

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ACTAIR 100 IR și 300 IR comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Extract alergen standardizat din acarienii aflați în praful din casă: *Dermatophagoides pteronyssinus* și *Dermatophagoides farinae* în proporții egale, 100 IR* sau 300 IR* per comprimat sublingual.

*IR (Indice de reactivitate): Unitatea IR a fost definită pentru a măsura gradul de alergenitate al unui extract alergen. Extractul alergen conține 100 IR/ml atunci când, în urma unui test prin înțepare (test cutanat prick), folosind un Stallerpoint®, produce o papulă cu diametrul de 7 mm la 30 de pacienți sensibilizați cu alergenul respectiv (medie geometrică). Reactivitatea cutanată a acestor pacienți este demonstrată, simultan, de un rezultat pozitiv la un test prin înțepare (test cutanat prick) folosind fie fosfat de codeină 9%, fie histamină diclorhidrat 10 mg/ml. Unitatea IR de la Stallergenes nu este comparabilă cu unitățile folosite de alți producători de alergeni.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat sublingual de 100 IR conține lactoză monohidrat 82,8 – 83,3 mg .

Fiecare comprimat sublingual de 300 IR conține lactoză monohidrat 80,8 – 82,3 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual.

Comprimatele de 100 IR sunt de culoare albă până la bej, cu pete maro, rotunde și biconvexe, marcate pe o față cu „SAC” și pe cealaltă față cu „100”.

Comprimatele de 300 IR sunt de culoare albă până la bej, cu pete maro, rotunde și biconvexe, marcate pe o față cu „SAC” și pe cealaltă față cu „300”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ACTAIR este indicat la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și la adulți pentru tratamentul rinitei sau rinoconjunctivitei alergice induse de acarienii aflați în praful din casă, moderate până la severe, diagnosticate pe baza istoricului medical și a unui test pozitiv de sensibilizare la acarienii aflați în praful din casă (testul prin înțepare (testul cutanat prick) și/sau IgE specific).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul de inițiere

Doza de ACTAIR trebuie crescută într-un interval de trei zile, pentru a atinge doza de întreținere, conform schemei următoare:

Ziua 1	1 comprimat de 100 IR
Ziua 2	2 comprimate de 100 IR, simultan
Ziua 3	1 comprimat de 300 IR

Perioada de creștere a dozei poate fi prelungită, dacă se consideră necesar de către medic, în funcție de starea pacientului.

Tratamentul de întreținere

Doza zilnică la adulți și adolescenți este de 300 IR.

Durata tratamentului

Debutul efectului clinic este așteptat la aproximativ 8-16 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Recomandările de tratament internaționale se referă la o perioadă de tratament de 3 ani pentru imunoterapia alergenică, pentru a se obține modificarea bolii. Pentru că sunt disponibile date privind eficacitatea doar pentru 12 luni de tratament cu ACTAIR la adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani și la adulți (vezi pct. 5.1), trebuie luată în considerare întreruperea terapiei dacă nu se observă nicio îmbunătățire în timpul primului an de tratament cu ACTAIR.

Copii și adolescenți

Dozele sunt aceleași la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și la adulți. Eficacitatea ACTAIR la copiii cu vârsta sub 12 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1

Vârstnici

Experiența clinică privind imunoterapia cu ACTAIR la adulții cu vârsta de peste 65 ani nu a fost stabilită. ACTAIR nu este destinat utilizării la adulții cu vârsta de peste 65 ani (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

ACTAIR trebuie prescris pacienților cu diagnostic documentat și terapia trebuie inițiată de către medici cu experiență în tratamentul bolilor alergice.

Medicul trebuie să ofere pacientului informații adecvate despre tratament, precum și explicații privind posibilele reacții adverse.

Primul comprimat de ACTAIR trebuie administrat sub supraveghere medicală, iar pacientul trebuie monitorizat cel puțin 30 minute.

ACTAIR trebuie administrat în timpul zilei, în cavitatea bucală goală.

ACTAIR trebuie plasat și ținut sub limbă, până la dizolvarea comprimatului, înainte de înghițire. Pacientul nu trebuie să consume alimente sau băuturi în următoarele 5 minute.

Întreruperea terapiei

Dacă tratamentul cu ACTAIR este întrerupt o perioadă mai mică de 7 zile, pacientul poate relua terapia. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, se recomandă consultul unui medic înainte de reluarea terapiei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Astm bronșic sever, necontrolat sau instabil (volum expirator forțat pe secundă (VEF1 < 80% din valoarea prevăzută) sau exacerbări severe ale astmului bronșic în ultimele 3 luni.

Pacienți cu boli autoimune active sau insuficient controlate, afecțiuni imune, imunodeficiențe, imunosupresie sau boli neoplazice maligne cu relevanță actuală a bolii.

Inflamații orale severe (cum ar fi lichenul plan oral, ulceratii orale sau micoză orală).

Inițierea unui tratament de imunoterapie alergică este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții alergice severe

Ca în cazul oricărei imunoterapii sublinguale cu substanțe alergene, pot să apară reacții alergice severe, inclusiv tulburări laringofaringiene severe sau reacții alergice sistemice.

Pacienții trebuie să fie informați în legătură cu semnele și simptomele reacțiilor alergice severe. În cazul unor reacții alergice severe, pacienții vor întrerupe tratamentul și vor solicita îngrijiri medicale imediate, unde ar trebui să fie disponibile măsuri pentru tratarea reacțiilor alergice severe. Tratamentul va fi reluat numai la recomandările medicului.

Reacție alergică sistemică anterioară la imunoterapia cu alergeni

Inițierea tratamentului cu ACTAIR la pacienții care au avut anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia anterioară cu alergeni trebuie luată în considerare cu atenție și trebuie să fie disponibile măsuri pentru tratarea reacțiilor posibile.

Astm bronșic

Astmul bronșic este un factor de risc cunoscut pentru reacțiile alergice sistemice severe. Statusul astmului bronșic trebuie evaluat cu atenție înainte de începerea tratamentului (vezi 4.3).

Pacienții cu astm bronșic asociat trebuie controlați la inițierea terapiei și pe întreaga durată a tratamentului cu ACTAIR. Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului pentru controlul astmului bronșic după inițierea tratamentului cu ACTAIR.

Pacienții cu astm bronșic concomitent trebuie informați cu privire la necesitatea de a solicita imediat asistență medicală dacă astmul bronșic li se agravează brusc.

Boli cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace pot prezenta un risc crescut în cazul reacțiilor alergice sistemice. Acest lucru trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului cu ACTAIR.

Beta-blocante adrenergice

Este posibil ca pacienții care urmează un tratament cu beta-blocante adrenergice să nu răspundă la dozele uzuale de adrenalină utilizate pentru tratarea reacțiilor sistemice grave, inclusiv a reacțiilor anafilactice. Mai precis, beta-blocantele adrenergice antagonizează efectele cardiostimulatoare și bronhodilatatoare ale adrenalinei.

Inhibitori MAO, antidepressive triciclice și inhibitori COMT

La pacienții care urmează tratamente cu inhibitori de monoaminooxidază (inhibitori MAO), antidepressive triciclice sau inhibitori COMT, imunoterapia cu substanțe alergene trebuie utilizată cu atenție, deoarece aceste tratamente pot potența efectul adrenalinei.

