

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACTAIR 300 IR sublingvální tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Standardizovaný alergenový extrakt z roztočů domácího prachu z: *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae* ve stejných částech, 300 IR\* v sublingvální tabletě.

\*IR (index reaktivity): jednotka IR byla definovaná k měření alergenicity alergenového extraktu. Alergenový extrakt má hodnotu 100 IR/ml, jestliže při kožním prick testu provedeném pomocí Stallerpointu vyvolá vznik pupenu o průměru 7 mm (geometrický průměr) u 30 pacientů senzibilizovaných vůči tomuto alergenů. Kožní reaktivita u těchto pacientů je současně ověřena mírou pozitivní odpovědi na kožní prick test provedený 9% kodeinfosfátem nebo 10 mg/ml dihydrochloridem histaminu. Jednotka IR společnosti Stallergenes není srovnatelná s jednotkami používanými jinými výrobci alergenů.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna sublingvální tableta obsahuje 80,8–82,3 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta.

Tablety jsou bílé až béžové, kulaté a bikonvexní, hnědé skvrnitě s vyrytými písmeny „SAC“ na jedné straně a číslem „300“ na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ACTAIR je indikován u dospívajících (12–17 let) a dospělých k léčbě středně těžké až těžké alergické rinitidy nebo rinokonjunktivitidy způsobené roztoči domácího prachu, diagnostikovaná podle klinické anamnézy a pozitivního testu citlivosti na roztoče domácího prachu (kožní prick test a/nebo specifické IgE).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Zahájení léčby*

Dávka přípravku ACTAIR má být zvýšena během tří dnů, aby se dosáhlo udržovací dávky podle následujícího schématu:

Den 1	1 tableta 100 IR
Den 2	2 tablety 100 IR současně
Den 3	1 tableta 300 IR

Období zvyšování dávky lze prodloužit, pokud to lékař považuje za nutné na základě stavu pacienta.

#### *Udržovací léčba*

Dávka pro dospělé a dospívající je 300 IR denně.

#### *Doba léčby*

Nástup klinického účinku se očekává přibližně za 8–16 týdnů po zahájení léčby.

Mezinárodní doporučené postupy pro léčbu uvádějí, že k dosažení modifikace onemocnění je třeba podávat alergenovou imunoterapii 3 roky, ale k dispozici jsou pouze údaje o účinnosti za 12 měsíců léčby přípravkem ACTAIR u dospívajících (12–17 let) a dospělých (viz bod 5.1). Má se zvážit přerušování léčby, pokud během prvního roku léčby přípravkem ACTAIR není pozorováno žádné zlepšení.

#### *Pediatrická populace*

Dávkování u dospívajících (12–17 let) a dospělých je stejné. Účinnost přípravku ACTAIR u dětí ve věku do 12 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

#### *Starší populace*

Klinické zkušenosti s imunoterapií přípravkem ACTAIR u dospělých ve věku >65 let nebyly stanoveny. Přípravek ACTAIR není určen k použití u dospělých >65 let (viz bod 5.1).

#### Způsob podání

Přípravek ACTAIR má být předepisován pacientům s dokumentovanou diagnózou a léčbu mají zahájit lékaři se zkušenostmi s léčbou alergických onemocnění.

Lékař má pacientovi poskytnout příslušné informace o léčbě a poučení o možných nežádoucích účincích.

První tableta přípravku ACTAIR má být užita pod lékařským dohledem a pacient má být sledován po dobu nejméně 30 minut.

Přípravek ACTAIR má být podáván během dne do prázdných úst.

Přípravek ACTAIR se vkládá pod jazyk a tableta se před polknutím nechá rozpustit. Následujících 5 minut nemá pacient nic jíst a pít.

