

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

### 1. NÁZOV LIEKU

ACTAIR 100 IR sublingválne tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Štandardizované alergénové extrakty z roztočov domáceho prachu z druhov *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae* v rovnakých pomeroch, 100 IR\* v jednej sublingválnej tablete.

\*IR (index reaktivity): jednotka IR bola definovaná na hodnotenie alergenicity extraktu alergénov. Extrakt alergénov obsahuje 100 IR/ml, ak kožný vpichový (prick) test použitím Stallerpointu vyvolá vznik pupenca s priemerom 7 mm u 30 pacientov, ktorí sú na tento alergén senzibilizovaní (geometrický priemer). Súčasne sa pozitívnym prick testom s 9 % kodeíniom-fosfátom alebo s histamíniom-dihydrochloridom 10 mg/ml preukazuje kožná reaktivita týchto pacientov. Jednotka IR výrobcu Stallergenes nie je porovnateľná s jednotkami používanými inými výrobcami alergénov.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna sublingválna tableta obsahuje 82,8 – 83,3 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta.

Tablety sú biele až béžové, okrúhle a bikonvexné s hnedými škvrkami a nápisom „SAC“ vyrytým na jednej strane a číslom „100“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

ACTAIR je indikovaný dospelým (12 – 17 rokov) a dospelým na liečbu stredne závažnej až závažnej alergickej rinitídy alebo rinokonjunktivitídy vyvolanej roztočmi domáceho prachu, diagnostikovanej na základe klinickej anamnézy a pozitívneho výsledku testu citlivosti na roztoče domáceho prachu (kožný test vpichom (prick test) a/alebo test špecifického IgE).

ACTAIR 100 IR je určený iba na obdobie zvyšovania dávky (pozri tiež časť 4.2).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

### Začiatková liečba

Dávka ACTAIRU sa má zvyšovať počas obdobia troch dní, kým sa nedosiahne udržiavacia dávka podľa nasledujúcej schémy:

1. deň	1 tableta 100 IR
2. deň	2 tablety 100 IR súčasne
3. deň	1 tableta 300 IR

Obdobie zvyšovania dávky sa môže predĺžiť, ak to podľa stavu pacienta lekár považuje za potrebné.

ACTAIR 100 IR je určený len na obdobie zvyšovania dávky, nie na udržiavaciu liečbu.

### Udržiavacia liečba

Denná dávka pre dospelých a dospelievajúcich je 300 IR.

### Dĺžka liečby

Medzinárodné usmernenia k liečbe uvádzajú, že na dosiahnutie modifikácie ochorenia je potrebné podávať alergénovú imunoterapiu 3 roky, ale k dispozícii sú iba údaje o účinnosti za 12 mesiacov liečby ACTAIROM v prípade dospelievajúcich (12 – 17 rokov) a dospelých (pozri časť 5.1). Ukončenie liečby sa má zvážiť, ak počas prvého roka liečby ACTAIROM nebude pozorované žiadne zlepšenie.

### Pediatrická populácia

Dávkovanie u dospelievajúcich (12 – 17 rokov) a dospelých je rovnaké. Účinnosť ACTAIRU u detí vo veku do 12 rokov nebola stanovená. Dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8 a 5.1.

### Starší pacienti

Klinické skúsenosti s imunoterapiou ACTAIROM u dospelých vo veku >65 rokov nie sú k dispozícii. ACTAIR nie je určený na použitie u dospelých vo veku >65 rokov (pozri časť 5.1).

### Spôsob podávania

ACTAIR sa má predpisovať pacientom so zdokumentovanou diagnózou a liečbu majú začať lekári so skúsenosťami s liečbou alergických ochorení.

Lekári majú pacientovi poskytnúť primerané informácie o liečbe a poučiť ho o možných vedľajších účinkoch.

Prvá tableta ACTAIRU sa má užiť pod dohľadom lekára a pacient má byť najmenej 30 minút sledovaný.

ACTAIR sa má podávať počas dňa, do prázdnych úst.

Pred prehĺtnutím sa má tableta ACTAIRU vložiť pod jazyk a držať pod jazykom, kým sa tableta nerozpustí. Počas nasledujúcich 5 minút sa nemajú konzumovať jedlá ani nápoje.