Reacții alergice locale ușoare până la moderate

Tratamentul constă în expunerea la substanțele alergene la care pacientul este alergic. Așadar, pot fi anticipate reacții alergice locale ușoare sau moderate în regiunea orofaringiană (de exemplu, prurit oral, iritație la nivelul gâtului, prurit la nivelul urechilor). Dacă pacientul prezintă reacții semnificative la locul aplicării, poate fi luat în calcul tratamentul simptomatic (de exemplu, cu antihistaminice).

Leziuni orale

În cazul unor intervenții chirurgicale orale, inclusiv extracții dentare, inițierea tratamentului cu ACTAIR va fi amânată, iar tratamentul în curs va fi întrerupt până la vindecarea completă a cavității bucale.

Esofagită eozinofilică

Au fost raportate cazuri de esofagită eozinofilică asociate tratamentului cu ACTAIR. Dacă apar simptome gastroesofagiene severe sau persistente, inclusiv disfagie sau dureri toracice, tratamentul cu ACTAIR va fi întrerupt, iar pacienții vor fi evaluați de medicul curant. Tratamentul va fi reluat numai la recomandările medicului.

Boli autoimune în remisie

La pacienții cu boli autoimune aflate în remisie, medicamentul ACTAIR va fi prescris cu precauție.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Tratamentul concomitent cu medicamente antialergice simptomatice sau medicamente anti-IgE, de exemplu omalizumab, poate crește nivelul de toleranță al pacientului la imunoterapie. Acest lucru trebuie luat în considerare la întreruperea tratamentului cu astfel de medicamente.

Nu există date disponibile cu privire la posibilele riscuri ale imunoterapiei simultane cu alți alergeni în timpul tratamentului cu ACTAIR.

Experiența clinică în legătură cu vaccinarea și tratamentul cu ACTAIR în același timp lipsește. Vaccinarea poate fi administrată fără întreruperea tratamentului cu ACTAIR, după evaluarea medicală a stării generale a pacientului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate cu privire la utilizarea extractelor alergenicice din acarienii din praful de casă la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu indică un risc crescut pentru făt. Relevanța acestor studii la animale pentru administrarea la om este, totuși, limitată, deoarece calea de administrare la speciile testate diferă de administrarea sublinguală la om.

Tratamentul cu ACTAIR nu trebuie inițiat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă sarcina apare în timpul tratamentului, tratamentul poate continua după evaluarea stării generale a pacientei și a reacțiilor la administrarea anterioară a ACTAIR.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea ACTAIR în timpul alăptării. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, pentru că expunerea sistemică la ACTAIR a mamei care alăptează este considerată neglijabilă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul ACTAIR asupra fertilității.

Nu au fost realizate studii privind fertilitatea la animale cu substanțele active ale ACTAIR. Cu toate acestea, în studiul de toxicitate cu doze repetate cu extracte alergenicice din acarieni nu au fost observate efecte asupra organelor de reproducere ale ambelor sexe.

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

ACTAIR nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse din datele studiilor clinice se bazează pe studii în care la 3007 pacienți s-a administrat cel puțin o doză de extract din acarienii din praful de casă, sub formă de comprimat sublingual. Cele mai frecvente reacții adverse au fost reacțiile de la locul de aplicare: prurit oral, edem la nivelul cavității bucale, iritație la nivelul gâtului sau prurit la nivelul urechilor.

Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare sau moderate. Acestea au apărut, de obicei, în primele zile de tratament și s-au diminuat în următoarele 3 luni.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Dintre cei 1583 adulți și adolescenți cu rinită alergică provocată de acarienii din praful de casă, cărora li s-a administrat ACTAIR în cadrul grupului de tratament cu doza de 300 IR, 909 (57%) au raportat reacții adverse. Acestea sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența conform convenției MedDRA [foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)]; în cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită, rinofaringită, candidoză orofaringiană
	Rare	Bronșită, parodontită
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Sindrom alergic la nivelul cavității bucale
	Rare	Alergie sezonieră
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate
	Rare	Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Disgeuzie
	Mai puțin frecvente	Amețeli, cefalee, parestezie
	Rare	Tulburări de atenție, hipoestezie, somnolență, tulburări de vorbire, tremor
Tulburări oculare	Frecvente	Prurit ocular
	Mai puțin frecvente	Conjunctivită, edem ocular, lăcrimare excesivă
	Rare	Hiperemie oculară, blefarită blefarospasm, iritații oculare
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte frecvente	Prurit la nivelul urechilor

	Mai puțin frecvente	Vertij, dureri de urechi, parestezie la nivelul urechii
	Rare	Congestie a urechii, tinitus
Tulburări cardiace	Rare	Tahicardie, palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Iritație la nivelul gâtului
	Frecvente	Edem faringian, dispnee, tuse
	Mai puțin frecvente	Edem laringian, tulburări faringiene, astm bronșic, bronhospasm, wheezing, constricție la nivelul gâtului, disfonie, epistaxis, disconfort laringian, parestezie faringiană, rinită (congestie nazală, prurit nazal, rinoree, strănut),
	Rare	Hiperventilație, iritație a laringelui, disconfort nazal, hipoestezie faringiană, congestie a sinusurilor
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Edem la nivelul cavității bucale, prurit oral
	Frecvente	Edem lingual, edem la nivelul buzelor, ulcerații la nivelul cavității bucale, stomatită, diaree, durere abdominală, dispepsie, disfagie, greață, disconfort orofaringian, durere orofaringiană, parestezie orală, prurit la nivelul limbii, prurit la nivelul buzelor
	Mai puțin frecvente	Esofagită eozinofilică, edem palatal, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, vezicule orofaringiene, durere esofagiană, cheilită, xerostomie, gât uscat, glosită, glosodinie, hipoestezie la nivelul cavității bucale, tulburare la nivelul cavității bucale, tulburări ale glandei salivare, vărsături
	Rare	Edem esofagian, hemoragie la nivelul gurii, sindromul intestinului iritabil, peristaltism intestinal accelerat, respirație urât mirositoare, eructație, flatulență, odinofagie
Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit

	Mai puțin frecvente	Angioedem, dermatită, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
	Rare	Eritem polimorf, vezicule, eritem, prurigo
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Spasme musculare, disconfort musculo-scheletic
Tulburări renale și urinare	Rare	Micțiuni imperioase
Tulburări ale sistemului reproducător și la nivelul sânilor	Rare	Dureri la nivelul sânilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Dureri toracice
	Mai puțin frecvente	Edem facial, edem localizat, disconfort toracic, senzație de nod în gât, astenie, stare generală de rău, sete
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Valori anormale ale analizelor de laborator (hematologice, hepatice, acid uric)

Descrierea anumitor reacții adverse

Pot apărea reacții alergice severe, inclusiv tulburări laringofaringiene severe sau reacții alergice sistemice, cum ar fi reacții anafilactice severe (de exemplu, debut acut al unei boli cu afectare cutanată, țesutului mucoasei sau ambelor, decompensare respiratorie, simptome gastrointestinale persistente sau tensiune arterială mică și/sau simptome asociate) (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

ACTAIR nu este indicat la copii (<12 ani). Experiența cu privire la siguranța la copii și adolescenți se bazează pe studii clinice care au inclus 270 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, cu rinită alergică provocată de acarieni aflați în praful din casă și cărora li s-a administrat ACTAIR la doza de 300 IR. Per ansamblu, profilul de siguranță al ACTAIR la copii este similar cu cel observat la adulți și adolescenți.

Următoarele reacții au fost raportate suplimentar față de cele enumerate în lista sub formă de tabel:

Mai puțin frecvente: enterocolită, dureri oculare, scădere a poftei de mâncare, pirexie și seborree

Suplimentar, următoarele reacții au fost raportate cu o incidență mai mare decât la adulți și adolescenți:

Frecvente: disconfort laringian, vărsături, urticarie și valori anormale ale analizelor de laborator (hematologice, hepatice, acid uric).