#### Ukončení léčby

Pokud je léčba přípravkem ACTAIR přerušena na dobu kratší než 7 dnů, může být léčba pacientem obnovena. Pokud je léčba přerušena na dobu delší než 7 dnů, doporučuje se před pokračováním v léčbě kontaktovat lékaře.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažné, nekontrolované nebo nestabilní astma (FEV1 <80 % prediktivní hodnoty) nebo závažné zhoršení astmatu během předchozích 3 měsíců.

Pacienti s aktivním nebo nedostatečně kontrolovaným autoimunitním onemocněním, poruchami imunity, imunodeficiencí, imunosupresí nebo maligním neoplastickým onemocněním s relevancí k aktuálnímu onemocnění.

Závažné záněty úst (jako je orální lichen planus, orální ulcerace nebo orální mykóza).  
Zahájení alergenové imunoterapie během těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.6).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření při použití**

##### Závažné alergické reakce

Stejně jako u každé sublingvální alergenové imunoterapie může dojít k závažným alergickým reakcím včetně závažných laryngofaryngeálních poruch nebo systémových alergických reakcí.

Pacienti mají být poučeni o projevech a příznacích závažných alergických reakcí. V případě závažné alergické reakce by měl pacient vysadit léčbu a okamžitě vyhledat lékařskou péči kde by měly být k dispozici prostředky umožňující léčbu závažných alergických reakcí. Léčba má být znovu zahájena pouze na pokyn lékaře.

##### Předchozí systémová alergická reakce na alergenovou imunoterapii

Zahájení léčby přípravkem ACTAIR u pacientů, kteří dříve měli systémovou alergickou reakci na předchozí alergenovou imunoterapii, má být pečlivě zváženo a k dispozici mají být prostředky k léčbě případných reakcí.

##### Astma

Astma je známý rizikový faktor závažných systémových alergických reakcí. Stav astmatu je třeba před zahájením léčby pečlivě vyhodnotit (viz bod 4.3).

Pacienti s astmatem mají být kontrolováni při zahájení léčby a během celé doby trvání léčby přípravkem ACTAIR. Po zahájení léčby přípravkem ACTAIR se nedoporučuje náhlé vysazení léků pro kontrolu astmatu.

Pacienti se současným astmatem musí být informováni, že v případě náhlého zhoršení jejich astmatu je potřeba okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

##### Kardiovaskulární onemocnění

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním může být zvýšené riziko systémových alergických reakcí. To má být zváženo před zahájením léčby přípravkem ACTAIR.

##### Beta-adrenergní blokátory

Pacienti užívající beta-adrenergní blokátory, nemusejí reagovat na běžné dávky adrenalinu používané k léčbě závažné systémové reakce, včetně anafylaxe. Konkrétně, beta-adrenergní blokátory antagonizují kardiostimulační a bronchodilatační účinky epinefrinu.

##### MAOI, tricyklická antidepresiva a inhibitory COMT

Alergenovou imunoterapii je třeba pečlivě zvážít u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), tricyklickými antidepresivy nebo inhibitory COMT, protože tyto léky mohou zesilovat účinky adrenalinu.

##### Mírné až středně závažné lokální alergické reakce

Léčba spočívá v expozici alergenům, na které je pacient alergický. Proto lze očekávat mírné nebo středně závažné lokální alergické reakce v orofaryngeální oblasti (např. svědění v ústech, podráždění hrdla, svědění v uších). Pokud u pacienta dojde k významné reakci v místě aplikace, lze zvážít symptomatickou léčbu (např. antihistaminika).

##### Léze v ústech

V případě chirurgického zákroku v dutině ústní včetně extrakce zubu, je třeba zahájení podávání přípravku ACTAIR odložit a probíhající léčbu přerušit až do úplného zahojení ústní dutiny.

##### Eozinofilní ezofagitida

V souvislosti s léčbou přípravkem ACTAIR byly hlášeny případy eozinofilní ezofagitidy. V případě závažných nebo perzistentních gastroezofageálních symptomů, jako je dysfagie nebo bolest na hrudi, je

třeba podávání přípravku ACTAIR přerušit a pacienta by měl vyšetřit jeho lékař. Léčba by měla být znovu zahájena pouze na pokyn lékaře.

