

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACCARIZAX 12 SQ-HDM liofilizzato sublinguale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estratto di allergeni standardizzati da acari della polvere *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM*, liofilizzato sublinguale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

*SQ-HDM (Standardised Quality House Dust Mite) è la dose unitaria di ACCARIZAX. SQ è un metodo di standardizzazione della potenza biologica, del contenuto dell'allergene maggioritario e della complessità dell'estratto allergenico. HDM è una abbreviazione di *House Dust Mite (Acaro della Polvere)*.

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sublinguale.

Liofilizzato sublinguale bianco o quasi bianco di forma circolare, con un'immagine impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ACCARIZAX è indicato negli adulti (tra i 18 e i 65 anni) con diagnosi posta sulla base della sintomatologia clinica e dei risultati positivi ai test per la sensibilizzazione agli acari della polvere (skin prick test e/o test delle IgE specifiche) che presentano almeno una delle seguenti condizioni:

- rinite allergica persistente, da moderata a grave agli acari della polvere, nonostante l'uso di farmaci sintomatici
- asma allergico agli acari della polvere non ben controllato da corticosteroidi inalatori, associato a rinite allergica agli acari della polvere da lieve a grave. Lo stato di asma dei pazienti deve essere attentamente valutato prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

ACCARIZAX è indicato negli adolescenti (12-17 anni) con diagnosi posta sulla base della storia clinica e di una positività ai test per la sensibilizzazione agli acari della polvere (skin prick test e/o IgE specifiche) con rinite allergica agli acari della polvere persistente da moderata a grave nonostante l'utilizzo di medicinali che alleviano i sintomi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata per gli adulti e adolescenti (12-17 anni) è di un liofilizzato sublinguale (12 SQ-HDM) al giorno.

La comparsa dell'effetto clinico deve essere atteso 8-14 settimane dopo l'inizio del trattamento. Le linee guida internazionali riferiscono che un periodo di trattamento con immunoterapia allergene specifica di 3 anni è richiesto per ottenere la modifica della storia naturale della malattia. I dati di efficacia sono disponibili per un periodo di trattamento di 18 mesi con ACCARIZAX negli adulti; non sono disponibili dati per un trattamento di 3 anni (vedere il paragrafo 5.1). Se non si osservano miglioramenti durante il primo anno di trattamento con ACCARIZAX, non c'è indicazione per continuarlo.

Popolazione pediatrica

Rinite allergica: la posologia è la stessa per adulti e adolescenti (12-17 anni). Non vi è esperienza clinica nel trattamento della rinite allergica con ACCARIZAX in bambini al di sotto dei 12 anni di età. ACCARIZAX non è indicato per il trattamento della rinite allergica in bambini al di sotto dei 12 anni di età. I dati clinici attualmente disponibili nei bambini sono riportati nel paragrafo 5.1.

Asma allergico: Non sono disponibili dati clinici sul trattamento dell'asma allergico con ACCARIZAX nei minori di età inferiore ai 18 anni. ACCARIZAX non è indicato per il trattamento dell'asma allergico nei minori di età inferiore ai 18 anni.

Popolazione anziana

Non sono disponibili dati clinici sul trattamento con immunoterapia allergene specifica con ACCARIZAX in adulti di età superiore ai 65 anni. ACCARIZAX non è indicato in adulti con età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento con ACCARIZAX deve essere iniziato da un medico con esperienza nel trattamento delle malattie allergiche.

Il primo liofilizzato sublinguale deve essere assunto sotto controllo medico e il paziente deve essere monitorato per almeno mezz'ora per rendere possibile la discussione e il trattamento di qualunque effetto collaterale immediato.

ACCARIZAX è un liofilizzato sublinguale. Il liofilizzato sublinguale deve essere tolto dal blister con le mani asciutte e posto immediatamente sotto la lingua dove si scioglierà. Il paziente deve evitare di deglutire per circa 1 minuto. Il paziente non deve mangiare o bere per i successivi 5 minuti.

Se il trattamento con ACCARIZAX viene interrotto per un periodo fino a 7 giorni, il trattamento può essere ripreso direttamente dal paziente. Se il trattamento viene interrotto per un periodo superiore ai 7 giorni si raccomanda di contattare il medico prima di riprendere il trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti (per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1).

Pazienti che presentano un valore di VEMS < 70% del valore predetto (dopo adeguato trattamento farmacologico) all'inizio del trattamento.

Pazienti che hanno avuto un'esacerbazione asmatica grave negli ultimi 3 mesi.

In pazienti con asma ed esperienza pregressa di una infezione acuta del tratto respiratorio, l'inizio del trattamento con ACCARIZAX deve essere posticipato fino alla completa risoluzione dell'infezione.

Pazienti che presentano una patologia autoimmune clinicamente attiva o poco controllata, difetti del sistema immunitario, immunodeficienze, immunosoppressione o patologie neoplastiche maligne clinicamente rilevanti.