### Ukončenie liečby

Ak sa liečba ACTAIROM preruší na obdobie do 7 dní, pacient môže v liečbe pokračovať. Ak sa liečba preruší na viac ako 7 dní, pred obnovením liečby sa odporúča kontaktovať lekára.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná, nekontrolovaná alebo nestabilná astma (FEV1 <80 % predpokladanej hodnoty) alebo závažné zhoršenie astmy v priebehu predchádzajúcich 3 mesiacov.
- Pacienti s aktívnym alebo nedostatočne kontrolovaným autoimunitným ochorením, poruchami imunity, imunitnou nedostatočnosťou, imunosupresiou alebo malígnymi nádorovými ochoreniami s relevantnosťou súčasného ochorenia.

- Závažné zápaly v ústnej dutine (napríklad orálny lichen planus vredy alebo mykóza v ústnej dutine).
- Začatie alergénovej imunoterapie počas tehotenstva je kontraindikované (pozri časť 4.6).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Závažné alergické reakcie

Ako pri každej sublingválnej alergénovej imunoterapii, aj v tomto prípade sa môžu vyskytnúť závažné alergické reakcie, vrátane závažných laryngofaryngálnych porúch alebo systémových alergických reakcií.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch závažných alergických reakcií. V prípade závažných alergických reakcií majú pacienti liečbu prerušiť a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, kde majú byť k dispozícii prostriedky na liečbu závažných alergických reakcií. Liečba má opäť začať len na pokyn lekára.

##### Predchádzajúca systémová alergická reakcia na alergénovú imunoterapiu

Začatie liečby ACTAIROM u pacientov, ktorí mali predchádzajúcu systémovú alergickú reakciu na alergénovú imunoterapiu, sa má starostlivo zvážiť a k dispozícii majú byť prostriedky na zvládnutie potenciálnych reakcií.

##### Astma

Astma je známy rizikový faktor závažných systémových alergických reakcií. Pred začatím liečby je potrebné starostlivo zhodnotiť stav astmy (pozri 4.3).

Pacienti s pridruženou astmou majú byť kontrolovaní na začiatku liečby a počas celej liečby ACTAIROM. Náhle ukončenie užívania liekov na liečbu astmy po začatí podávania ACTAIRU sa neodporúča.

Pacienti so sprievodnou astmou majú byť informovaní o potrebe okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci v prípade náhleho zhoršenia astmy.

##### Kardiovaskulárne ochorenia

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami môže byť zvýšené riziko v prípade systémových alergických reakcií. Je to potrebné zohľadniť pred začatím podávania ACTAIRU.

##### Beta-adrenergé blokátory

Pacienti užívajúci beta-adrenergé blokátory nemusia reagovať na obvyklé dávky adrenalínu podávané na liečbu závažnej systémovej reakcie, vrátane anafylaxie. Presnejšie, beta-adrenergé blokátory majú antagonistický vplyv na kardiostimulačné a bronchodilatačné účinky adrenalínu.

##### MAOI, tricyklické antidepresíva a inhibítory COMT

U pacientov liečených inhibítormi monoaminoxidázy (mono amine oxidase inhibitors, MAOI), tricyklickými antidepresívami alebo inhibítormi COMT sa má alergénová imunoterapia starostlivo zvážiť, pretože tieto lieky môžu zosilniť účinok adrenalínu.

##### Mierne až stredne závažné lokálne alergické reakcie

Liečba pozostáva z expozície alergénom, na ktoré je pacient alergický. Z tohto dôvodu možno očakávať mierne alebo stredne závažné lokálne alergické reakcie v orofaryngálnej oblasti (napr. svrbenie v ústnej dutine, podráždenie hrdla, svrbenie v uchu). Ak sa u pacienta objavia významné reakcie v mieste podania, je možné zvážiť symptomatickú liečbu (napr. antihistaminikami).

##### Lézie v ústach

V prípade chirurgického zákroku v ústnej dutine, vrátane extrakcie zubov, je potrebné začiatok podávania ACTAIRU odložiť a prebiehajúca liečba sa má prerušiť až do úplného zahojenia ústnej dutiny.