#### Autoimunitní onemocnění v remisi

U pacientů s autoimunitním onemocněním v remisi má být přípravek ACTAIR předepisován s opatrností.

#### Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současná léčba symptomatickými antialergiky nebo léky obsahující anti-IgE protilátky, např. omalizumab může zvýšit úroveň tolerance pacienta k imunoterapii. To je třeba vzít v úvahu při vysazení těchto léků.

Údaje o možných rizicích současné imunoterapie jinými alergeny během léčby přípravkem ACTAIR nejsou k dispozici.

Klinické zkušenosti se současnou vakcinací při léčbě přípravkem ACTAIR nejsou dostupné. Vakcinace by měla proběhnout bez přerušení léčby přípravkem ACTAIR po lékařském zhodnocení celkového stavu pacienta.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání extraktů alergenů roztočů domácího prachu těhotným ženám jsou omezené. Provedené studie na zvířatech nenaznačují zvýšené riziko pro plod. Relevance těchto studií na zvířatech pro použití u člověka je však omezená, protože cesta podávání u testovaných druhů se lišila od sublingválního podání u lidí.

Léčba přípravkem ACTAIR nemá být zahájena během těhotenství (viz bod 4.3). Pokud během léčby dojde k otěhotnění, léčba může pokračovat po vyhodnocení celkového stavu pacientky a reakcí na předchozí podání přípravku ACTAIR.

#### Kojení

Klinické informace pro použití přípravku ACTAIR během kojení nejsou k dispozici. Systémová expozice přípravku ACTAIR je u kojící matky zanedbatelná, proto se žádné účinky na kojeného novorozence/dítě nepředpokládají.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích přípravku ACTAIR na fertilitu u lidí.

S účinnými látkami přípravku ACTAIR nebyly provedeny žádné studie fertility u zvířat. Ve studii toxicity po opakovaném podání s extrakty alergenů roztočů však nebyly pozorovány žádné účinky na reprodukční orgány obou pohlaví.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

ACTAIR nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Hodnocení nežádoucích účinků z údajů z klinických studií vychází ze studií, ve kterých 3 007 pacientů dostalo alespoň jednu dávku sublingvální tablety obsahující roztoče domácího prachu. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce v místě aplikace: svědění úst, otok úst, podráždění hrdla a svědění ucha. Nežádoucí účinky byly obecně mírné až středně závažné. Většinou se vyskytly během prvních dnů léčby a během následujících 3 měsíců se snížily.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Z 1 583 dospělých a dospívajících s alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu, kteří dostávali přípravek ACTAIR ve skupině léčené 300 IR, nahlásilo 909 (57 %) nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle frekvencí výskytu, v souladu s databází MedDRA: [velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )]; v každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	<b>Méně časté</b>	Gastroenteritida, nazofaryngitida, orální kandidóza
	<b>Vzácné</b>	Bronchitida, periodontitida
Poruchy imunitního systému	<b>Méně časté</b>	Syndrom orální alergie
	<b>Vzácné</b>	Sezónní alergie
Psychiatrické poruchy	<b>Méně časté</b>	Úzkost
	<b>Vzácné</b>	Podrážděnost
Poruchy nervového systému	<b>Časté</b>	Dysgeuzie
	<b>Méně časté</b>	Závratě, bolest hlavy, parestézie
	<b>Vzácné</b>	Porucha pozornosti, hypestézie, somnolence, porucha řeči, třes
Poruchy oka	<b>Časté</b>	Oční pruritus
	<b>Méně časté</b>	Konjunktivitida, edém oka, zvýšená lakrimace
	<b>Vzácné</b>	Oční hyperémie, blefaritida, blefarospasmus, iritace oka
Poruchy ucha a labyrintu	<b>Velmi časté</b>	Svědění ucha
	<b>Méně časté</b>	Vertigo, bolest ucha, ušní parestézie
	<b>Vzácné</b>	Ušní kongesce, tinitus
Srdeční poruchy	<b>Vzácné</b>	Tachykardie, palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<b>Velmi časté</b>	Podráždění hrdla
	<b>Časté</b>	Faryngeální edém, dyspnoe, kašel