Mai puțin frecvente: hiperemie oculară și iritație a laringelui.

Pacienți incluși în studii privind astmul bronșic alergic

Experiența cu privire la siguranța la pacienții cu astm bronșic alergic se bazează pe studii clinice care au inclus 589 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 50 ani, cu un istoric medical de astm bronșic alergic provocat de acarieni aflați în praful din casă, controlat prin terapii pentru astm bronșic, conform recomandărilor GINA pentru tratament treptele 2, 3 sau 4, cu sau fără rinită perenă și cărora li s-a administrat ACTAIR în doze de până la 2000 IR. Per ansamblu, profilul de siguranță al ACTAIR la pacienți cu astm bronșic alergic provocat de acarieni din praful de casă este similar cu cel observat la pacienții cu rinită alergică provocată de acarieni aflați în praful din casă.

Următoarele reacții la tratamentul cu ACTAIR 300 IR au fost raportate suplimentar față de cele enumerate în lista sub formă de tabel:

Frecvente: parestezie intranasală

Ulterior punerii pe piață

Cazuri de reacții alergice sistemice, inclusiv reacții anafilactice grave, au fost raportate după punerea pe piață a medicamentului și sunt considerate un efect de clasă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Au fost administrate pacienților doze de până la 1000 IR, timp de până la 28 zile și a fost raportat supradozaj cu o doză de cel puțin 600 IR, pentru o perioadă de până la 324 zile. Nu a apărut niciun risc neașteptat de siguranță la acești pacienți. Au fost investigate doze de până la 2000 IR la pacienții cu astm bronșic, fără alte probleme noi de siguranță.

În caz de supradozaj, reacțiile adverse trebuie tratate simptomatice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: extract alergenice, acarieni aflați în praful din casă; codul ATC: V01AA03

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

ACTAIR este un medicament care conține alergen, destinat pentru imunoterapie. Imunoterapia cu alergeni constă în administrarea repetată de alergeni unor persoane alergice, cu scopul de a induce o modificare durabilă a răspunsului imunologic la alergen în timpul expunerii ulterioare la alergenul natural.

Efectele farmacodinamice ale imunoterapiei cu alergeni se exercită asupra sistemului imunitar, dar, cu toate acestea, mecanismul exact de acțiune care stă la baza eficacității clinice nu este pe deplin înțeles. Mai multe studii au arătat că răspunsul imunologic la imunoterapia cu alergeni se caracterizează printr-o inducere a IgG₄ specifice alergenului, care concurează cu IgE pentru legarea la alergeni și, în acest mod, reduce activarea celulelor imune. S-a demonstrat că tratamentul cu ACTAIR induce un răspuns sistemic al anticorpilor împotriva alergenilor din acarienii din praful de casă, cu o creștere precoce și tranzitorie a titrului anticorpilor IgE specifici, urmată de o scădere treptată și o creștere a titrului IgG₄ specifice.

Eficacitate clinică și siguranță

ACTAIR funcționează prin abordarea cauzei bolii alergice respiratorii induse de acarienii aflați în praful din casă și a fost demonstrat efectul clinic în timpul tratamentului. Protecția de bază furnizată de ACTAIR duce la îmbunătățirea controlului bolii și la o calitate îmbunătățită a vieții, demonstrată prin reducerea severității simptomelor, precum și prin necesitatea redusă de medicamente simptomatice (antihistaminice cu administrare orală sau corticosteroizi cu administrare intranasală).

Eficacitatea pe termen lung și efectul de modificare a bolii nu au putut fi stabilite, deoarece nu sunt disponibile date pentru mai mult de 12 luni de tratament.

Eficacitatea ACTAIR a fost demonstrată în două studii pe teren, în condiții naturale, randomizate, controlate placebo, dublu-orb. În aceste studii au fost randomizați în total 2116 pacienți cu rinită alergică indusă de acarienii aflați în praful din casă.

Studiul SL75.14

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani și adulți cu rinită alergică indusă de acarienii aflați în praful din casă, moderată până la severă, au fost incluși într-un studiu internațional de faza III randomizat, controlat placebo, dublu-orb, cu durata de aproximativ 12 luni, cu administrare de placebo sau extract alergenice din acarienii aflați în praful din casă 300 IR, sub formă de comprimat sublingual.

În total, au fost randomizați 1607 participanți. La includerea în studiu aproximativ 38% dintre pacienți au prezentat concomitent astm bronșic ușor, controlat terapeutic și 46% erau polisensibilizați.

Criteriul principal final de evaluare a fost Scorul total combinat mediu pe durata a 4 săptămâni la sfârșitul perioadei de tratament.

SL75.14	ACTAIR 300 IR Medie LS	Placebo Medie LS	Diferență absolută față de placebo	Diferență relativă* față de placebo	Valoare p**	
Criteriu principal final de evaluare (FAS modificat)	N=586	N=676				
Scor total combinat ¹ (Interval: 0-15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9%	<0,0001	
Criterii secundare cheie de evaluare						
FAS modificat	N=586	N=676				
Scor combinat simptome și medicație ² (Interval: 0-6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0%	<0,0001	
Scor total simptome rinită ³ (Interval: 0-12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8%	<0,0001	
Scor total simptome rinoconjunctivită ⁴ (Interval: 0-18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1%	0,0002	
Scor medicație de salvare (Interval: 0-3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7%	0,0004	
PZCS ₂₋₀ ⁵	Medie/ <i>Valoare mediană</i> 31,82/4,35	Medie/ <i>Valoare mediană</i> 25,44/0,00	-	-	0,0082	
FAS	N=711	N=765				
	n Medie LS	n Medie LS				
Chestionar privind calitatea vieții la pacienți cu rinoconjunctivită Scor general ⁶ (Interval: 0-6)	625 1,42	678 1,62	-0,19	-12,0%	0,0004	
Evaluarea generală a eficacității	Numărul de pacienți care raportează îmbunătățirea simptomelor (%) 529 (80,8%)		522 (72,4%)	-	-	0,0003

tratamentului de către pacient ⁷					
---	--	--	--	--	--

FAS: Set de analize complet; Medie LS: Medie prin metoda celor mai mici pătrate; FAS modificat: Pacienții din cadrul FAS care au avut o evaluare a variabilei în cauză în perioada principală de evaluare; N: Numărul de pacienți din fiecare grup de tratament; n: Numărul de pacienți cu date disponibile pentru analiză

*Diferență relativă: Diferență absolută / placebo

**Valoarea p ANCOVA privind valorile absolute pentru toate scorurile, testul Wilcoxon de sumă de rang pentru PZCS₂₋₀ și testul Chi-pătrat pentru evaluarea generală a eficacității tratamentului

¹Scorul total combinat este suma dintre scorul simptomelor (suma scorurilor pentru strănut, rinoree, prurit nazal și congestie nazală) și scorul medicației de salvare.

²Scorul combinat al simptomelor și medicației este egal cu scorul simptomelor plus scorul medicației de salvare.

³Scorul total al simptomelor de rinită este suma celor patru scoruri ale simptomelor de rinită.

⁴Scorul total al simptomelor de rinoconjunctivă este suma celor șase scoruri ale simptomelor individuale de rinoconjunctivă.

⁵Procentajul zilelor cu control al simptomelor₂₋₀: Procentul zilelor cu un scor al simptomelor nu mai mare de 2 și fără medicație de salvare.