##### Eozinofilná ezofagitída

V súvislosti s liečbou ACTAIROM boli hlásené prípady eozinofilnej ezofagitídy. Ak sa vyskytnú závažné alebo pretrvávajúce gastroezofagálne príznaky vrátane dysfágie alebo bolesti v hrudi, liečba ACTAIROM sa má prerušiť a pacienti majú byť vyšetrení lekárom. Liečba môže opäť začať len na pokyn lekára.

#### Autoimunitné ochorenia v remisii

Pacientom s autoimunitným ochorením v remisii sa má liek ACTAIR predpisovať s opatrnosťou.

#### Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Súbežná liečba symptomatickými liekmi proti alergii alebo protilátkami anti-IgE napr. omalizumabom, môže u pacienta zvýšiť úroveň tolerancie imunoterapie. Je potrebné to zohľadniť pri ukončení liečby týmito liekmi.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o možných rizikách súbežnej imunoterapie inými alergénmi počas liečby ACTAIROM.

K dispozícii nie sú klinické skúsenosti týkajúce sa súbežného očkovania a liečby ACTAIROM.

Očkovať možno bez prerušenia liečby ACTAIROM po lekárskom posúdení celkového stavu pacienta.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Údaje o používaní alergénových extraktov z roztočov domáceho prachu u tehotných žien sú obmedzené. Štúdie vykonané na zvieratách nenaznačujú zvýšené riziko pre plod. Význam týchto štúdií na zvieratách pre použitie u ľudí je však obmedzený, pretože spôsob podania u testovaných druhov sa odlišoval od sublingválneho podania u ľudí.

Liečba ACTAIROM sa nemá začať počas tehotenstva (pozri časť 4.3). Ak žena počas liečby otehotnie, liečba môže pokračovať po posúdení celkového stavu pacientky a reakcií na predchádzajúce podávanie ACTAIRU.

#### Dojčenie

K dispozícii nie sú klinické údaje o používaní ACTAIRU v období laktácie. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčeného novorodenca/dieťa, pretože systémová expozícia dojčiacej ženy ACTAIRU sa považuje za zanedbateľnú.

#### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku ACTAIRU na fertilitu u ľudí.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie plodnosti na zvieratách s liečivami ACTAIRU. V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní alergénových extraktov z roztočov však neboli pozorované žiadne účinky na reprodukčné orgány oboch pohlaví.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

ACTAIR nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie nežiaducich reakcií z údajov klinických štúdií vychádza zo skúšaní, v ktorých 3 007 pacientov dostalo aspoň jednu dávku sublingválnej tablety s extraktom z roztočov domáceho prachu. Najčastejšie sa vyskytovali nežiaduce reakcie v mieste podania: svrbenie v ústach, ústny edém, podráždenie hrdla a svrbenie v uchu.

Nežiaduce reakcie boli vo všeobecnosti mierne alebo stredne závažné. Najčastejšie sa vyskytovali počas prvých dní liečby a v nasledujúcich 3 mesiacoch sa zmiernili.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Spomedzi 1 583 dospelých a dospievajúcich s alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu, ktorí užívali ACTAIR v skupine liečenej dávkou 300 IR, hlásilo nežiaduce reakcie 909 osôb (57 %). Tieto nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa MedDRA [veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )]; v každej skupine podľa frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené podľa závažnosti v zostupnom poradí:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce liekové reakcie</b>
Infekcie a nákazy	<b>Menej časté</b>	Gastroenteritída, nazofaryngitída, orálna kandidóza
	<b>Zriedkavé</b>	Bronchitída, periodontitída
Poruchy imunitného systému	<b>Menej časté</b>	Orálny alergický syndróm
	<b>Zriedkavé</b>	Sezónna alerggia
Psychické poruchy	<b>Menej časté</b>	Úzkosť
	<b>Zriedkavé</b>	Podráždenosť
Poruchy nervového systému	<b>Časté</b>	Dysgeúzia
	<b>Menej časté</b>	Závrat, bolesť hlavy, parestézia
	<b>Zriedkavé</b>	Poruchy pozornosti, hypestézia, ospalosť, poruchy reči, tras
Poruchy oka	<b>Časté</b>	Svrbenie očí
	<b>Menej časté</b>	Konjunktivitída, edém oka, zvýšená tvorba slz
	<b>Zriedkavé</b>	Očná hyperémia, blefaritída, blefarospazmus, podráždenie očí
Poruchy ucha a labyrintu	<b>Veľmi časté</b>	Svrbenie v uchu
	<b>Menej časté</b>	Vertigo, bolesť v uchu, ušná parestézia
	<b>Zriedkavé</b>	Upchatie ucha, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<b>Zriedkavé</b>	Tachykardia, palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<b>Veľmi časté</b>	Podráždenie hrdla
	<b>Časté</b>	Faryngálny edém, dyspnoe, kašeľ