	<b>Méně časté</b>	Laryngeální edém, faryngeální porucha, astma, bronchospasmus, sípání, svírání hrdla, dysfonie, epistaxe, laryngeální diskomfort, faryngeální parestézie, rinitida (nazální kongesce, pruritus nosu, rinorea, kýchání)
	<b>Vzácné</b>	Hyperventilace, laryngeální podráždění, nosní diskomfort, faryngeální hypestézie, kongesce vedlejších nosních dutin
Gastrointestinální poruchy	<b>Velmi časté</b>	Edém úst, pruritus úst
	<b>Časté</b>	Edém jazyka, edém rtů, ulcerace v ústech, stomatitida, průjem, bolest břicha, dyspepsie, dysfagie, nauzea, orofaryngeální bolest, orofaryngeální diskomfort, orální parestézie, pruritus jazyka, pruritus rtů
	<b>Méně časté</b>	Eozinofilní ezofagitida, edém patra, gastritida, gastroezofageální refluxní choroba, orofaryngeální puchýře, bolesti jícnu, cheilitida, sucho v ústech, sucho v krku, glositida, glosodynie, orální hypestézie, orální porucha, porucha slinných žláz, zvracení
	<b>Vzácné</b>	Edém jícnu, krvácení z úst, syndrom dráždivého tračníku, častá stolice, zápach z úst, eruktace, plynatost, odynofagie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<b>Časté</b>	Pruritus
	<b>Méně časté</b>	Angioedém, dermatitida, vyrážka, kopřivka
	<b>Vzácné</b>	Erythema multiforme, puchýře, erytém, prurigo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<b>Vzácné</b>	Svalové spazmy, muskuloskeletální diskomfort
Poruchy ledvin a močových cest	<b>Vzácné</b>	Nucení na močení

Poruch reprodukčního systému a prsu	<b>Vzácné</b>	Bolest prsů
Celkové poruch a reakce v místě aplikace	<b>Časté</b>	Bolest na hrudi
	<b>Méně časté</b>	Edém obličeje, lokalizovaný edém, nepříjemné pocity na hrudi, pocit hrudky v krku, astenie, malátnost, žízeň
Vyšetření	<b>Méně časté</b>	Abnormální výsledky laboratorních testů (hematologické vyšetření, hepatální vyšetření, vyšetření kyseliny močové)

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Závažné alergické reakce včetně závažné laryngofaryngeální poruchy nebo systémových alergických reakcí, jako jsou závažné anafylaktické reakce (tj. akutní nástup onemocnění s postižením kůže, tkáně sliznice nebo obojího, zhoršení dýchání, přetrvávající gastrointestinální příznaky nebo snížený krevní tlak a/nebo související příznaky) (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

ACTAIR není indikován u dětí (<12 let). Zkušenosti s bezpečností u pediatrické populace jsou založeny na klinických studiích, do kterých bylo zařazeno 270 dětí ve věku od 5 do 11 let s alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu a které dostaly ACTAIR v dávce 300 IR. Celkově byl bezpečnostní profil přípravku ACTAIR u pediatrické populace podobný jako u dospělých a dospívajících.

Kromě reakcí uvedených v souhrnu v tabulce byly hlášeny následující reakce:

Méně časté: enterokolitida, bolest oka, snížená chuť k jídlu, pyrexie a seborea

Kromě toho byly následující reakce hlášeny s vyšší incidencí než u dospělých a dospívajících:

Časté: laryngeální diskomfort, zvracení, kopřivka a abnormální výsledky laboratorních testů (hematologické vyšetření, hepatální vyšetření, vyšetření kyseliny močové).

