih liofilizata.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera (30 oralnih liofilizata) i Uputstvo za lek.

ACARIZAX, oralni liofilizat, 9 x 10 kom, (12 SQ-HDM)

Unutrašnje pakovanje leka je Alu/Alu perforirani blister sa 10 oralnih liofilizata.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 9 blistera (90 oralnih liofilizata) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.

Milorada Jovanovića 9

Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

ACARIZAX, oralni liofilizat, 3 x 10 kom, (12 SQ-HDM): 515-01-02527-20-002

ACARIZAX, oralni liofilizat, 9 x 10 kom, (12 SQ-HDM): 515-01-02528-20-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

03.11.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2023.