	<b>Menej časté</b>	Laryngálny edém, porucha hltana, astma, bronchospazmus, sipot, stiahnutie hrdla, dysfónia, epistaxa, laryngálny diskomfort, parestézia hltana, rinitída (upchatie nosa, svrbenie v nose, rinorea, kýchanie)
	<b>Zriedkavé</b>	Hyperventilácia, podráždenie larynxu, nosový diskomfort, hypestézia hltana, upchatie prínosových dutín
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<b>Veľmi časté</b>	Ústny edém, svrbenie v ústach
	<b>Časté</b>	Opuch jazyka, opuch pier, vrede v ústnej dutine, stomatitída, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, dysfágia, nevoľnosť, orofaryngálna bolesť, orofaryngálny diskomfort, parestézia ústnej dutiny, svrbenie jazyka, svrbenie pier
	<b>Menej časté</b>	Eozinofilná ezofagitída, opuch podnebia, gastritída, gastroezofagálna refluxná choroba, tvorba pľuzgierov v orofaryngálnej oblasti, ezofagálna bolesť, cheilitída, sucho v ústach, sucho v hrdle, glositída, glosodýnia, hypestézia ústnej dutiny, ochorenie ústnej dutiny, porucha slinnej žľazy, vracanie
	<b>Zriedkavé</b>	Ezofagálny edém, krvácanie v ústnej dutine, syndróm dráždivého čreva, častá stolica, zápachajúci dych, eruktácia, flatulencia, odynofágia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<b>Časté</b>	Svrbenie
	<b>Menej časté</b>	Angioedém, dermatitída, vyrážka, žihľavka
	<b>Zriedkavé</b>	Multiformný erytém, pľuzgiere, erytém, prurigo
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<b>Zriedkavé</b>	Svalové kŕče, muskuloskeletálny diskomfort
Poruchy obličiek a močových ciest	<b>Zriedkavé</b>	Nutkanie na močenie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<b>Zriedkavé</b>	Bolesť prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<b>Časté</b>  <b>Menej časté</b>	Bolesť v hrudi  Opuch tváre, lokalizovaný opuch, hrudný diskomfort, pocit hrče v hrdle, asténia, malátnosť, smäd
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<b>Menej časté</b>	Abnormálne výsledky laboratórných testov (hematologických, pečenej, kyseliny močovej)

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Môžu sa vyskytnúť závažné alergické reakcie vrátane závažnej laryngofaryngálnej poruchy alebo systémových alergických reakcií, ako sú závažné anafylaktické reakcie (t. j. akútny nástup ochorenia s postihnutím kože, slizníc alebo oboch oblastí, zhoršené dýchanie, pretrvávajúce gastrointestinálne príznaky alebo znížený krvný tlak a/alebo súvisiace príznaky) (pozri časť 4.4).

#### Pediatická populácia

ACTAIR nie je indikovaný u detí (<12 rokov). Skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti v pediatickej populácii vychádzajú z klinických skúšaní, na ktorých sa zúčastnilo 270 detí vo veku od 5 do 11 rokov s alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu a ktoré užívali ACTAIR v dávke 300 IR. Celkovo bol bezpečnostný profil ACTAIRU v pediatickej populácii podobný ako u dospelých a dospievajúcich.

Okrem reakcií uvedených v tabuľkovom súhrne boli hlásené nasledujúce reakcie:

Menej časté: enterokolitída, bolesť oka, znížená chuť do jedla, pyrexia a seborea

Pri nasledujúcich reakciách bola hlásená vyššia incidencia než u dospelých a dospievajúcich:

Časté: laryngálny diskomfort, vracanie, žihľavka a abnormálne výsledky laboratórných testov (hematologických, pečenej, kyseliny močovej).