⁶Chestionarul privind calitatea vieții la pacienți cu rinoconjunctivă cuprinzând 1 domenii a fost realizat la încheierea perioadei de tratament.

⁷Evaluarea generală a eficacității tratamentului de către pacienți a fost realizată la încheierea perioadei de tratament pe o scală Likert cu 15 opțiuni.

Diferența de -0,26 în ceea ce privește criteriul de evaluare secundar predefinit ACSMS (Scorul mediu combinat de simptome și medicamente) (0-6) (scor echilibrat publicat de Societatea Europeană EAACI (Academia Europeană de Alergie și Imunologie Clinică)) demonstrează un efect al comprimatului cu extract alergen din acarienii aflați în praful din casă, comparativ cu placebo, asupra unei clase de severitate urmărind un singur simptom pe tot parcursul anului, în setul de populație modificat FAS.

În plus, un efect foarte similar a fost demonstrat într-o analiză post-hoc, folosind un scor ATCRS (Scorul total mediu al rinitei combinate) echilibrat (0-24) (media LS: -1,07 [-1,35; -0,79] în setul de populație modificat FAS).

Studiul VO57.07

Adulții cu rinită alergică indusă de acarienii din praful de casă au fost randomizați într-un studiu de fază II/III randomizat, controlat placebo, dublu-orb pentru a li se administra un comprimat sublingual cu extract din acarienii din praful de casă 500 IR, un comprimat cu extract din acarienii din praful de casă 300 IR sau placebo, o dată pe zi, timp de 1 an și au fost monitorizați anul următor. Au fost randomizați 509 participanți, iar 427 au fost urmăriți în cursul în anul fără imunoterapie. Aproximativ 30% dintre pacienți au prezentat astm bronșic la vizita inițială, de includere în studiu și 52% erau polisensibilizați.

Criteriul principal final de evaluare a fost Scorul mediu corectat al simptomelor pentru ultimele 3 luni din Anul 1.

VO57.07	ACTAIR 300 IR Medie LS	Placebo Medie LS	Diferență absolută față de placebo	Diferență relativă* față de placebo	Valoare p**
Criteriu principal final de evaluare (FAS_{V1} modificat)	N=141	N=153			
Scor corectat al simptomelor ¹ (Interval: 0-12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9%	0,0150
Criterii secundare cheie de evaluare					
FAS_{V1} modificat	N=141	N=153			
Scor total simptome rinită ²	2,71	3,33	-0,62	-18,5%	0,0067

(Interval: 0-12)					
Scor medicație de salvare (Interval: 0-3)	0,33	0,32	0,01	1,8%	0,9241
	Medie/Valoare mediană	Medie/Valoare mediană			
PZCS ₂₋₀ ³	51,49/57,78	41,83/38,04	-	-	0,0140
FAS_{Y1}	N=153	N=163			
	n Medie LS	n Medie LS			
Chestionar privind calitatea vieții la pacienți cu rinoconjunctivită Scor general ⁴ (Interval: 0-6)	135 1,05	144 1,37	-0,31	-23,0%	0,0040
				-	
Evaluarea generală a eficacității tratamentului de către pacient ⁵	Numărul de pacienți care raportează îmbunătățirea simptomelor (%)				
	120 (80,5%)	96 (59,6%)	-	-	0,0001

FAS_{Y1}: Set de analize complet Anul 1; Medie LS: Medie prin metoda celor mai mici pătrate; FAS_{Y1} modificat: Pacienții din cadrul FAS_{Y1} care au avut o evaluare a variabilei în cauză în perioada principală de evaluare din Anul 1; N: Numărul de pacienți din fiecare grup de tratament; n: Numărul de pacienți cu date disponibile pentru analiză

*Diferență relativă: Diferență absolută / placebo

**Valoarea p ANCOVA privind valorile absolute pentru toate scorurile, testul Wilcoxon de sumă de rang pentru PZCS₂₋₀ și testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru evaluarea generală a eficacității tratamentului

¹Scorul corectat al simptomelor ajustează scorul simptomelor (suma scorurilor pentru strănut, rinoree, prurit nazal și congestie nazală) pentru utilizarea medicației de salvare (de exemplu, antihistaminice și corticosteroizi).

²Scorul total al simptomelor de rinită este suma celor patru scoruri ale simptomelor de rinită.

³Procentajul zilelor cu control al simptomelor₂₋₀: Procentul zilelor cu un scor al simptomelor nu mai mare de 2 și fără medicație de salvare.

⁴Chestionarul privind calitatea vieții la pacienți cu rinoconjunctivită conținând 7 domenii a fost realizat la încheierea perioadei de tratament.

⁵Evaluarea generală a eficacității tratamentului de către pacienți a fost realizată la încheierea perioadei de tratament pe o scală Likert cu 5 opțiuni.

După un an de tratament la adulți, efectul ACTAIR a fost menținut timp de un an după terminarea tratamentului.

Copii și adolescenți

Studiile SL75.14, 1207D1731 și 1501D1732 includ 341, 181, respectiv 156 adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Dintre aceștia, la 312 (300 IR: 155, Placebo: 157) adolescenți în studiul SL75.14, la 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, Placebo: 59) în studiul 1207D1731 și la 154 (300 IR: 75, Placebo: 79) în studiul 1501D1732 a fost evaluată eficacitatea. Cu toate că aceste studii nu au fost concepute pentru a demonstra eficacitatea la subgrupurile de vârstă, efectul tratamentului la adolescenți a fost, în mod constant, în favoarea comprimatelor de 300 IR, așa cum s-a observat la populația generală, cu o diferență relativă față de placebo la Scorul total combinat de -15,5% în studiul SL75.14 și o diferență relativă față de placebo la Scorul corectat al simptomelor de -26,9%, respectiv -13,6% în studiile 1207D1731, respectiv 1501D1732.

Într-un alt studiu pediatric, VO64.08 controlat placebo, dublu-orb, la 471 copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 5 și 17 ani s-a administrat ACTAIR în doză de până la 300 IR (n=241) sau placebo (n=230). Nu s-a observat niciun efect semnificativ pentru tratamentul cu ACTAIR, comparativ cu placebo. Pacienți din ambele grupuri au raportat doar câteva simptome în timpul și după tratament, iar studiul a fost încheiat mai devreme, ca urmare a lipsei de răspuns, în conformitate cu recomandarea Consiliului de Monitorizare a Datelor și Siguranței.

Agencia Europeană pentru Medicamente a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu ACTAIR la copii cu vârstă sub 5 ani cu rinită alergică provocată de acarienii aflați în praful din casă.

Studiul clinic VO64.08 a fost efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani, fiind planificat în programul de dezvoltare pediatrică. Agenția Europeană pentru Medicamente a confirmat conformitatea cu planul de dezvoltare pediatrică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectul farmacologic al substanțelor active din comprimatul de ACTAIR nu depinde de concentrațiile de alergeni din sânge. Alergenii sunt molecule mari, care penetrează cu greu biomembranele, prin difuzie pasivă și, în acest fel, se presupune că gradul de absorbție sistemică al extractelor din acarienii din praful de casă este foarte redus sau neglijabil. Din acest motiv, nu au fost realizate studii farmacocinetice la animale sau oameni pentru a investiga profilul farmacocinetic al ACTAIR.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toleranța locală. Nu sunt disponibile date suficiente pentru concluziile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Manitol (E 421)
Lactoză monohidrat.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister din poliamidă orientată (OPA)/aluminu/PVC cu o folie de aluminu.

Măriri de ambalaj: ambalaj cu 3 comprimate sublinguale de 100 IR și 28 comprimate sublinguale de 300 IR

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14056/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ACTAIR 300 IR comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Extract alergen standardizat din acarienii aflați în praful din casă: *Dermatophagoides pteronyssinus* și *Dermatophagoides farinae* în proporții egale, 300 IR* per comprimat sublingual.

*IR (Indice de reactivitate): Unitatea IR a fost definită pentru a măsura gradul de alergenitate al unui extract alergen. Extractul alergen conține 100 IR/ml atunci când, în urma unui test prin înțepare (test cutanat prick), folosind un Stallerpoint®, produce o papulă cu diametrul de 7 mm la 30 de pacienți sensibilizați cu alergenul respectiv (medie geometrică). Reactivitatea cutanată a acestor pacienți este demonstrată, simultan, de un rezultat pozitiv la un test prin înțepare (test cutanat prick) folosind fie fosfat de codeină 9%, fie histamină diclorhidrat 10 mg/ml. Unitatea IR de la Stallergenes nu este comparabilă cu unitățile folosite de alți producători de alergeni.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat sublingual conține lactoză monohidrat 80,8 – 82,3 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual.

Comprimatele sunt de culoare albă până la bej, cu pete maro, rotunde și biconvexe, marcate pe o față cu „SAC” și pe cealaltă față cu „300”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ACTAIR este indicat la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și la adulți pentru tratamentul rinitei sau rinoconjunctivitei alergice induse de acarienii aflați în praful din casă, moderate până la severe, diagnosticate pe baza istoricului medical și a unui test pozitiv de sensibilizare la acarienii aflați în praful din casă (testul prin înțepare (testul cutanat prick) și/sau IgE specific).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul de inițiere

Doza de ACTAIR trebuie crescută pe o perioadă de 3 zile pentru a atinge doza de întreținere, conform următoarei scheme:

Ziua 1	1 comprimat sublingual de 100 IR
Ziua 2	2 comprimate sublinguale de 100 IR, în același timp
Ziua 3	1 comprimat sublingual de 300 IR

Perioada de creștere a dozei poate fi prelungită, dacă se consideră necesar de către medic, în funcție de starea pacientului.

Tratamentul de întreținere

Doza zilnică la adulți și adolescenți este de 300 IR.

Durata tratamentului

Debutul efectului clinic este așteptat la aproximativ 8-16 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Recomandările de tratament internaționale se referă la o perioadă de tratament de 3 ani pentru imunoterapia alergică, pentru a se obține modificarea bolii. Pentru că sunt disponibile date privind eficacitatea doar pentru 12 luni de tratament cu ACTAIR la adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani și la adulți (vezi pct. 5.1), trebuie luată în considerare întreruperea terapiei dacă nu se observă nicio îmbunătățire în timpul primului an de tratament cu ACTAIR.

Copii și adolescenți

Dozele sunt aceleași la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și la adulți. Eficacitatea ACTAIR la copiii cu vârsta sub 12 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1

Vârstnici

Experiența clinică privind imunoterapia cu ACTAIR la adulții cu vârsta de peste 65 ani nu a fost stabilită. ACTAIR nu este destinat utilizării la adulții cu vârsta de peste 65 ani (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

ACTAIR trebuie prescris pacienților cu diagnostic documentat și terapia trebuie inițiată de către medici cu experiență în tratamentul bolilor alergice.

Medicul trebuie să ofere pacientului informații adecvate despre tratament, precum și explicații privind posibilele reacții adverse.

Primul comprimat de ACTAIR trebuie administrat sub supraveghere medicală, iar pacientul trebuie monitorizat cel puțin 30 minute.

ACTAIR trebuie administrat în timpul zilei, în cavitatea bucală goală.

ACTAIR trebuie plasat și ținut sub limbă, până la dizolvarea comprimatului, înainte de înghițire. Pacientul nu trebuie să consume alimente sau băuturi în următoarele 5 minute.

Întreruperea terapiei

Dacă tratamentul cu Actair este întrerupt o perioadă mai mică de 7 zile, pacientul poate relua terapia. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, se recomandă consultul unui medic înainte de reluarea terapiei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Astm bronșic sever, necontrolat sau instabil (volum expirator forțat pe secundă (VEF1 < 80% din valoarea prevăzută) sau exacerbări severe ale astmului bronșic în ultimele 3 luni.

Pacienți cu boli autoimune active sau insuficient controlate, afecțiuni imune, imunodeficiențe, imunosupresie sau boli neoplazice maligne cu relevanță actuală a bolii.

Inflamații orale severe (cum ar fi lichenul plan oral, ulceratii orale sau micoză orală).

Inițierea unui tratament de imunoterapie alergenica este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții alergice severe

Ca în cazul oricărei imunoterapii sublinguale cu substanțe alergene, pot să apară reacții alergice severe, inclusiv tulburări laringofaringiene severe sau reacții alergice sistemice.

Pacienții trebuie să fie informați în legătură cu semnele și simptomele reacțiilor alergice severe. În cazul unor reacții alergice severe, pacienții vor întrerupe tratamentul și vor solicita îngrijiri medicale imediate, unde ar trebui să fie disponibile măsuri pentru tratarea reacțiilor alergice severe. Tratamentul va fi reluat numai la recomandările medicului.

Reacție alergică sistemică anterioară la imunoterapia cu alergeni

Inițierea tratamentului cu ACTAIR la pacienții care au avut anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia anterioară cu alergeni trebuie luată în considerare cu atenție și trebuie să fie disponibile măsuri pentru tratarea reacțiilor posibile.

Astm bronșic

Astmul bronșic este un factor de risc cunoscut pentru reacțiile alergice sistemice severe. Statusul astmului bronșic trebuie evaluat cu atenție înainte de începerea tratamentului (vezi 4.3).

Pacienții cu astm bronșic asociat trebuie controlați la inițierea terapiei și pe întreaga durată a tratamentului cu ACTAIR. Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului pentru controlul astmului bronșic după inițierea tratamentului cu ACTAIR.

Pacienții cu astm bronșic concomitent trebuie informați cu privire la necesitatea de a solicita imediat asistență medicală dacă astmul bronșic li se agravează brusc.

Boli cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiace pot prezenta un risc crescut în cazul reacțiilor alergice sistemice. Acest lucru trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului cu ACTAIR.

Beta-blocante adrenergice

Este posibil ca pacienții care urmează un tratament cu beta-blocante adrenergice să nu răspundă la dozele uzuale de adrenalină utilizate pentru tratarea reacțiilor sistemice grave, inclusiv a reacțiilor anafilactice. Mai precis, beta-blocantele adrenergice antagonizează efectele cardiostimulatoare și bronhodilatatoare ale adrenalinei.

Inhibitori MAO, antidepressive triciclice și inhibitori COMT

La pacienții care urmează tratamente cu inhibitori de monoaminooxidază (inhibitori MAO), antidepressive triciclice sau inhibitori COMT, imunoterapia cu substanțe alergene trebuie utilizată cu atenție, deoarece aceste tratamente pot potența efectul adrenalinei.

Reacții alergice locale ușoare până la moderate

Tratamentul constă în expunerea la substanțele alergene la care pacientul este alergic. Așadar, pot fi anticipate reacții alergice locale ușoare sau moderate în regiunea orofaringiană (de exemplu, prurit oral, iritație la nivelul gâtului, prurit la nivelul urechilor). Dacă pacientul prezintă reacții semnificative la locul aplicării, poate fi luat în calcul tratamentul simptomatic (de exemplu, cu antihistaminice).