Pazienti con infiammazione acuta e grave del cavo orale o con lesioni orali (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Asma

L'asma è un noto fattore di rischio per le reazioni allergiche sistemiche gravi.

I pazienti devono essere informati che ACCARIZAX non è indicato per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute. In caso di esacerbazione asmatica acuta, si deve utilizzare un broncodilatatore a breve durata d'azione. È necessario contattare un medico nel caso in cui i pazienti dovessero ritenere il trattamento col broncodilatatore a breve durata d'azione inefficace o avessero bisogno di effettuare più inalazioni del solito.

I pazienti devono essere informati della necessità di rivolgersi immediatamente al medico se l'asma peggiora improvvisamente.

ACCARIZAX deve inizialmente essere utilizzato come un'aggiunta alla terapia farmacologica per l'asma e non come un sostituto di una terapia pre-esistente.

Si raccomanda di non interrompere bruscamente i farmaci utilizzati per il controllo dell'asma dopo l'inizio del trattamento con ACCARIZAX. La riduzione di farmaci per il controllo dell'asma deve essere eseguita gradualmente sotto la supervisione di un medico e in accordo con le linee guida per il trattamento dell'asma.

Reazioni allergiche sistemiche gravi

In caso di reazioni allergiche sistemiche gravi, esacerbazione dell'asma grave, angioedema, difficoltà di deglutizione, difficoltà nella respirazione, cambiamenti di voce, ipotensione o sensazione di gonfiore in gola, il trattamento deve essere interrotto e si deve contattare immediatamente un medico. L'esordio dei sintomi sistemici può includere rossore, prurito, sensazione di calore, malessere generale e agitazione/ansia.

In caso di reazioni allergiche sistemiche gravi è possibile ricorrere al trattamento con adrenalina. Gli effetti dell'adrenalina possono essere potenziati nei pazienti trattati con antidepressivi triciclici, inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO) e/o inibitori delle COMT con possibili conseguenze fatali. Gli effetti dell'adrenalina possono essere ridotti in pazienti trattati con beta-bloccanti.

In caso di reazioni allergiche sistemiche i pazienti cardiopatici possono essere pazienti a maggior rischio. I dati clinici di pazienti cardiopatici in trattamento con ACCARIZAX sono limitati. Ciò deve essere preso in considerazione prima di iniziare una immunoterapia allergene specifica.

L'inizio del trattamento con ACCARIZAX in pazienti che hanno già avuto una reazione allergica sistemica in seguito al trattamento con immunoterapia allergene specifica agli acari della polvere per via sottocutanea deve essere attentamente valutato e devono essere disponibili misure per il trattamento di eventuali reazioni. Questo si basa sull'esperienza post-marketing proveniente da un analogo medicinale in compressa sublinguale usato come immunoterapia allergene specifica per il polline di graminacee, che indica come il rischio di una reazione allergica grave possa aumentare nei pazienti che hanno già avuto una reazione allergica sistemica conseguente al trattamento con immunoterapia allergene specifica per via sottocutanea per allergia al polline di graminacee.

Infiammazione orale

Nei pazienti con infiammazione orale grave (ad esempio lichen planus orale, ulcere della bocca o afte della bocca), lesioni orali o conseguenti a chirurgia orale, compresa l'estrazione dentale, o in seguito alla perdita di denti, l'inizio del trattamento con ACCARIZAX deve essere rimandato e il trattamento in corso deve essere temporaneamente interrotto per consentire la guarigione del cavo orale.

Reazioni allergiche locali

Il paziente in trattamento con ACCARIZAX è esposto agli allergeni che causano i sintomi allergici. Pertanto, devono essere previste reazioni allergiche locali durante il periodo di trattamento. Queste reazioni sono generalmente lievi o moderate; tuttavia possono verificarsi reazioni orofaringee più gravi. Nel caso in cui il paziente manifesti significative reazioni avverse locali a seguito del trattamento si deve prendere in considerazione l'utilizzo di farmaci sintomatici per controllare i sintomi allergici (es. antistaminici).

Esofagite eosinofila

Sono stati riportati casi di esofagite eosinofila in associazione al trattamento con ACCARIZAX. Nei pazienti con sintomi gastro-esofagei gravi o persistenti, quali disfagia o dispepsia, si deve interrompere Accarizax e deve essere richiesta una valutazione medica.

Malattie autoimmuni in remissione

Sono disponibili dati limitati sul trattamento con immunoterapia allergene specifica nei pazienti con malattie autoimmuni in remissione. ACCARIZAX deve quindi essere prescritto con cautela in questi pazienti.