Menej časté: očná hyperémia a podráždenie larynxu.

#### Pacienti zaradení do štúdií alergickej astmy

Skúsenosti s bezpečnosťou u pacientov s alergickou astmou vychádzajú z klinických skúšaní, na ktorých sa zúčastnilo 589 pacientov vo veku 6 až 50 rokov s anamnézou alergickej astmy vyvolanej roztočmi domáceho prachu, ktorá bola regulovaná liečbou astmy v súlade s 2., 3. alebo 4. krokom podľa iniciatívy GINA, s celoročnou rinitídou alebo bez celoročnej rinitídy, pričom títo pacienti dostávali ACTAIR v dávkach do 2 000 IR. Celkovo bol bezpečnostný profil ACTAIRU u pacientov s alergickou astmou vyvolanou roztočmi domáceho prachu podobný ako u pacientov s alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu.

Okrem reakcií uvedených v tabuľkovom súhrne bola pri ACTAIRE 300 IR hlásená nasledujúca reakcia:

Častá: intranazálna parestézia.

#### Po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady systémových alergických reakcií vrátane závažných anafylaktických reakcií a tieto reakcie sa považujú za skupinový účinok.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Pacientom boli podávané dávky do 1 000 IR počas najviac 28 dní a bolo hlásené predávkovanie dávkou najmenej 600 IR počas najviac 324 dní. U týchto pacientov sa neprejavilo žiadne neočakávané bezpečnostné riziko. U pacientov s astmou boli skúmané dávky do 2 000 IR bez akýchkoľvek nových obáv o bezpečnosť.

V prípade predávkovania sa majú nežiaduce účinky liečiť symptomaticky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: extrakty alergénov, roztoče domáceho prachu; ATC kód: V01AA03

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

ACTAIR je liek obsahujúci alergén na imunoterapiu. Alergénová imunoterapia je opakované podávanie alergénov osobám s alergiou s cieľom vyvolať udržateľnú modifikáciu imunologickej odpovede na alergén počas následnej expozície prirodzenému alergénu.

Farmakodynamické účinky alergénovej imunoterapie pôsobia na imunitný systém, presný mechanizmus účinku, na ktorom je založená klinická účinnosť, však nie je úplne známy. Niekoľko štúdií preukázalo, že imunologická odpoveď na alergénovú imunoterapiu sa vyznačuje indukciou alergénovo špecifického IgG<sub>4</sub>, ktorý sa rovnako ako IgE snaží naviazať na alergény, čím znižuje aktiváciu buniek imunitného systému. Bolo preukázané, že liečba ACTAIROM vyvoláva systémovú odpoveď protilátok na alergény z roztočov domáceho prachu, so skorým a prechodným zvýšením špecifických IgE protilátok, po ktorom nasleduje postupné znižovanie a zvyšovanie špecifického IgG<sub>4</sub>.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

ACTAIR pôsobí na príčinu respiračného alergického ochorenia spôsobeného roztočmi domáceho prachu a bol preukázaný jeho klinický účinok počas liečby. Základná ochrana, ktorú poskytuje ACTAIR, vedie k lepšej kontrole ochorenia a zvýšenej kvalite života, ktorá je preukázaná v podobe zníženia závažnosti príznakov, ako aj zníženej potreby liekov liečiacich symptómy ochorenia (perorálnych antihistaminík alebo intranazálnych kortikosteroidov).

Keďže nie sú k dispozícii údaje o liečbe dlhšej ako 12 mesiacov, nestanovila sa dlhodobá účinnosť a účinok na modifikáciu ochorenia.

Účinnosť ACTAIRU bola preukázaná v dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách v prirodzenom prostredí. Do týchto skúšaní bolo spolu randomizovaných 2 116 pacientov s alergickou rinitídou na roztoče domáceho prachu.

#### Štúdia SL75.14

Do medzinárodného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného, randomizovaného skúšania fázy III boli zaradení dospelávajúci (vo veku  $\geq 12$  rokov) a dospelí s diagnostikovanou stredne závažnou až závažnou alergickou rinitídou vyvolanou roztočmi domáceho prachu (house dust mite, HDM), ktorí sa v ňom približne 12 mesiacov liečili placebom alebo sublingválnymi tabletami s dávkou 300 IR HDM. Randomizovaných bolo spolu 1 607 účastníkov. Približne 38 % pacientov malo v čase zaradenia aj miernu kontrolovanú astmu a 46 % bolo polysenzibilizovaných.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo priemerné celkové kombinované skóre počas 4 týždňov na konci obdobia liečby.