Méně časté: oční hyperémie a podráždění hrtanu.

#### Pacienti zařazení do studií u alergického astmatu

Zkušenosti s bezpečností u pacientů s alergickým astmatem jsou založeny na klinických studiích, do kterých bylo zařazeno 589 pacientů ve věku od 6 do 50 let s anamnézou alergického astmatu způsobeného roztoči domácího prachu kontrolovaného pomocí terapie astmatu v souladu s doporučeným postupem GINA krok 2, 3 nebo 4 s celoroční alergickou rýmou nebo bez ní a kteří dostávali přípravek ACTAIR v dávkách do 2 000 IR. Celkově byl bezpečnostní profil přípravku ACTAIR u pacientů s alergickým astmatem vyvolaným roztoči podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů s alergickou rinitidou vyvolanou roztoči.

Kromě reakcí uvedených v souhrnu v tabulce byly u přípravku ACTAIR 300 IR hlášeny následující reakce:

Časté: intranazální parestázie

#### Postmarketingově

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy systémových alergických reakcí, včetně závažných anafylaktických reakcí, které jsou považovány za skupinový účinek.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

#### 4.9 Předávkování

Dávky do 1 000 IR byly podávány pacientům po dobu až 28 dnů a bylo hlášeno předávkování minimálně při dávce 600 IR po dobu až 324 dnů. U těchto pacientů se neobjevilo žádné neočekávané bezpečnostní riziko. Byly zkoumány dávky až 2 000 IR u astmatických pacientů bez nových bezpečnostních obav. V případě předávkování se nežádoucí účinky musí léčit symptomaticky.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Extrakty alergenů, domácí prach, roztoči; ATC kód: V01AA03

##### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

ACTAIR je alergenový přípravek určený pro imunoterapii. Alergenová imunoterapie je opakované podávání alergenů alergickým jedincům s cílem indukovat udržitelnou modifikaci imunologické odpovědi na alergen během následné přirozené expozice alergenů.

Farmakodynamické účinky alergenové imunoterapie jsou vyvíjeny na imunitní systém, přesný mechanismus účinku, který je základem klinické účinnosti, však není zcela objasněn. Několik studií ukázalo, že imunologická odpověď na alergenovou imunoterapii je charakterizována indukcí alergenově specifického IgG<sub>4</sub>, který soutěží s IgE o navázání na alergeny a tím snižuje aktivaci imunitních buněk. Ukázalo se, že léčba přípravkem ACTAIR vyvolává systémovou reakci protilátek na alergeny roztočů domácího prachu, s časným a přechodným zvýšením specifických protilátek IgE s následným postupným poklesem a zvýšením specifických IgG<sub>4</sub>.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek ACTAIR účinkuje tak, že působí na příčinu respiračního alergického onemocnění roztočů domácího prachu a byl prokázán jeho klinický účinek během léčby. Základní ochrana poskytovaná přípravkem ACTAIR vede ke zlepšení kontroly onemocnění a zlepšení kvality života, což se projevuje snížením závažnosti symptomů a sníženou potřebou symptomatických léků (perorální antihistaminika nebo intranazální kortikosteroidy).

Jelikož nejsou k dispozici žádné údaje o léčbě trvající déle než 12 měsíců, nebyla stanovena dlouhodobá účinnost a účinek modifikující onemocnění.

Účinnost přípravku ACTAIR byla prokázána ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích v přirozeném prostředí. V těchto studiích bylo randomizováno celkem 2 116 pacientů s alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu.

##### Studie SL75.14

Dospívající (ve věku  $\geq 12$  let) a dospělí se středně těžkou až těžkou diagnostikovanou alergickou rinitidou vyvolanou roztoči domácího prachu (HDM) byli zahrnuti do mezinárodní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studie fáze III s přibližně 12měsíčním podáváním placebo nebo HDM 300 IR ve formě sublingvální tablety.