Allergia alimentare

ACCARIZAX può contenere tracce di proteine di pesce. I dati disponibili non hanno indicato un aumento del rischio di reazioni allergiche in pazienti con allergia al pesce.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione nell'uomo e non sono note potenziali interazioni farmacologiche. La terapia concomitante con farmaci sintomatici anti-allergici può aumentare il livello di tolleranza del paziente all'immunoterapia allergene specifica. Questo deve essere tenuto in considerazione al momento della sospensione di tali farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'esperienza clinica per l'uso di ACCARIZAX in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano un aumento del rischio per il feto. Il trattamento con ACCARIZAX non deve essere iniziato durante la gravidanza. Nel caso si verifichi una gravidanza durante il trattamento, il trattamento può continuare dopo la valutazione delle condizioni generali (compresa la funzionalità polmonare) della paziente e le reazioni alla precedente somministrazione di ACCARIZAX. In pazienti con asma preesistente è consigliato uno stretto controllo durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ACCARIZAX durante l'allattamento. Nessun effetto è previsto sui neonati allattati al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ACCARIZAX riguardo la fertilità. In uno studio di tossicità a dosi ripetute nei topi non sono stati osservati effetti negli organi riproduttivi di entrambi i sessi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ACCARIZAX non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei soggetti che assumono ACCARIZAX è attesa la comparsa di reazioni allergiche locali da lievi a moderate entro i primi giorni di trattamento che abitualmente regrediscono con la sua prosecuzione (1-3 mesi) (vedere paragrafo 4.4). Nella maggior parte dei casi,

la reazione dovrebbe iniziare entro 5 minuti dopo ogni assunzione di ACCARIZAX e terminare entro pochi minuti o fino a poche ore dopo. Potrebbero verificarsi reazioni allergiche orofaringee più gravi (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati casi isolati di grave peggioramento dei sintomi di asma.

I pazienti con fattori di rischio noti non devono iniziare il trattamento con ACCARIZAX (vedere paragrafo 4.3).

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella di reazioni avverse si basa sui dati provenienti da studi clinici condotti con ACCARIZAX in confronto ad un placebo in pazienti adulti e adolescenti affetti da rinite allergica e/o asma allergica da acari della polvere e su segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse sono divise in gruppi secondo le frequenze stabilite dalla convenzione MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa al medicinale
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Nasofaringite
	Comune	Bronchite, faringite, rinite, sinusite
	Non comune	Laringite
Patologie del sistema immunitario	Non comune	Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disgeusia
	Non comune	Vertigini, parestesia
Patologie dell'occhio	Comune	Prurito degli occhi
	Non comune	Congiuntivite allergica
Patologie dell'orecchio e del	Molto comune	Prurito delle orecchie

labirinto	Non comune	Fastidio all'orecchio
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Irritazione della gola
	Comune	Asma, tosse*, disfonia, dispnea, dolore orofaringeo, edema faringeo
	Non comune	Congestione nasale, disturbi nasali, edema nasale, eritema faringeo, rinorrea, starnuti, costrizione alla gola, ipertrofia delle tonsille
	Raro	Edema laringeo, ostruzione nasale, edema della trachea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Edema delle labbra, edema della bocca, prurito orale
	Comune	Dolore addominale, diarrea, disfagia, dispepsia, patologia da reflusso gastroesofageo, glossodinia, glossite, prurito delle labbra, ulcera della bocca, dolore della bocca, prurito della lingua, nausea, sensazione di fastidio in bocca, eritema della mucosa orale, parestesia orale, stomatite, edema della lingua, vomito
	Non comune	Bocca asciutta, dolore delle labbra, ulcere delle labbra, irritazione dell'esofago, vesciche della mucosa orale, ingrossamento delle ghiandole salivari, ipersecrezione salivare
	Raro	Esofagite eosinofila
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito, orticaria
	Non comune	Eritema
	Raro	Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Sensazione di fastidio al petto, astenia
	Non comune	Malessere, sensazione di corpo estraneo

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Se il paziente manifesta significative reazioni avverse al trattamento con ACCARIZAX, deve essere presa in considerazione la somministrazione di un farmaco per il controllo della sintomatologia allergica.

Casi di reazioni allergiche sistemiche gravi, che includono anafilassi, sono stati riportati dopo la commercializzazione. La supervisione medica in occasione della prima assunzione del liofilizzato sublinguale è quindi una precauzione importante (vedere paragrafo 4.2). Comunque casi di reazioni allergiche sistemiche gravi si sono verificati a dosi successive alla dose iniziale.

In caso di peggioramento acuto dei sintomi di asma o reazioni allergiche sistemiche gravi, angioedema, difficoltà di deglutizione, difficoltà nella respirazione, cambiamenti di voce, ipotensione o sensazione di gonfiore in gola si deve contattare immediatamente un medico. Crisi ipertensive sono state riportate a seguito di difficoltà respiratoria subito dopo assunzione di ACCARIZAX. In questi casi il trattamento deve essere interrotto in modo permanente o fino a quando indicato dal medico.

* Negli studi clinici è stata osservata tosse con la stessa frequenza per ACCARIZAX e placebo.