Leziuni orale

În cazul unor intervenții chirurgicale orale, inclusiv extracții dentare, inițierea tratamentului cu ACTAIR va fi amânată, iar tratamentul în curs va fi întrerupt până la vindecarea completă a cavității bucale.

Esofagită eozinofilică

Au fost raportate cazuri de esofagită eozinofilică asociate tratamentului cu ACTAIR. Dacă apar simptome gastroesofagiene severe sau persistente, inclusiv disfagie sau dureri toracice, tratamentul cu ACTAIR va fi întrerupt, iar pacienții vor fi evaluați de medicul curant. Tratamentul va fi reluat numai la recomandările medicului.

Boli autoimune în remisie

La pacienții cu boli autoimune aflate în remisie, medicamentul ACTAIR va fi prescris cu precauție.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Tratamentul concomitent cu medicamente antialergice simptomatice sau medicamente anti-IgE, de exemplu omalizumab, poate crește nivelul de toleranță al pacientului la imunoterapie. Acest lucru trebuie luat în considerare la întreruperea tratamentului cu astfel de medicamente.

Nu există date disponibile cu privire la posibilele riscuri ale imunoterapiei simultane cu alți alergeni în timpul tratamentului cu ACTAIR.

Experiența clinică în legătură cu vaccinarea și tratamentul cu ACTAIR în același timp lipsește. Vaccinarea poate fi administrată fără întreruperea tratamentului cu ACTAIR, după evaluarea medicală a stării generale a pacientului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate cu privire la utilizarea extractelor alergenicice din acarienii din praful de casă la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu indică un risc crescut pentru făt. Relevanța acestor studii la animale pentru administrarea la om este, totuși, limitată, deoarece calea de administrare la speciile testate diferă de administrarea sublinguală la om.

Tratamentul cu ACTAIR nu trebuie inițiat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă sarcina apare în timpul tratamentului, tratamentul poate continua după evaluarea stării generale a pacientei și a reacțiilor la administrarea anterioară a ACTAIR.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea ACTAIR în timpul alăptării. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, pentru că expunerea sistemică la ACTAIR a mamei care alăptează este considerată neglijabilă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul ACTAIR asupra fertilității.

Nu au fost realizate studii privind fertilitatea la animale cu substanțele active ale ACTAIR. Cu toate acestea, în studiul de toxicitate cu doze repetate cu extracte alergenicice din acarieni nu au fost observate efecte asupra organelor de reproducere ale ambelor sexe.

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

ACTAIR nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse din datele studiilor clinice se bazează pe studii în care la 3007 pacienți s-a administrat cel puțin o doză de extract din acarienii din praful de casă, sub formă de comprimat sublingual. Cele mai frecvente reacții adverse au fost reacțiile de la locul de aplicare: prurit oral, edem la nivelul cavității bucale, iritație la nivelul gâtului sau prurit la nivelul urechilor.

Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare sau moderate. Acestea au apărut, de obicei, în primele zile de tratament și s-au diminuat în următoarele 3 luni.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Dintre cei 1583 adulți și adolescenți cu rinită alergică provocată de acarienii din praful de casă, cărora li s-a administrat ACTAIR în cadrul grupului de tratament cu doza de 300 IR, 909 (57%) au raportat reacții adverse. Acestea sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența conform convenției MedDRA [foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)]; în cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită, rinofaringită, candidoză orofaringiană
	Rare	Bronșită, parodontită
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Sindrom alergic la nivelul cavității bucale
	Rare	Alergie sezonieră
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate
	Rare	Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Disgeuzie
	Mai puțin frecvente	Amețeli, cefalee, parestezie
	Rare	Tulburări de atenție, hipoestezie, somnolență, tulburări de vorbire, tremor
Tulburări oculare	Frecvente	Prurit ocular
	Mai puțin frecvente	Conjunctivită, edem ocular, lăcrimare excesivă
	Rare	Hiperemie oculară, blefarită blefarospasm, iritații oculare
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte frecvente	Prurit la nivelul urechilor
	Mai puțin frecvente	Vertij, dureri de urechi, parestezie la nivelul urechii
	Rare	Congestie a urechii, tinitus
Tulburări cardiace	Rare	Tahicardie, palpitații,
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Iritație la nivelul gâtului
	Frecvente	Edem faringian, dispnee, tuse

	Mai puțin frecvente	Edem laringian, tulburări faringiene, astm bronșic, bronhospasm, wheezing, constricție la nivelul gâtului, disfonie, epistaxis, disconfort laringian, parestezie faringiană, rinită (congestie nazală, prurit nazal, rinoree, strănut),
	Rare	Hiperventilație, iritație a laringelui, disconfort nazal, hipoestezie faringiană, congestie a sinusurilor
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Edem la nivelul cavității bucale, prurit oral
	Frecvente	Edem lingual, edem la nivelul buzelor, ulceratii la nivelul cavității bucale, stomatită, diaree, durere abdominală, dispepsie, disfagie, greață, disconfort orofaringian, durere orofaringiană, parestezie orală, prurit la nivelul limbii, prurit la nivelul buzelor
	Mai puțin frecvente	Esofagită eozinofilică, edem palatal, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, vezicule orofaringiene, durere esofagiană, cheilită, xerostomie, gât uscat, glosită, glosodinie, hipoestezie la nivelul cavității bucale, tulburare la nivelul cavității bucale, tulburări ale glandei salivare, vărsături
	Rare	Edem esofagian, hemoragie la nivelul gurii, sindromul intestinului iritabil, peristaltism intestinal accelerat, respirație urât mirositoare, eructație, flatulență, odinofagie
Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit
	Mai puțin frecvente	Angioedem, dermatită, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
	Rare	Eritem polimorf, vezicule, eritem, prurigo
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Spasme musculare, disconfort musculo-scheletic
Tulburări renale și urinare	Rare	Micțiuni imperioase

Tulburări ale sistemului reproducător și la nivelul sânilor	Rare	Dureri la nivelul sânilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Dureri toracice
	Mai puțin frecvente	Edem facial, edem localizat, disconfort toracic, senzație de nod în gât, astenie, stare generală de rău, sete
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Valori anormale ale analizelor de laborator (hematologice, hepatice, acid uric)

Descrierea anumitor reacții adverse

Pot apărea reacții alergice severe, inclusiv tulburări laringofaringiene severe sau reacții alergice sistemice, cum ar fi reacții anafilactice severe (de exemplu, debut acut al unei boli cu afectare cutanată, țesutului mucoasei sau ambelor, decompensare respiratorie, simptome gastrointestinale persistente sau tensiune arterială mică și/sau simptome asociate) (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

ACTAIR nu este indicat la copii (<12 ani). Experiența cu privire la siguranța la copii și adolescenți se bazează pe studii clinice care au inclus 270 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, cu rinită alergică provocată de acarienii aflați în praful din casă și cărora li s-a administrat ACTAIR la doza de 300 IR. Per ansamblu, profilul de siguranță al ACTAIR la copii este similar cu cel observat la adulți și adolescenți.

Următoarele reacții au fost raportate suplimentar față de cele enumerate în lista sub formă de tabel:

Mai puțin frecvente: enterocolită, dureri oculare, scădere a poftei de mâncare, pirexie și sebooree

Suplimentar, următoarele reacții au fost raportate cu o incidență mai mare decât la adulți și adolescenți:

Frecvente: disconfort laringian, vărsături, urticarie și valori anormale ale analizelor de laborator (hematologice, hepatice, acid uric).

Mai puțin frecvente: hiperemie oculară și iritație a laringelui.

Pacienți incluși în studii privind astmul bronșic alergic

Experiența cu privire la siguranța la pacienții cu astm bronșic alergic se bazează pe studii clinice care au inclus 589 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 50 ani, cu un istoric medical de astm bronșic alergic provocat de acarienii aflați în praful din casă, controlat prin terapii pentru astm bronșic, conform recomandărilor GINA pentru tratament treptele 2, 3 sau 4, cu sau fără rinită perenă și cărora li s-a administrat ACTAIR în doze de până la 2000 IR. Per ansamblu, profilul de siguranță al ACTAIR la pacienți cu astm bronșic alergic provocat de acarienii din praful de casă este similar cu cel observat la pacienții cu rinită alergică provocată de acarienii aflați în praful din casă.

Următoarele reacții la tratamentul cu ACTAIR 300 IR au fost raportate suplimentar față de cele enumerate în lista sub formă de tabel:

Frecvente: parestezie intranasală

Ulterior punerii pe piață

Cazuri de reacții alergice sistemice, inclusiv reacții anafilactice grave, au fost raportate după punerea pe piață a medicamentului și sunt considerate un efect de clasă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

4.9 Supradozaj

Au fost administrate pacienților doze de până la 1000 IR, timp de până la 28 zile și a fost raportat supradozaj cu o doză de cel puțin 600 IR, pentru o perioadă de până la 324 zile. Nu a apărut niciun risc neașteptat de siguranță la acești pacienți. Au fost investigate doze de până la 2000 IR la pacienții cu astm bronșic, fără alte probleme noi de siguranță.

În caz de supradozaj, reacțiile adverse trebuie tratate simptomatice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: extract alergenice, acarieni aflați în praful din casă; codul ATC: V01AA03

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

ACTAIR este un medicament care conține alergen, destinat pentru imunoterapie. Imunoterapia cu alergeni constă în administrarea repetată de alergeni unor persoane alergice, cu scopul de a induce o modificare durabilă a răspunsului imunologic la alergen în timpul expunerii ulterioare la alergenul natural.

Efectele farmacodinamice ale imunoterapiei cu alergeni se exercită asupra sistemului imunitar, dar, cu toate acestea, mecanismul exact de acțiune care stă la baza eficacității clinice nu este pe deplin înțeles. Mai multe studii au arătat că răspunsul imunologic la imunoterapia cu alergeni se caracterizează printr-o inducere a IgG₄ specifice alergenului, care concurează cu IgE pentru legarea la alergeni și, în acest mod, reduce activarea celulelor imune. S-a demonstrat că tratamentul cu ACTAIR induce un răspuns sistemic al anticorpilor împotriva alergenilor din acarienii din praful de casă, cu o creștere precoce și tranzitorie a titrului anticorpilor IgE specifici, urmată de o scădere treptată și o creștere a titrului IgG₄ specifice.

Eficacitate clinică și siguranță

ACTAIR funcționează prin abordarea cauzei bolii alergice respiratorii induse de acarienii aflați în praful din casă și a fost demonstrat efectul clinic în timpul tratamentului. Protecția de bază furnizată de ACTAIR duce la îmbunătățirea controlului bolii și la o calitate îmbunătățită a vieții, demonstrată prin reducerea severității simptomelor, precum și prin necesitatea redusă de medicamente simptomatice (antihistaminice cu administrare orală sau corticosteroizi cu administrare intranasală).

Eficacitatea pe termen lung și efectul de modificare a bolii nu au putut fi stabilite, deoarece nu sunt disponibile date pentru mai mult de 12 luni de tratament.

Eficacitatea ACTAIR a fost demonstrată în două studii pe teren, în condiții naturale, randomizate, controlate placebo, dublu-orb. În aceste studii au fost randomizați în total 2116 pacienți cu rinită alergică indusă de acarienii aflați în praful din casă.

Studiul SL75.14

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani și adulți cu rinită alergică indusă de acarienii aflați în praful din casă, moderată până la severă, au fost incluși într-un studiu internațional de fază III randomizat, controlat placebo, dublu-orb, cu durata de aproximativ 12 luni, cu administrare de placebo sau extract alergenice din acarienii aflați în praful din casă 300 IR, sub formă de comprimat sublingual.

În total, au fost randomizați 1607 participanți. La includerea în studiu aproximativ 38% dintre pacienți au prezentat concomitent astm bronșic ușor, controlat terapeutic și 46% erau polisensibilizați.

Criteriul principal final de evaluare a fost Scorul total combinat mediu pe durata a 4 săptămâni la sfârșitul perioadei de tratament.

SL75.14	ACTAIR 300 IR	Placebo	Diferență absolută față de placebo	Diferență relativă* față de placebo	Valoare p**	
	Medie LS	Medie LS				
Criteriu principal final de evaluare (FAS modificat)	N=586	N=676				
Scor total combinat ¹ (Interval: 0-15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9%	<0,0001	
Criterii secundare cheie de evaluare						
FAS modificat	N=586	N=676				
Scor combinat simptome și medicație ² (Interval: 0-6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0%	<0,0001	
Scor total simptome rinită ³ (Interval: 0-12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8%	<0,0001	
Scor total simptome rinoconjunctivită ⁴ (Interval: 0-18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1%	0,0002	
Scor medicație de salvare (Interval: 0-3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7%	0,0004	
PZCS ₂₋₀ ⁵	Medie/Valoare mediană 31,82/4,35	Medie/Valoare mediană 25,44/0,00	-	-	0,0082	
FAS	N=711	N=765				
	n Medie LS	n Medie LS				
Chestionar privind calitatea vieții la pacienți cu rinoconjunctivită Scor general ⁶ (Interval: 0-6)	625 1,42	678 1,62	-0,19	-12,0%	0,0004	
Evaluarea generală a eficacității tratamentului de către pacient ⁷	Numărul de pacienți care raportează îmbunătățirea simptomelor (%) 529 (80,8%)		522 (72,4%)	-	-	0,0003

FAS: Set de analize complet; Medie LS: Medie prin metoda celor mai mici pătrate; FAS modificat: Pacienții din cadrul FAS care au avut o evaluare a variabilei în cauză în perioada principală de evaluare; N: Numărul de pacienți din fiecare grup de tratament; n: Numărul de pacienți cu date disponibile pentru analiză

*Diferență relativă: Diferență absolută / placebo

**Valoarea p ANCOVA privind valorile absolute pentru toate scorurile, testul Wilcoxon de sumă de rang pentru PZCS₂₋₀ și testul Chi-pătrat pentru evaluarea generală a eficacității tratamentului

¹Scorul total combinat este suma dintre scorul simptomelor (suma scorurilor pentru strănut, rinoree, prurit nazal și congestie nazală) și scorul medicației de salvare.

²Scorul combinat al simptomelor și medicației este egal cu scorul simptomelor plus scorul medicației de salvare.

³Scorul total al simptomelor de rinită este suma celor patru scoruri ale simptomelor de rinită.

⁴Scorul total al simptomelor de rinoconjunctivă este suma celor șase scoruri ale simptomelor individuale de rinoconjunctivă.

⁵Procentajul zilelor cu control al simptomelor₂₋₀: Procentul zilelor cu un scor al simptomelor nu mai mare de 2 și fără medicație de salvare.

⁶Chestionarul privind calitatea vieții la pacienți cu rinoconjunctivă cuprinzând 1 domenii a fost realizat la încheierea perioadei de tratament.