Bylo randomizováno celkem 1 607 účastníků. Přibližně 38 % pacientů mělo při zařazení současně mírné kontrolované astma a 46 % bylo polysenzibilizovaných.

Primárním cílovým parametrem bylo průměrné celkové kombinované skóre během 4 týdnů na konci léčebného období.



SL75.14	<b>ACTAIR 300 IR</b>	<b>Placebo</b>	<b>Absolutní rozdíl oproti placebu</b>	<b>Relativní* rozdíl oproti placebu</b>	<b>p- hodnota**</b>
	<b>Průměr LS</b>	<b>Průměr LS</b>			
<b>Primární cílový parametr (modifikovaný FAS)</b>	<b>n=586</b>	<b>n=676</b>			
Celkové kombinované skóre <sup>1</sup> (Rozmezí: 0–15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9 %	<0,0001
<b>Klíčové sekundární cílové parametry</b>					
<b>Modifikovaný FAS</b>	<b>n=586</b>	<b>n=676</b>			
Kombinované skóre příznaků a léčby <sup>2</sup> (Rozmezí: 0–6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0 %	<0,0001
Celkové skóre příznaků rinitidy <sup>3</sup> (Rozmezí: 0–12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8 %	<0,0001
Celkové skóre příznaků rinokonjunktivitidy <sup>4</sup> (Rozmezí: 0–18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1 %	0,0002
Skóre záchranné léčby (Rozmezí: 0–3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7 %	0,0004
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>5</sup>	<b>Průměr/medián</b> 31,82/4,35	<b>Průměr/medián</b> 25,44/0,00	-	-	0,0082
<b>FAS</b>	<b>n=711</b>	<b>n=765</b>			
	<b>n</b> <b>Průměr LS</b>	<b>n</b> <b>Průměr LS</b>			
Dotazník na kvalitu života při rinokonjunktivitidě Celkové skóre <sup>6</sup> (Rozmezí: 0–6)	625      1,42	678      1,62	-0,19	-12,0 %	0,0004
Globální hodnocení účinnosti léčby pacientem <sup>7</sup>	Počet pacientů, kteří hlásí zlepšení příznaků (%)				
	529 (80,8 %)	522 (72,4 %)	-	-	0,0003

FAS: Soubor pro plnou analýzu; Průměr LS: Průměr metodou minimálních čtverců; Modifikovaný FAS: Pacienti v souboru FAS, kteří měli hodnocení příslušného parametru během období primárního hodnocení; N: Počet pacientů v každé léčebné skupině; n: Počet pacientů s dostupnými údaji pro analýzu

\*Relativní rozdíl: Absolutní rozdíl / placebo

\*\*p-hodnota ANCOVA v absolutních hodnotách pro všechna skóre, Wilcoxonův rank-sum test pro PSCD<sub>2-0</sub> a chí-kvadrátový test pro globální hodnocení účinnosti léčby

<sup>1</sup>Celkové kombinované skóre je součtem skóre příznaků (součet skóre kýčání, rinorey, svědění nosu a nosní kongesce) a skóre záchranné léčby.

<sup>2</sup>Kombinované skóre příznaků a léčby je rovnoměrně vyvážené skóre příznaků a skóre záchranné léčby.

<sup>3</sup>Celkové skóre příznaků rinitidy je součet pro čtyři skóre příznaků rinitidy.

<sup>4</sup>Celkové skóre příznaků rinokonjunktivitidy je součet pro šest skóre příznaků rinokonjunktivitidy.

<sup>5</sup>Podíl dnů s kontrolou příznaků<sub>2-0</sub>: Procento dnů se skóre příznaků ne vyšším než 2 a bez záchranné léčby.

<sup>6</sup>Dotazník na kvalitu života s rinokonjunktivitidou, zahrnující 7 oblastí, byl hodnocen na konci léčebného období.