Popolazione pediatrica

ACCARIZAX è controindicato in bambini di età inferiore ai 12 anni (vedere paragrafo 4.2). Sono disponibili solo dati limitati in bambini dai 5 a 11 anni e non esistono dati sul trattamento con ACCARIZAX nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Le reazioni avverse riportate negli adolescenti sono simili in frequenza, tipo e gravità a quelle degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In studi di Fase I pazienti adulti affetti da allergia agli acari della polvere sono stati esposti a dosi fino a 32 SQ-HDM. Non sono disponibili dati clinici in adolescenti riguardo l'esposizione a dosi superiori a quelle giornaliere raccomandate di 12 SQ-HDM.

Se vengono assunte dosi più elevate rispetto alla dose giornaliera raccomandata, aumenta il rischio di effetti indesiderati, tra cui il rischio di reazioni allergiche sistemiche o reazioni allergiche locali gravi. In caso di reazioni severe come angioedema, difficoltà di deglutire, difficoltà di respirazione, cambiamenti di voce o sensazione di gonfiore in gola, è necessaria la valutazione medica immediata. Queste reazioni devono essere trattate con adeguati farmaci sintomatici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: estratti allergenici, acari della polvere.

Codice ATC: V01AA03

Meccanismo di azione

ACCARIZAX è una immunoterapia allergene specifica. Il trattamento con immunoterapia allergene specifica consiste nella somministrazione ripetuta di allergeni ai soggetti allergici, con lo scopo di modificare la risposta immunitaria all'allergene.

Il sistema immunitario è il bersaglio per l'effetto farmacodinamico dell'immunoterapia allergene specifica, ma il preciso meccanismo d'azione alla base dell'effetto clinico non è completamente chiarito. Il trattamento con ACCARIZAX ha dimostrato di indurre un aumento delle IgG4 specifiche per gli acari della polvere e una risposta anticorpale sistemica in grado di competere con le IgE per il legame agli allergeni degli acari della polvere. Questo effetto è stato osservato già dopo 4 settimane di trattamento.

ACCARIZAX agisce affrontando la causa delle malattie allergiche respiratorie provocate dagli acari della polvere ed è stato dimostrato un effetto clinico sia nelle vie aeree superiori che inferiori durante il trattamento. L'attività immunomodulante di ACCARIZAX è associata al miglioramento del controllo della malattia e della qualità della vita del paziente in termini di riduzione dei sintomi, ridotta necessità di farmaci sintomatici e riduzione del rischio di riacutizzazione.

Efficacia clinica negli adulti

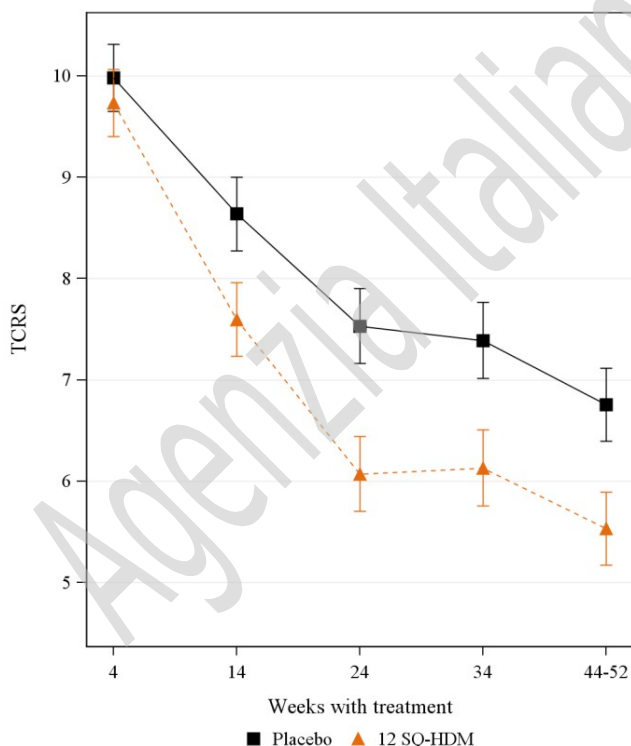
L'efficacia del trattamento con ACCARIZAX 12SQ-HDM nelle patologie respiratorie allergiche da acari della polvere è stata valutata in due studi in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo, con endpoint diversi e in diverse popolazioni di pazienti. Due terzi dei soggetti della sperimentazione erano sensibilizzati ad altri allergeni oltre agli acari della polvere. Essere sensibilizzati a più allergeni ovvero solo all'acaro della polvere non ha influenzato i risultati dello studio. Sono anche disponibili prove di efficacia basate sull'esposizione controllata ad allergeni in camera di esposizione, nonché uno studio condotto con dosi inferiori.

Rinite allergica

Lo studio MERIT (MT-06)

- Lo studio MERIT ha incluso 992 adulti affetti da rinite allergica da moderata a grave agli acari della polvere nonostante l'uso di farmaci per il controllo della rinite. I soggetti sono stati randomizzati ad 1 anno circa di trattamento giornaliero con 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM o placebo e hanno avuto libero accesso al trattamento farmacologico standard per la rinite. I soggetti sono stati visitati da uno specialista ogni due mesi circa durante l'intero studio.
- L'endpoint primario è stato il punteggio medio giornaliero totale combinato della rinite (TCRS) valutato nel corso delle ultime 8 settimane di trattamento.