SL75.14	ACTAIR 300 IR  Priemer LS	Placebo  Priemer LS	Absolútny rozdiel v porovnaní s placebom	Relatívny* rozdiel v porovnaní s placebom	P- hodnota**
Primárny koncový ukazovateľ	N = 586	N = 676			



<b>(modifikovaný súbor FAS)</b>					
Celkové kombinované skóre <sup>1</sup> (rozpätie: 0 – 15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9 %	<0,0001
<b>Hlavné sekundárne koncové ukazovatele</b>					
<b>Modifikovaný FAS</b>	<b>N = 586</b>	<b>N = 676</b>			
Kombinované skóre príznakov a liečby <sup>2</sup> (rozpätie: 0 – 6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0 %	<0,0001
Celkové skóre príznakov rinitídy <sup>3</sup> (rozpätie: 0 – 12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8 %	<0,0001
Celkové skóre príznakov rinokonjunktivitídy <sup>4</sup> (rozpätie: 0 – 18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1 %	0,0002
Skóre záchranej liečby (rozpätie: 0 – 3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7 %	0,0004
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>5</sup>	<b>Priemer/medián</b> 31,82/4,35	<b>Priemer/medián</b> 25,44/0,00	-	-	0,0082
<b>FAS</b>	<b>N = 711</b>	<b>N = 765</b>			
	<b>n</b> <b>Priemer</b> <b>LS</b>	<b>n</b> <b>Priemer</b> <b>LS</b>			
Celkové skóre dotazníka o kvalite života pri rinokonjunktivitíde <sup>6</sup> (rozpätie: 0 – 6)	625 1,42	678 1,62	-0,19	-12,0 %	0,0004
Celkové hodnotenie účinnosti liečby zo strany pacienta <sup>7</sup>	Počet pacientov udávajúcich zlepšenie príznakov (%)				
	529 (80,8 %)	522 (72,4 %)	-	-	0,0003

FAS (Full Analysis Set): celý analyzovaný súbor; priemer LS (Least Squares): priemer metódou najmenších štvorcov; modifikovaný súbor FAS: pacienti v rámci súboru FAS, ktorí mali hodnotenie príslušného parametra počas primárneho hodnotiaceho obdobia; N: počet pacientov v každej liečebnej skupine; n: počet pacientov s dostupnými údajmi na analýzu

\*Relatívny rozdiel: Absolútny rozdiel/placebo

\*\*p-hodnota testu ANCOVA absolútnych hodnôt pre všetky skóre, Wilcoxonov rank-sum test pre PSCD<sub>2-0</sub> a chí kvadrát test pre celkové hodnotenie účinnosti liečby

<sup>1</sup>Celkové kombinované skóre je súčet skóre príznakov (súčet skóre kýchania, rinorey, svrbenia v nose a upchatia nosa) a skóre záchranej liečby.

<sup>2</sup>Kombinované skóre príznakov a liečby vyvažuje rovnako skóre príznakov a skóre záchranej liečby.

<sup>3</sup>Celkové skóre príznakov rinitídy je súčet skóre štyroch príznakov rinitídy.

<sup>4</sup>Celkové skóre príznakov rinokonjunktivitídy je súčet skóre šiestich individuálnych príznakov rinokonjunktivitídy.

<sup>5</sup>Podiel dní s kontrolovanými príznakmi<sub>2-0</sub>: percentuálny podiel dní, keď skóre príznakov nepresiahlo hodnotu 2 a nebola podaná záchranná liečba.

<sup>6</sup>Dotazník o kvalite života pri rinokonjunktivitíde obsahujúci 7 domén sa hodnotil na konci obdobia liečby.

<sup>7</sup>Celkové hodnotenie účinnosti liečby zo strany pacienta sa vykonalo na konci obdobia liečby na Likertovej stupnici s 15 bodmi.

Rozdiel -0,26 v preddefinovanom sekundárnom koncovom ukazovateli ACSMS (Priemerné kombinované skóre príznakov a liečby) (0-6) (vyvážené skóre zverejnené Európskou spoločnosťou

EAACI (Európska akadémia alergiológie a klinickej imunológie)) dokazuje účinok tabliet HDM v porovnaní s placebom z hľadiska jednej triedy závažnosti jedného príznaku počas celého roka, v upravenej skupine populácie FAS.

Okrem toho sa veľmi podobný účinok preukázal v post-hoc analýze s použitím vyváženého skóre ATCRS (Priemerné celkové kombinované skóre rinitídy) (0-24) (priemer LS: -1,07 [-1,35; -0,79] v modifikovanom súbore populácie FAS).

### Štúdia VO57.07

Dospelí s diagnostikovanou alergickou rinitídou spojenou s roztočmi domáceho prachu boli randomizovaní do dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného skúšania fázy II/III, v ktorom dostávali sublingválnu tabletu 500 IR HDM, tabletu 300 IR alebo placebo raz denne počas 1 roka a boli sledovaní počas nasledujúceho roka. Randomizovaných bolo 509 účastníkov a 427 pokračovalo v skúšaní aj v roku bez imunoterapie. Približne 30 % pacientov malo na začiatku skúšania astmu a 52 % bolo polysenzibilizovaných.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo priemerné upravené skóre príznakov počas posledných 3 mesiacov 1. roka.

<b>VO57.07</b>	<b>ACTAIR 300 IR</b>	<b>Placebo</b>	<b>Absolútny rozdiel v porovnaní s placebom</b>	<b>Relatívny* rozdiel v porovnaní s placebom</b>	<b>P- hodnota**</b>
	<b>Priemer LS</b>	<b>Priemer LS</b>			
<b>Primárny koncový ukazovateľ (modifikovaný súbor FAS<sub>Y1</sub>)</b>	<b>N = 141</b>	<b>N = 153</b>			
Upravené skóre príznakov <sup>1</sup> (rozpätie: 0 – 12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9 %	0,0150
<b>Hlavné sekundárne koncové ukazovatele</b>					
<b>Modifikovaný FAS<sub>Y1</sub></b>	<b>N = 141</b>	<b>N = 153</b>			
Celkové skóre príznakov rinitídy <sup>2</sup> (rozpätie: 0 – 12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5 %	0,0067
Skóre záchranej liečby (rozpätie: 0 – 3)	0,33	0,32	0,01	1,8 %	0,9241
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>3</sup>	<b>Priemer/medián</b> 51,49/57,78	<b>Priemer/medián</b> 41,83/38,04	-	-	0,0140
<b>FAS<sub>Y1</sub></b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 163</b>			
	<b>n</b> <b>Priemer LS</b>	<b>n</b> <b>Priemer LS</b>			
Celkové skóre dotazníka o kvalite života pri rinokonjunktivitíde <sup>4</sup> (rozpätie: 0 – 6)	135 1,05	144 1,37	-0,31	-23,0 %	0,0040
Celkové hodnotenie účinnosti liečby zo strany pacienta <sup>5</sup>	Počet pacientov udávajúcich zlepšenie príznakov (%) 120 (80,5 %)	96 (59,6 %)	-	-	0,0001

FAS<sub>Y1</sub>: celý analyzovaný súbor v 1. roku; priemer LS: priemer metódou najmenších štvorcov; modifikovaný súbor FAS<sub>Y1</sub>: pacienti v rámci súboru FAS<sub>Y1</sub>, ktorí mali hodnotenie príslušného parametra počas 1. roku primárneho hodnotiaceho obdobia; N počet pacientov v každej liečebnej skupine; n: počet pacientov s dostupnými údajmi na analýzu

\*Relatívny rozdiel: Absolútny rozdiel/placebo

\*\*p-hodnota testu ANCOVA absolútnych hodnôt pre všetky skóre, Wilcoxonov rank-sum test pre PSCD<sub>2-0</sub> a Cochran-Mantel-Haenszelov test pre celkové hodnotenie účinnosti liečby

<sup>1</sup>Upravené skóre príznakov upravuje skóre príznakov (súčet skóre kýchania, rinorey, svrbenia v nose a upchatia nosa) vo vzťahu k používaniu záchrannnej liečby (t. j. antihistaminík a kortikosteroidov).

<sup>2</sup>Celkové skóre príznakov rinitídy je súčet skóre štyroch príznakov rinitídy.

<sup>3</sup>Podiel dní s kontrolovanými príznakmi<sub>2-0</sub>: percentuálny podiel dní, keď skóre príznakov nepresiahlo hodnotu 2 a nebola podaná záchranná liečba.

<sup>4</sup>Dotazník o kvalite života pri rinokonjunktivitíde obsahujúci 7 domén sa hodnotil na konci obdobia liečby.

<sup>5</sup>Celkové hodnotenie účinnosti liečby zo strany pacienta sa vykonalo na konci obdobia liečby na Likertovej stupnici s 5 bodmi.

Po jednom roku liečby dospelých sa účinok ACTAIRU udržal rok po skončení liečby.

### Pediatrická populácia

Do štúdií SL75.14, 1207D1731 a 1501D1732 bolo zaradených 341, 181 a 156 dospelievajúcich vo veku 12 až 17 rokov v uvedenom poradí. Z nich: 312 (300 IR: 155, placebo: 157) dospelievajúcich v štúdií SL75.14, 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, placebo: 59) v štúdií 1207D1731 a 154 (300 IR: 75, placebo: 79) v štúdií 1501D1732 bolo možné hodnotiť z hľadiska účinnosti. Hoci tieto štúdie neboli zamerané na preukázanie účinnosti v podskupinách podľa veku, liečebný účinok u dospelievajúcich bol kontinuálne v prospech 300 IR, ako to bolo pozorované v celkovej populácii, s relatívnym rozdielom v celkovom kombinovanom skóre v porovnaní s placebom na úrovni -15,5 % v štúdií SL75.14 a relatívnym rozdielom v upravenom skóre príznakov v porovnaní s placebom na úrovni -26,9 % a -13,6 % v štúdií 1207D1731 resp. 1501D1732.

V inej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej pediatrickej štúdií VO64.08 dostávalo 471 detí a dospelievajúcich (vo veku 5 – 17 rokov) ACTAIR v dávke do 300 IR (n = 241) alebo placebo (n = 230). Pri ACTAIRE nebol v porovnaní s placebom pozorovaný žiadny výrazný liečebný účinok. Pacienti v oboch skupinách hlásili iba niekoľko príznakov počas a po liečbe a štúdia bola predčasne ukončená kvôli bezvýslednosti podľa odporúčania výboru pre monitorovanie údajov a bezpečnosti.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ACTAIROM u detí vo veku do 5 rokov s alergickou rinitídou spôsobenou roztočmi domáceho prachu.

Vykonala sa klinická štúdia VO64.08 u detí a dospelievajúcich (vo veku 5 – 12 rokov) naplánovaná v rámci pediatrického vývojového programu. Európska agentúra pre lieky potvrdila súlad s pediatrickým vývojovým plánom.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakologický účinok liečiv v tablete obsahujúcej roztoče domáceho prachu nemá súvislosť s hladinami alergénu v krvi. Alergény sú veľké molekuly, ktoré pasívnou difúziou dokážu sotva preniknúť cez biomembránu, a preto sa predpokladá, že rozsah systémovej absorpcie extraktov z roztočov domáceho prachu je veľmi nízky alebo zanedbateľný. Preto sa neuskutočnili žiadne FK štúdie na zvieratách alebo ľuďoch s cieľom preskúmať farmakokinetický profil ACTAIRU.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a lokálnej tolerancie neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyvodenie záverov týkajúcich sa reprodukčnej toxicity a vývinu.

# **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

celulóza, mikrokryštalická  
kroskarmelóza, sodná soľ  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
stearát horečnatý  
manitol ( E 421)  
laktóza, monohydrát

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister z orientovaného polyamidu (OPA)/hliníka/PVC s hliníkovou fóliou vo vonkajšom obale.

Veľkosti balenia: 3 a 15 sublingválnych tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STALLERGENES  
6 rue Alexis de Tocqueville  
92160 Antony  
Francúzsko  
Tel. +33 (0) 1 55 59 20 00  
Fax +33 (0) 155 59 21 68

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

59/0208/21-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. augusta 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2023