<sup>7</sup>Globální hodnocení účinnosti léčby pacientem bylo hodnoceno na konci léčebného období na 15bodové Likertově škále.

Rozdíl -0,26 v předem definovaném sekundárním cílovém parametru ACSMS (Average Combined Symptom and Medication Score, průměrné denní kombinované skóre příznaků a léčby) (0-6) (vyvážené skóre zveřejněné Evropskou společností EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)) ukazuje účinek tablet HDM ve srovnání s placebem jedné třídy závažnosti v jednom příznaku po celý rok, v modifikované populační sadě FAS.

Velmi podobný účinek byl navíc prokázán v post-hoc analýze s použitím vyváženého skóre ATCRS (Average Total Combined Rhinitis Score, průměrné denní celkové skóre příznaků rinitidy) (0-24) (Průměr LS: -1,07 [-1,35; -0,79] v modifikovaném souboru populace FAS).

#### Studie VO57.07

Dospělí s diagnostikovanou alergickou rinitidou související s HDM byli randomizováni do dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze II/III, ve které dostávali sublingvální tabletu HDM 500 IR, tabletu 300 IR nebo placebo podávané jednou denně po dobu 1 roku a byli sledováni po dobu dalšího roku. Bylo randomizováno 509 účastníků a 427 jich pokračovalo během roku bez imunoterapie. Přibližně 30 % pacientů mělo při zařazení astma a 52 % bylo polysenzibilizovaných.

Primárním cílovým parametrem bylo průměrné upravené skóre příznaků za poslední 3 měsíce 1. roku.

VO57.07	ACTAIR 300 IR  Průměr LS	Placebo  Průměr LS	Absolutní rozdíl oproti placebu	Relativní* rozdíl oproti placebu	p- hodnota**
<b>Primární cílový parametr (modifikovaný FAS<sub>V1</sub>)</b>	<b>n=141</b>	<b>n=153</b>			
Upravené skóre příznaků <sup>1</sup> (Rozmezí: 0–12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9 %	0,0150
<b>Klíčové sekundární cílové parametry</b>					
<b>Modifikovaný FAS<sub>V1</sub></b>	<b>n=141</b>	<b>n=153</b>			
Celkové skóre příznaků rinitidy <sup>2</sup> (Rozmezí: 0–12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5 %	0,0067
Skóre záchranné léčby (Rozmezí: 0–3)	0,33	0,32	0,01	1,8 %	0,9241
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>3</sup>	<b>Průměr/medián</b> 51,49/57,78	<b>Průměr/medián</b> 41,83/38,04	-	-	0,0140
<b>FAS<sub>V1</sub></b>	<b>n=153</b>	<b>n=163</b>			
	<b>n</b> <b>Průměr</b> <b>LS</b>	<b>n</b> <b>Průměr</b> <b>LS</b>			
Dotazník na kvalitu života při rinokonjunktivitidě Celkové skóre <sup>4</sup> (Rozmezí: 0–6)	135      1,05	144      1,37	-0,31	-23,0 %	0,0040
	Počet pacientů, kteří hlásí zlepšení příznaků (%)				

Globální hodnocení účinnosti léčby pacientem <sup>5</sup>	120 (80,5 %)	96 (59,6 %)	-	-	0,0001
---	--------------	-------------	---	---	--------

FAS<sub>Y1</sub>: Soubor pro plnou analýzu v 1. roce; Průměr LS: Průměr metodou minimálních čtverců; Modifikovaný FAS<sub>Y1</sub>: Pacienti v souboru FAS<sub>Y1</sub> kteří měli hodnocení příslušného parametru během 1. roku období primárního hodnocení; N: Počet pacientů v každé léčebné skupině; n: Počet pacientů s dostupnými údaji pro analýzu

\*Relativní rozdíl: Absolutní rozdíl / placebo

\*\*p-hodnota ANCOVA v absolutních hodnotách pro všechna skóre, Wilcoxonův rank-sum test pro PSCD<sub>2.0</sub> a Cochran-Mantel-Haenszelův test pro globální hodnocení účinnosti léčby

<sup>1</sup>Upravené skóre příznaků upravuje skóre příznaků (součet skóre kýčání, rinorey, svědění nosu a nosní kongesce) pro použití záchranné léčby (tj. antihistaminika a kortikosteroidy).