- Il TCRS è stato ricavato dalla somma del punteggio dei sintomi della rinite e del trattamento farmacologico. Il punteggio dei sintomi della rinite valutava quotidianamente 4 sintomi nasali (rinorrea, naso chiuso, prurito al naso, starnuti) con una scala di gravità da 0 a 3 (assente, lieve, moderato, sintomi gravi), generando in tal modo un intervallo di gravità dei sintomi da 0 a 12. Il punteggio del trattamento farmacologico dei sintomi della rinite è stato ricavato dalla somma del punteggio relativo all'assunzione di steroidi nasali (2 punti per puff, massimo 4 puff/giorno) e di antistaminico orale (4 punti/compressa, massimo 1 compressa/die), generando in tal modo un intervallo di valori di consumo dei farmaci da 0 a 12. Conseguentemente, l'intervallo di valori possibili del TCRS è 0-24.
- Ulteriori endpoint secondari pre-definiti sono stati il punteggio totale combinato della rinocongiuntivite e della qualità della vita associata alla rinocongiuntivite (RQLQ).
- Sono state condotte analisi post-hoc dei giorni con esacerbazione della rinite anche per illustrare ulteriormente la rilevanza clinica dei risultati.
 - Un'esacerbazione della rinite è stata definita come: un giorno in cui il soggetto è ritornato all'alto livello di sintomi richiesto per il reclutamento nello studio: un punteggio dei sintomi della rinite di almeno 6, oppure 5 ma con almeno un sintomo valutato "grave".



Lo studio MERIT: Sviluppo nel tempo del punteggio combinato totale della rinite

TCRS: punteggio totale combinato della rinite (sintomi + punteggio dei farmaci utilizzati).

L'endpoint primario è stato il TCRS medio giornaliero nelle ultime 8 settimane circa di trattamento (settimane ~ 44-52).

Valori della media TCRS corretti nel corso del tempo con indicazione dell'errore per la differenza di correzione. Gli intervalli non

Risultati dello studio MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Effetti del trattamento		
Endpoint primario	N	Punteggio	N	Score	Differenza assoluta^c	Differenza relativa^d	p-value
<i>Punteggio totale combinato della rinite</i>							
FAS-MI ^a (media bilanciata)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (media bilanciata)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18%	0,001
FAS ^b (mediana)	284	5,88	298	7,54	1,66	22%	-
End-point secondari predefiniti	N	Punteggio	N	Score	Differenza assoluta^c	Differenza relativa^d	p-value
<i>Punteggio dei sintomi della rinite</i>							
FAS ^b (media bilanciata)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16%	0,003
FAS ^b (mediana)	284	2,98	298	3,98	1,00	25%	-
<i>Punteggio del trattamento farmacologico dei sintomi della rinite</i>							
FAS ^b (media bilanciata)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21%	0,024
FAS ^b (mediana)	284	2,83	298	4,00	1,17	29%	-
<i>Punteggio totale combinato della rinocongiuntivite</i>							
FAS ^b (media bilanciata)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13%	0,029
FAS ^b (mediana)	241	8,38	257	10,05	1,67	17%	-
<i>Punteggio del questionario sulla qualità della vita con rinocongiuntivite (RQLQ(S))</i>							
FAS ^b (media bilanciata)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12%	0,031
FAS ^b (mediana)	229	1,25	240	1,46	0,21	14%	-
End-point post-hoc	N	Proporzio	N	Proporzio	Odds ratio^f [95% LC]		p-value
<i>Probabilità di avere una giornata con una esacerbazione di rinite</i>							
FAS (stimata) ^b	284	5,33%	298	11,14%	0,45 [0,28;0,72]		0,001
<i>Probabilità di avere una giornata con una esacerbazione di rinite nonostante l'uso di farmaci sintomatici</i>							
	284	3,43%	298	6,50%	0,51 [0,32;0,82]		0,005

Ulteriore evidenza a sostegno: rinite allergica

Uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, è stato condotto in camera di esposizione agli allergeni su 124 adulti con rinite allergica da sensibilizzazione ad acari domestici. Prima della stimolazione con l'allergene, è stato effettuato un periodo di wash out dalla terapia farmacologica. Alla stimolazione con l'allergene alla fine dello studio, dopo 24 settimane di trattamento con 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM o placebo, lo score medio dei sintomi rinitici è stato 7,45 [6,57;8,33] nel gruppo placebo e 3,83 [2,94;4,72] nel gruppo 12 SQ-HDM, corrispondenti a una differenza assoluta del 3,62 e relativa del 49% (95% intervallo di confidenza (IC) [35%;60%], $p < 0,001$). La differenza tra il gruppo 12 SQ-HDM e il placebo è risultata statisticamente significativa anche dopo 16 settimane di trattamento (punteggi medi di 4,82 e 6,90, differenza pari a 2,08 corrispondente al 30%, 95% IC [17%;42%], $p < 0,001$) e dopo 8 settimane (punteggi medi di 5,34 e 6,71 rispettivamente, differenza pari a 1,37 corrispondente al 20%, 95% IC [7%;33%], $p = 0,007$).