⁷Evaluarea generală a eficacității tratamentului de către pacienți a fost realizată la încheierea perioadei de tratament pe o scală Likert cu 15 opțiuni.

Diferența de -0,26 în ceea ce privește criteriul de evaluare secundar predefinit ACSMS (Scorul mediu combinat de simptome și medicamente) (0-6) (scor echilibrat publicat de Societatea Europeană EAACI (Academia Europeană de Alergie și Imunologie Clinică)) demonstrează un efect al comprimatului cu extract alergen din acarienii aflați în praful din casă, comparativ cu placebo, asupra unei clase de severitate urmărind un singur simptom pe tot parcursul anului, în setul de populație modificat FAS.

În plus, un efect foarte similar a fost demonstrat într-o analiză post-hoc, folosind un scor ATCRS (Scorul total mediu al rinitei combinate) echilibrat (0-24) (media LS: -1,07 [-1,35; -0,79] în setul de populație modificat FAS).

Studiul VO57.07

Adulții cu rinită alergică indusă de acarienii din praful de casă au fost randomizați într-un studiu de fază II/III randomizat, controlat placebo, dublu-orb pentru a li se administra un comprimat sublingual cu extract din acarienii din praful de casă 500 IR, un comprimat cu extract din acarienii din praful de casă 300 IR sau placebo, o dată pe zi, timp de 1 an și au fost monitorizați anul următor. Au fost randomizați 509 participanți, iar 427 au fost urmăriți în cursul în anul fără imunoterapie. Aproximativ 30% dintre pacienți au prezentat astm bronșic la vizita inițială, de includere în studiu și 52% reau polisensibilizați.

Criteriul principal final de evaluare a fost Scorul mediu corectat al simptomelor pentru ultimele 3 luni din Anul 1.

VO57.07	ACTAIR 300 IR	Placebo	Diferență absolută față de placebo	Diferență relativă* față de placebo	Valoare p**
Medie LS	Medie LS				
Criteriu principal final de evaluare (FAS_{Y1} modificat)	N=141	N=153			
Scor corectat al simptomelor ¹ (Interval: 0-12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9%	0,0150
Criterii secundare cheie de evaluare					
FAS_{Y1} modificat	N=141	N=153			
Scor total simptome rinită ² (Interval: 0-12)	2,71	3,33	-0,62	-18,5%	0,0067
Scor medicație de salvare (Interval: 0-3)	0,33	0,32	0,01	1,8%	0,9241
	Medie/Valoare mediană	Medie/Valoare mediană			
PZCS ₂₋₀ ³	51,49/57,78	41,83/38,04	-	-	0,0140
FAS_{Y1}	N=153	N=163			

	n	Medie LS	n	Medie LS			
Chestionar privind calitatea vieții la pacienți cu rinoconjunctivită Scor general ⁴ (Interval: 0-6)	135	1,05	144	1,37	-0,31	-23,0%	0,0040
Evaluarea generală a eficacității tratamentului de către pacient ⁵	Numărul de pacienți care raportează îmbunătățirea simptomelor (%)						
	120 (80,5%)		96 (59,6%)		-	-	0,0001

FAS_{Y1}: Set de analize complet Anul 1; Medie LS: Medie prin metoda celor mai mici pătrate; FAS_{Y1} modificat: Pacienții din cadrul FAS_{Y1} care au avut o evaluare a variabilei în cauză în perioada principală de evaluare din Anul 1; N: Numărul de pacienți din fiecare grup de tratament; n: Numărul de pacienți cu date disponibile pentru analiză

*Diferență relativă: Diferență absolută / placebo

**Valoarea p ANCOVA privind valorile absolute pentru toate scorurile, testul Wilcoxon de sumă de rang pentru PZCS₂₋₀ și testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru evaluarea generală a eficacității tratamentului

¹Scorul corectat al simptomelor ajustează scorul simptomelor (suma scorurilor pentru strănut, rinoree, prurit nazal și congestie nazală) pentru utilizarea medicației de salvare (de exemplu, antihistaminice și corticosteroizi).

²Scorul total al simptomelor de rinită este suma celor patru scoruri ale simptomelor de rinită.

³Procentajul zilelor cu control al simptomelor₂₋₀: Procentul zilelor cu un scor al simptomelor nu mai mare de 2 și fără medicație de salvare.

⁴Chestionarul privind calitatea vieții la pacienți cu rinoconjunctivită conținând 7 domenii a fost realizat la încheierea perioadei de tratament.

⁵Evaluarea generală a eficacității tratamentului de către pacienți a fost realizată la încheierea perioadei de tratament pe o scală Likert cu 5 opțiuni.

După un an de tratament la adulți, efectul ACTAIR a fost menținut timp de un an după terminarea tratamentului.

Copii și adolescenți

Studiile SL75.14, 1207D1731 și 1501D1732 includ 341, 181, respectiv 156 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. Dintre aceștia, la 312 (300 IR: 155, Placebo: 157) adolescenți în studiul SL75.14, la 171 (500 IR: 55, 300 IR: 57, Placebo: 59) în studiul 1207D1731 și la 154 (300 IR: 75, Placebo: 79) în studiul 1501D1732 a fost evaluată eficacitatea. Cu toate că aceste studii nu au fost concepute pentru a demonstra eficacitatea la subgrupurile de vârstă, efectul tratamentului la adolescenți a fost, în mod constant, în favoarea comprimatelor de 300 IR, așa cum s-a observat la populația generală, cu o diferență relativă față de placebo la Scorul total combinat de -15,5% în studiul SL75.14 și o diferență relativă față de placebo la Scorul corectat al simptomelor de -26,9%, respectiv -13,6% în studiile 1207D1731, respectiv 1501D1732.

Într-un alt studiu pediatric, VO64.08 controlat placebo, dublu-orb, la 471 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani s-a administrat ACTAIR în doză de până la 300 IR (n=241) sau placebo (n=230). Nu s-a observat niciun efect semnificativ pentru tratamentul cu ACTAIR, comparativ cu placebo. Pacienți din ambele grupuri au raportat doar câteva simptome în timpul și după tratament, iar studiul a fost încheiat mai devreme, ca urmare a lipsei de răspuns, în conformitate cu recomandarea Consiliului de Monitorizare a Datelor și Siguranței.

Agencia Europeană pentru Medicamente a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu ACTAIR la copiii cu vârstă sub 5 ani cu rinită alergică provocată de acarienii aflați în praful din casă.

Studiul clinic VO64.08 a fost efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani, fiind planificat în programul de dezvoltare pediatrică. Agenția Europeană pentru Medicamente a confirmat conformitatea cu planul de dezvoltare pediatrică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectul farmacologic al substanțelor active din comprimatul de ACTAIR nu depinde de concentrațiile de alergeni din sânge. Alergenii sunt molecule mari, care penetrează cu greu biomembranele, prin difuzie pasivă și, în acest fel, se presupune că gradul de absorbție sistemică al extractelor din acarienii din praful de casă este foarte redus sau neglijabil. Din acest motiv, nu au fost realizate studii farmacocinetice la animale sau oameni pentru a investiga profilul farmacocinetic al ACTAIR.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toleranța locală. Nu sunt disponibile date suficiente pentru concluziile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Manitol (E 421)
Lactoză monohidrat.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister din poliamidă orientată (OPA)/aluminu/PVC cu o folie de aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 30 și 90 comprimate sublinguale

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville

92160 Antony
Franța
Tel. +33 (0) 1 55 59 20 00
Fax +33 (0) 155 59 21 68

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14057/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023