<sup>2</sup>Celkové skóre příznaků rinitidy je součet pro čtyři skóre příznaků rinitidy.

<sup>3</sup>Podíl dnů s kontrolou příznaků<sub>2.0</sub>: Procento dnů se skóre příznaků ne vyšším než 2 a bez záchranné léčby.

<sup>4</sup>Dotazník na kvalitu života s rinokonjunktivitidou, zahrnující 7 oblastí, byl hodnocen na konci léčebného období.

<sup>5</sup>Globální hodnocení účinnosti léčby pacientem bylo hodnoceno na konci léčebného období na 5bodové Likertově škále.

Po jednom roce léčby u dospělých se účinek přípravku ACTAIR udržel jeden rok po ukončení léčby.

### Pediatrická populace

Studie SL75.14, 1207D1731 a 1501D1732 zahrnovaly 341, 181 a 156 dospívajících ve věku 12 až 17 let, v uvedeném pořadí. Z těchto pacientů, 312 (300 IR: 155, Placebo: 157) dospívajících ve studii SL75.14, 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, Placebo: 59) ve studii 1207D1731 a 154 (300 IR: 75, Placebo: 79) ve studii 1501D1732 bylo hodnotitelných pro stanovení účinnosti. Ačkoli tyto studie nebyly určeny pro průkaz účinnosti ve věkových podskupinách, léčebný účinek u dospívajících byl trvale ve prospěch 300 IR, jak bylo pozorováno v celkové populaci, s relativním rozdílem oproti placebu v celkovém kombinovaném skóre -15,5 % ve studii SL75.14 a relativním rozdílem oproti placebu ve skóre upravených příznaků -26,9 % a -13,6 % ve studiích 1207D1731 a 1501D1732, v uvedeném pořadí.

V další dvojitě zaslepené, placebem kontrolované pediatrické studii VO64.08 dostalo 471 dětí a dospívajících (ve věku 5–17 let) přípravek ACTAIR v dávce až 300 IR (n=241) nebo placebo (n=230). Ve srovnání s placebem nebyl u přípravku ACTAIR pozorován žádný významný léčebný účinek. Pacienti v obou skupinách hlásili během léčby a po léčbě pouze několik příznaků a studie byla předčasně ukončena pro marnost podle doporučení Výboru pro monitorování údajů a bezpečnosti.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ACTAIR u dětí mladších než 5 let u alergické rinitidy vyvolané roztoči domácího prachu.

Byla provedena klinická studie VO64.08 u dětí a dospívajících (ve věku 5–12 let) plánovaná v programu pediatrického výzkumu. Evropská agentura pro léčivé přípravky potvrdila dodržování plánu pediatrického výzkumu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakologický účinek léčivých látek obsažených v tabletě s roztoči domácího prachu nesouvisí s hladinami alergenů v krvi. Alergeny jsou velké molekuly, které pasivní difúzí obtížně procházejí biomembránou, a proto se předpokládá, že rozsah systémové absorpce extraktů roztočů domácího prachu je velmi nízký nebo zanedbatelný. Proto nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie hodnotící farmakokinetický profil přípravku ACTAIR na zvířatech ani na lidech.

## **5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a lokální tolerance neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Pro závěry týkající se reprodukční a vývojové toxicity nejsou k dispozici dostatečné údaje.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrystalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát  
Mannitol (E 421)  
Monohydrát laktózy

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/Al/PVC s hliníkovou fólií v krabičce.

Velikost balení: 30 a 90 sublingválních tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

59/135/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 11. 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 1. 2023