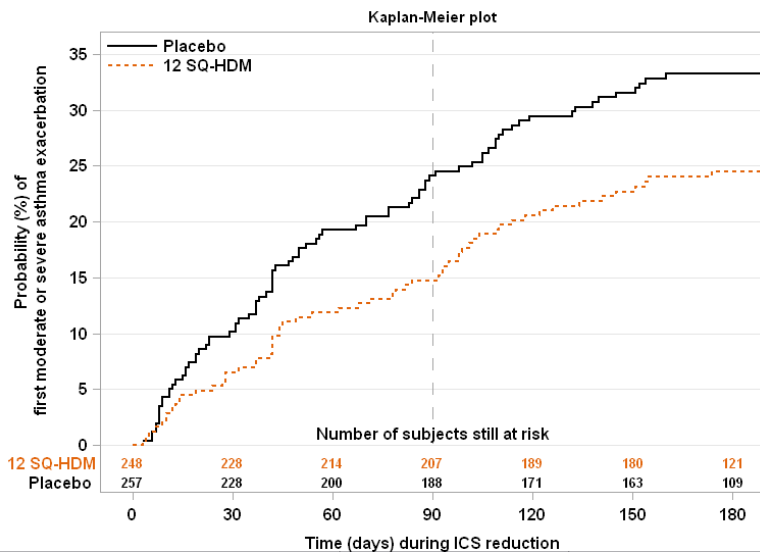
Agenzia Italiana del Farmaco

Asma allergico

Lo studio MITRA (MT-04)

Lo studio MITRA ha coinvolto 834 adulti con asma allergico agli acari della polvere non ben controllato da un uso quotidiano di corticosteroidi inalatorio (ICS) corrispondente a 400-1200 µg di budesonide. Tutti i soggetti hanno ricevuto un trattamento per 7-12 mesi con 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM o placebo oltre ad un corticosteroidi inalatorio (ICS) e ad un trattamento con beta-agonisti a breve durata prima della riduzione dell'ICS. Non è stata condotta nessuna fase di titolazione per stabilire la dose più bassa di mantenimento di ICS prima della randomizzazione. L'efficacia è stata valutata in termini di tempo intercorso fino alla prima esacerbazione moderata o grave di asma, nella fase di riduzione degli ICS (messa in atto negli ultimi 6 mesi del periodo di trattamento, la cui durata complessiva è stata 13-18 mesi).

- La definizione di esacerbazione moderata di asma veniva soddisfatta se il soggetto presentava uno o più dei 4 criteri di seguito riportati con conseguente cambio di trattamento:
 - Risveglio notturno o aumento dei sintomi: risveglio(i) notturno(i) a causa di asma che richiede agonisti β₂ a breve durata d'azione (SABA) per due notti consecutive o aumento ≥ 0.75 per due giorni consecutivi rispetto al valore basale del punteggio dei sintomi giornalieri.
 - Maggior uso di medicinali SABA: aumento dal valore basale di utilizzo dei SABA in due giorni consecutivi (aumento minimo: 4 puff/giorno)
 - Deterioramento della funzione polmonare: diminuzione $\geq 20\%$ del PEF rispetto al valore basale per almeno due giornate consecutive (mattina/sera) o diminuzione $\geq 20\%$ del VEMS rispetto al valore basale
 - Visita medica: visita al pronto soccorso o al centro medico dello studio clinico, per il trattamento dell'asma che non richiede la prescrizione di corticosteroidi sistemici.
- La definizione di esacerbazione di asma grave è stata soddisfatta se si è verificata almeno una delle due seguenti situazioni:
 - Necessità di corticosteroidi sistemici per un numero ≥ 3 giorni
 - Visita al pronto soccorso che ha richiesto la somministrazione di corticosteroidi sistemici o l'ospedalizzazione per un tempo ≥ 12 h



Lo studio MITRA - illustrazione degli endpoint primari di efficacia: Sviluppo nel tempo del rischio di sperimentare una riacutizzazione di asma moderato o severo durante la riduzione /sospensione del trattamento con ICS.

Nel grafico al tempo 0 è rappresentato il momento della riduzione dell'ICS al 50%. Dopo circa 3 mesi, cioè al tempo 90

Risultati dello studio MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		12 SQ-HDM vs placebo		p value
	N	n (%)	N	n (%)	Hazard ratio [95% LC]	Riduzione del rischio ^a	
Endpoint primario							
Qualsiasi esacerbazione, moderata o grave (FAS-MI) ^b	282	59 (21%)	277	83 (30%)	0,69 [0,50;0,96]	31%	0,027
Qualsiasi esacerbazione, moderata o grave (FAS) ^c	248	59 (24%)	257	83 (32%)	0,66 [0,47;0,93]	34%	0,017

Risultati dello studio MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Efficacia 12 SQ-HDM vs placebo		p-value
	N	n (%)	N	n (%)	Hazard ratio [95% LC]	Riduzione del rischio ^a	
Analisi predefinita dei componenti dell'endpoint primario							
Risvegli notturni o aumento dei sintomi ^c	248	39 (16%)	257	57 (22%)	0,64 [0,42;0,96]	36%	0,031
Aumento dell'utilizzo dei SABA ^c	248	18 (7%)	257	32 (12%)	0,52 [0,29;0,94]	48%	0,029
Deterioramento della funzione polmonare ^c	248	30 (12%)	257	45 (18%)	0,58 [0,36;0,93]	42%	0,022
Esacerbazione grave ^c	248	10 (4%)	257	18 (7%)	0,49 [0,23;1,08]	51%	0,076

N: numero di soggetti nel gruppo di trattamento con i dati disponibili per l'analisi.

n (%): numero e percentuale di soggetti in trattamento che raggiungevano i criteri.

LC: limiti di confidenza

^a stimati in base al rapporto di rischio

^b FAS-MI: set di analisi completa con imputazioni multiple. L'analisi considera i soggetti che hanno interrotto lo studio prima del periodo di valutazione di efficacia come soggetti del gruppo placebo.

^c FAS: set di analisi completa. Tutti i dati disponibili utilizzati nel loro insieme, cioè compresi tutti i soggetti che hanno fornito i dati durante il periodo di valutazione di efficacia.

Sono state anche condotte analisi post-hoc dei sintomi di asma e dell'uso di farmaci sintomatici nelle ultime 4 settimane del periodo di trattamento prima della riduzione di corticosteroidi inalatori per studiare l'effetto di ACCARIZAX come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi inalatori. Le analisi hanno valutato i punteggi dei sintomi di asma diurni e notturni, i risvegli notturni e l'assunzione di SABA. Tali analisi post-hoc hanno mostrato differenze numeriche consistentemente a favore di 12 SQ-HDM rispetto al placebo per tutti i parametri esaminati nel corso delle ultime 4 settimane prima della riduzione dei corticosteroidi inalatori. Le differenze sono risultate statisticamente significative solo per il punteggio dei sintomi diurni di asma ($p = 0,0450$) e per la probabilità di prevenzione dei risvegli notturni ($p = 0,0409$).

Evidenze a supporto - asma allergico

In uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo di Fase II, 604 soggetti di età ≥ 14 anni con asma allergico agli acari della polvere controllato da corticosteroidi inalatori (budesonide 100-800 μg) e una storia clinica di rinite allergica agli acari della polvere, sono stati randomizzati a circa 1 anno di trattamento con 1, 3 o 6 SQ-HDM o con placebo. Alla valutazione di efficacia a fine studio (quarta settimana), la variazione media rispetto al valore basale della dose di ICS giornaliera è stata 207,6 μg di budesonide nel gruppo trattato con 6 SQ-HDM e 126,3 μg nel gruppo placebo corrispondente ad una differenza assoluta di 81 μg di budesonide al giorno (95% intervallo di confidenza [27; 136], $p = 0,004$). La media e la mediana della riduzione relativa del consumo di ICS rispetto al valore basale sono state del 42% e del 50% per il gruppo trattato con 6 SQ-HDM e del 15% e del 25% per il gruppo placebo. In un'analisi post-hoc di un sottogruppo ($n = 108$) di soggetti nei quali il controllo dell'asma era meno soddisfacente e l'utilizzo di ICS ≥ 400 μg (budesonide), la variazione media rispetto al valore basale della dose di ICS giornaliera è risultata 384,4 μg di budesonide nel gruppo trattato con 6 SQ-HDM e 57,8 μg nel gruppo placebo, corrispondente ad una differenza assoluta tra 6 SQ-HDM e placebo di 327 μg di budesonide al giorno (95% IC [182, 471], $p < 0,0001$, analisi post-hoc).

Popolazione pediatrica

Rinite allergica:

Bambini 5-11 anni

Dati clinici relativi al trattamento della rinite allergica con ACCARIZAX in bambini al di sotto di 12 anni di età non sono disponibili.

Adolescenti 12-17 anni

L'efficacia del trattamento con ACCARIZAX 12 SQ-HDM della rinite allergica agli acari della polvere negli adolescenti è stata valutata in due studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo (P001 e TO-203-3-2). In questi studi una parte dei soggetti erano adolescenti.

- Lo studio clinico P001 ha coinvolto 189 adolescenti (dei 1482 soggetti randomizzati in totale) con rinite/rinocongiuntivite allergica agli acari della polvere da moderata a severa con o senza asma. I soggetti sono stati randomizzati ad approssimativamente 1 anno di trattamento giornaliero con 12 SQ-HDM o placebo ed hanno avuto libero accesso ai trattamenti farmacologici standard per la rinite.

L'endpoint primario è stato la media del "total combined rhinitis score" (TCRS) valutato durante le ultime 8 settimane di trattamento.

Dopo 1 anno di trattamento con 12 SQ-HDM sono state identificate nel gruppo degli adolescenti una differenza assoluta nelle mediane di 1.0 (95% intervallo di confidenza [0,1; 2,0]) e una differenza relativa del 22% ($p=0,024$) rispetto al placebo. _

- Lo studio clinico TO-203-3-2 ha coinvolto 278 adolescenti (degli 851 soggetti randomizzati in totale) con rinite allergica agli acari della polvere persistente da moderata a grave. I soggetti sono stati randomizzati ad approssimativamente 1 anno di trattamento giornaliero con 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM, o placebo ed hanno avuto libero accesso ai trattamenti farmacologici standard per la rinite.

L'endpoint primario è stato la media del TCRS giornaliero valutato durante le ultime 8 settimane di trattamento.

Alla fine dello studio, dopo 1 anno di trattamento con 12 SQ-HDM, è stata riscontrata nel gruppo degli adolescenti una differenza assoluta nella media del valore di 1,0 (95% intervallo di confidenza [0,1; 1,9], $p=0,037$) e una differenza relativa del 20% rispetto al placebo.

Agenzia Italiana del Farmaco

Sotto-gruppo adolescenti	12 SQ-HDM		Placebo		Effetto del trattamento		p- valu e
	N	Punteg gio	N	Punteg gio	Differen za assoluta	Differenz a relativa ^d	
P001							
FAS (media aggiustata)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1;2,3]	25%	<0,0 5
FAS (mediana)	76	3,3	84	4,3	1.0 ^b [0,1;2,0]	22%	0,02 4
TO-203-3-2							
FAS (media aggiustata)	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1;1,9]	20%	0,03 7
FAS (mediana)	99	4,2	92	5,2	1,0	19%	-

TCRS: punteggio totale combinato per la rinite (total combined rhinitis score)

^a: ANCOVA

^b: Stima di Hodges-Lehmann con intervallo di confidenza 95% (analisi primaria nello studio clinico P001)

^c: Modello lineare a effetti-combinati (analisi primaria nello studio clinico TO-203-3-2)

^d: Differenza relativa rispetto al placebo: placebo meno 12 SQ-HDM diviso per il placebo

Asma allergico:

Popolazione pediatrica 5-17 anni

Non è stata stabilita l'esperienza clinica nel trattamento di asma allergico con ACCARIZAX in minori di età inferiore ai 18 anni.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ACCARIZAX in bambini al di sotto dei 5 anni di età nell'allergia respiratoria agli acari della polvere (trattamento della rinite allergica, trattamento dell'asma).

Popolazione anziana

ACCARIZAX non è indicato nei pazienti di età > 65 anni (vedere paragrafo 4.2).

Esistono dati di sicurezza e tollerabilità limitati per i pazienti anziani di età > 65 anni.

Il trattamento a lungo termine

Le linee guida internazionali sul trattamento con estratti allergenici fanno riferimento, per quanto riguarda la modifica della storia naturale della malattia allergica, ad un periodo di trattamento di 3 anni. Dati di efficacia sono disponibili per 18 mesi di trattamento con ACCARIZAX dallo studio MITRA. Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi clinici che indaghino il profilo farmacocinetico e il metabolismo di ACCARIZAX. L'effetto dell'immunoterapia allergene specifica sull'allergia

è mediato da meccanismi immunologici e vi sono informazioni limitate sulle proprietà farmacocinetiche.

Le molecole attive di un estratto allergenico sono composte principalmente da proteine. Relativamente ai prodotti per immunoterapia allergene specifica somministrati per via sublinguale, gli studi hanno dimostrato che non si verifica alcun assorbimento passivo dell'allergene attraverso la mucosa orale. Esistono evidenze che l'allergene sia assorbito attraverso la mucosa orale ed endocitato dalle cellule dendritiche, in particolare le cellule di Langerhans. L'allergene che non è assorbito in questo modo è presumibilmente idrolizzato ad aminoacidi e a piccoli polipeptidi nel lume del tratto gastrointestinale. Non ci sono prove che suggeriscono che gli allergeni presenti in ACCARIZAX siano assorbiti in misura significativa nel sistema vascolare dopo somministrazione sublinguale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi convenzionali di tossicologia generale e la tossicità per la riproduzione nei topi non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina (ottenuta da pesce)
Mannitolo
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/Alluminio in una scatola di cartone. Ogni blister contiene 10 liofilizzati sublinguali.

Confezioni da: 10, 30 e 90

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare AIC:
ALK-Abelló A/S
Bøge Alle 6-8
2970 Hørsholm
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043755014 - "12 SQ-HDM Liofilizzato Sublinguale" 10 liofilizzati sublinguali in blister
AI/AI

043755026 - "12 SQ-HDM Liofilizzato Sublinguale" 30 liofilizzati sublinguali in blister
AI/AI

043755038 - "12 SQ-HDM Liofilizzato Sublinguale" 90 liofilizzati sublinguali in blister
AI/AI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Febbraio 2016

Data del rinnovo: Agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco