

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ACARIZAX 12 SQ-HDM liofilizado oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Extracto alérgico estandarizado de los ácaros del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM* por liofilizado oral.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

*[SQ-HDM es la unidad de dosis de ACARIZAX. SQ es un método de estandarización de la potencia biológica, del contenido en alérgeno mayoritario y de la complejidad del extracto alérgico. HDM es una abreviatura para nombrar los ácaros del polvo doméstico.]

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado oral.

Liofilizado oral, circular, con una marca gráfica grabada, de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ACARIZAX está indicado en pacientes adultos (18-65 años), diagnosticados por su historia clínica y prueba positiva de sensibilización a ácaros del polvo doméstico (prueba cutánea de prick y/o IgE específica), que presenten al menos una de las siguientes condiciones:

- Rinitis alérgica por ácaros del polvo doméstico, persistente, de moderada a severa, a pesar del uso de medicación sintomática.
- Asma alérgica por ácaros del polvo doméstico, parcialmente controlada con corticoesteroides inhalados y asociada a rinitis alérgica por ácaros del polvo doméstico, de leve a severa. El estado del asma del paciente debe ser cuidadosamente evaluado antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.3).

ACARIZAX está indicado en adolescentes (12-17 años), diagnosticados por su historia clínica y prueba positiva de sensibilización a ácaros del polvo doméstico (prueba cutánea de prick y/o IgE específica) con rinitis alérgica por ácaros del polvo doméstico, persistente, de moderada a severa, a pesar del uso de medicación sintomática.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada en adultos y adolescentes (12-17 años) es de un liofilizado oral (12 SQ-HDM) al día.

El comienzo del efecto clínico se espera a las 8-14 semanas de iniciar el tratamiento. Las guías internacionales de tratamiento refieren un periodo de tratamiento de 3 años con la inmunoterapia para la enfermedad alérgica para conseguir modificar la enfermedad. Se dispone de los datos de eficacia al cabo de 18 meses de tratamiento con ACARIZAX en adultos. No hay datos disponibles para 3 años de tratamiento (ver sección 5.1). Si durante el primer año de tratamiento con ACARIZAX no se observara mejoría alguna, no estaría indicado continuar el tratamiento.

Población pediátrica

Rinitis alérgica: La posología es la misma en adultos y adolescentes (12-17 años). No se ha establecido la experiencia clínica en el tratamiento de la rinitis alérgica con ACARIZAX en niños < 12 años de edad. ACARIZAX no está indicado para el tratamiento de la rinitis alérgica en niños < 12 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1.

Asma alérgica: No se ha establecido la experiencia clínica en el tratamiento del asma alérgica con ACARIZAX en niños < 18 años de edad. ACARIZAX no está indicado para el tratamiento del asma alérgica en niños < 18 años de edad.

Población de edad avanzada

No se ha establecido la experiencia clínica de la inmunoterapia con ACARIZAX en adultos > 65 años de edad. ACARIZAX no está indicado en adultos > 65 años de edad (ver sección 5.1).

Forma de administración

El tratamiento con ACARIZAX lo deben iniciar médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedades alérgicas.

Se debe tomar el primer liofilizado oral bajo supervisión médica y monitorizar al paciente durante al menos media hora, con el fin de facilitar la comunicación de cualquier reacción adversa inmediata y su posible tratamiento.

ACARIZAX es un liofilizado oral. Se debe sacar el liofilizado oral del blíster con los dedos secos inmediatamente después de abrir el blíster, y colocarlo debajo de la lengua donde se dispersará. Se debe evitar tragar durante aproximadamente 1 minuto. No se deben tomar alimentos o bebidas durante los siguientes 5 minutos.

Si se interrumpiera el tratamiento con ACARIZAX por un periodo máximo de 7 días, el paciente puede retomar el tratamiento. Si el tratamiento se interrumpiera durante más de 7 días, se recomienda acudir al médico antes de retomar el tratamiento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con $VEF_1 < 70\%$ del valor teórico (tras un tratamiento farmacológico adecuado), al comienzo del tratamiento.

Pacientes que hayan experimentado una exacerbación asmática severa en los últimos 3 meses.

En pacientes con asma y que presenten una infección aguda del tracto respiratorio, el inicio del tratamiento con ACARIZAX deberá posponerse hasta que la infección se haya resuelto.

Pacientes con enfermedades autoinmunes activas o parcialmente controladas, alteraciones inmunológicas, inmunodeficiencias, inmunosupresión o enfermedades neoplásicas malignas actualmente relevantes.

Pacientes con una inflamación de la cavidad oral severa y aguda o heridas en la cavidad oral (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asma

El asma es un factor de riesgo conocido para las reacciones alérgicas sistémicas severas.

Se debe advertir a los pacientes que ACARIZAX no está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma. En caso de una exacerbación aguda del asma, se debe usar un broncodilatador de acción corta. Si el tratamiento con el broncodilatador de acción corta fuera inefectivo para el paciente o éste necesitara incrementar el número de inhalaciones habituales, se deberá solicitar atención médica.

Debe informarse a los pacientes de la necesidad de requerir atención médica inmediata si su asma empeora repentinamente.

En un principio ACARIZAX deberá usarse como terapia adicional y no como sustitutivo de la medicación preexistente para el asma. No se recomienda discontinuar bruscamente la medicación de control del asma tras iniciar el tratamiento con ACARIZAX. La reducción del uso de la medicación de control del asma debe realizarse de manera gradual y bajo supervisión médica, de acuerdo con las guías de tratamiento del asma.

Reacciones alérgicas sistémicas severas

Se debe detener el tratamiento y solicitar atención médica inmediata en caso de reacciones alérgicas sistémicas severas, exacerbación asmática severa, angioedema, dificultad al tragar, dificultad al respirar, cambios en la voz, hipotensión o sensación de llenado en la garganta. El comienzo de los síntomas sistémicos puede incluir rubefacción, prurito, sensación de calor, malestar general y agitación/ansiedad.

La adrenalina es una opción para tratar las reacciones alérgicas sistémicas severas. Los efectos de la adrenalina pueden potenciarse en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) y/o inhibidores de la COMT, con posibles consecuencias mortales. Los efectos de la adrenalina pueden verse disminuidos en pacientes tratados con betabloqueantes.

Los pacientes con enfermedades cardíacas pueden presentar un mayor riesgo en caso de reacciones alérgicas sistémicas. La experiencia clínica en el tratamiento con ACARIZAX de pacientes con enfermedades cardíacas es limitada.

Esto debe tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con inmunoterapia para la enfermedad alérgica.

El inicio de ACARIZAX en pacientes que previamente han presentado reacciones alérgicas sistémicas con inmunoterapia subcutánea de ácaros del polvo doméstico debe evaluarse con precaución, y deberán estar disponibles los medios necesarios para tratar reacciones potenciales. Todo ello está basado en la experiencia post comercialización adquirida con un liofilizado oral de administración sublingual para inmunoterapia en la alergia al polen de gramíneas. Dicha experiencia post comercialización indica que el riesgo de sufrir una reacción alérgica grave puede verse aumentado en aquellos pacientes que hayan experimentado una reacción alérgica sistémica previa a la inmunoterapia subcutánea frente al polen de gramíneas.

Inflamación de la cavidad oral

En pacientes con una inflamación de la cavidad oral con síntomas graves (por ejemplo liquen plano oral, ulceraciones o aftas), heridas en la cavidad oral o tras una cirugía oral, incluyendo extracciones dentales o pérdida de piezas dentales, el inicio del tratamiento con ACARIZAX deberá posponerse, así como deberá interrumpirse temporalmente el tratamiento ya iniciado para permitir una completa recuperación de la cavidad oral.

Reacciones alérgicas locales

Cuando se trata al paciente con ACARIZAX se le expone al alérgeno que le causa los síntomas alérgicos. Es por ello que son previsibles reacciones alérgicas locales durante el tratamiento. Estas reacciones son

normalmente leves o moderadas, aunque pueden producirse reacciones orofaríngeas más graves. Si el paciente sufriera reacciones alérgicas locales significativas derivadas del tratamiento, deberá considerarse el uso de medicación antialérgica (por ejemplo, antihistamínicos).

Esofagitis eosinofílica

Se han notificado casos aislados de esofagitis eosinofílica en relación con el tratamiento con ACARIZAX. En pacientes con síntomas gastroesofágicos severos o persistentes, tales como disfagia o dispepsia, deberá solicitarse atención médica.

Enfermedades autoinmunes en fase de remisión

Los datos disponibles acerca del tratamiento con inmunoterapia alérgica en pacientes con enfermedades autoinmunes en fase de remisión son limitados. Por lo tanto, debe prescribirse ACARIZAX con precaución en estos pacientes.

Alergia alimentaria

ACARIZAX puede contener trazas de proteínas de pescado. Los datos disponibles no indican que haya un mayor riesgo de sufrir una reacción alérgica en pacientes con alergia al pescado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones en humanos y no se han identificado potenciales interacciones entre medicamentos de ninguna fuente. El tratamiento concomitante con medicación sintomática para la alergia puede aumentar el nivel de tolerancia del paciente a la inmunoterapia. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de interrumpir dicha medicación.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos de experiencia clínica acerca del uso de ACARIZAX en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican un aumento del riesgo para el feto. No se debe iniciar el tratamiento con ACARIZAX durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, se podrá continuar con el mismo tras una evaluación del estado general del paciente (incluida la función pulmonar), y de las reacciones producidas con la administración previa de ACARIZAX. En pacientes con asma preexistente, se recomienda un seguimiento estrecho durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ACARIZAX durante la lactancia. No se prevén efectos en los lactantes.

Fertilidad

No hay datos clínicos al respecto de la fertilidad con el uso de ACARIZAX. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratones no se observaron efectos en los órganos reproductores de ninguno de los dos géneros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del tratamiento con ACARIZAX sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes que tomen ACARIZAX deben esperar que aparezcan principalmente reacciones alérgicas locales de leves a moderadas en los primeros días, las cuales remitirán con la continuidad del tratamiento (1-3 meses) (ver sección 4.4.). En la mayoría de los casos, cada vez que ocurra una reacción, es previsible que ésta comience durante los 5 minutos posteriores a la toma de ACARIZAX, y remita en minutos u horas. Se podrían producir reacciones alérgicas orofaríngeas más graves(ver sección 4.4).

Se han notificado casos aislados de empeoramiento agudo severo de los síntomas asmáticos. Los pacientes con factores de riesgo conocidos no deben iniciar el tratamiento con ACARIZAX (ver sección 4.3).

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla de reacciones adversas está basada en datos de ensayos clínicos controlados con placebo en los que se estudió ACARIZAX en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica por ácaros del polvo doméstico y/o asma alérgica y en la notificación espontánea.

Las reacciones adversas se dividen en grupos, según la Convención MedDRA sobre frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Infecciones e infestaciones	<i>Muy frecuentes</i>	Nasofaringitis
	<i>Frecuentes</i>	Bronquitis, faringitis, rinitis, sinusitis
	<i>Poco frecuentes</i>	Laringitis
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes</i>	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes</i>	Disgeusia
	<i>Poco frecuentes</i>	Mareo, parestesia
Trastornos oculares	<i>Frecuentes</i>	Prurito ocular
	<i>Poco frecuentes</i>	Conjuntivitis alérgica
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Muy frecuentes</i>	Prurito ótico
	<i>Poco frecuentes</i>	Molestia en el oído
Trastornos cardíacos	<i>Poco frecuentes</i>	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Muy frecuentes</i>	Irritación de garganta
	<i>Frecuentes</i>	Asma, tos*, disfonía, disnea, dolor orofaríngeo, edema faríngeo
	<i>Poco frecuentes</i>	Congestión nasal, molestias en la nariz, edema nasal, eritema faríngeo, rinorrea, estornudos, sensación de opresión en la garganta, hipertrofia de amígdalas
Trastornos gastrointestinales	<i>Raras</i>	Edema laríngeo, obstrucción nasal, edema traqueal
	<i>Muy frecuentes</i>	Edema del labio, edema de la boca, prurito oral
	<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, diarrea, disfagia, dispepsia, reflujo gastroesofágico, glositis, glosodinia, prurito en el labio, ulceración de la boca, dolor bucal, prurito en la lengua, náuseas, molestias en la boca, eritema en la mucosa oral, parestesia oral, estomatitis, edema de la lengua, vómitos
Trastornos de la piel y del	<i>Poco frecuentes</i>	Boca seca, dolor de labio, ulceración labial, irritación de esófago, ampollas en la mucosa oral, agrandamiento de la glándula salival, hipersecreción salival
	<i>Frecuentes</i>	Prurito, urticaria

tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Eritema
	Raras	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Molestias en el pecho, fatiga
	Poco frecuentes	Malestar, sensación de cuerpo extraño

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Si el paciente sufriera reacciones adversas significativas derivadas del tratamiento, se debe considerar el uso de medicación antialérgica.

Se han notificado casos de reacciones alérgicas sistémicas graves, incluida la anafilaxia en la etapa de post comercialización. Es por ello que la supervisión médica es una precaución importante al tomar el primer liofilizado oral (ver sección 4.2). Sin embargo, se han producido casos de reacción alérgica sistémica grave en dosis posteriores a la dosis inicial.

Se debe contactar inmediatamente con un médico en el caso de un empeoramiento agudo de los síntomas asmáticos o de reacciones alérgicas sistémicas severas, angioedema, dificultad al tragar, dificultad al respirar, cambios de voz, hipotensión o sensación de llenado en la garganta. Se han notificados casos de crisis hipertensiva tras dificultad respiratoria al poco tiempo de haber tomado ACARIZAX. En estos casos, se debe suspender el tratamiento de forma permanente, o hasta que el médico lo recomiende.

Se han notificado casos aislados de esofagitis eosinofílica (ver sección 4.4).

*En los ensayos clínicos la tos se ha observado con la misma frecuencia para ACARIZAX y para el placebo.

Población pediátrica

ACARIZAX no está indicado en niños < 12 años de edad (ver sección 4.2). Únicamente hay datos limitados disponibles en niños de 5-11 años de edad y no existen datos acerca del tratamiento con ACARIZAX en niños < 5 años de edad. Los efectos adversos notificados en adolescentes han sido similares en frecuencia, tipo y severidad a los de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En los estudios en fase I, los pacientes adultos alérgicos a ácaros del polvo doméstico fueron expuestos a dosis de hasta 32 SQ-HDM. No hay datos disponibles en adolescentes con respecto a la exposición a dosis superiores a la dosis diaria recomendada de 12 SQ-HDM.

Si se toman dosis superiores a la dosis diaria recomendada, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, incluyendo el riesgo de reacciones alérgicas sistémicas o reacciones alérgicas locales severas. En caso de reacciones severas como angioedema, dificultad al tragar, dificultad al respirar, cambios de voz, o sensación de llenado en la garganta, será necesaria una evaluación médica inmediata. Estas reacciones deben ser tratadas con la medicación sintomática correspondiente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Extractos alergénicos, ácaros del polvo doméstico.

Código ATC: V01AA03.

Mecanismo de acción

ACARIZAX es un tratamiento de inmunoterapia para la enfermedad alérgica. La inmunoterapia para la enfermedad alérgica con productos alergénicos consiste en la administración repetida del alérgeno a individuos alérgicos con la finalidad de modificar la respuesta inmunológica al alérgeno.

El sistema inmune es la diana del efecto farmacodinámico de la inmunoterapia para la enfermedad alérgica, pero el mecanismo de acción completo y exacto en relación con el efecto clínico no se conoce bien. Se ha demostrado que el tratamiento con ACARIZAX induce un aumento de la IgG₄ específica a ácaros del polvo doméstico e induce una respuesta sistémica de anticuerpos que puede competir con la IgE en la unión a los alérgenos de ácaros del polvo doméstico. Este efecto ya se observa tras 4 semanas de tratamiento.

ACARIZAX actúa sobre la causa de la enfermedad respiratoria alérgica por ácaros del polvo doméstico, y su efecto clínico en las vías aéreas superiores e inferiores ha sido demostrado durante el tratamiento. La protección subyacente que proporciona ACARIZAX resulta en un mejor control de la enfermedad y en una mejora en la calidad de vida, demostrado a través del alivio de los síntomas, la reducción en la necesidad de medicación y la reducción en el riesgo de exacerbaciones.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia clínica en adultos

La eficacia del tratamiento con ACARIZAX 12 SQ-HDM en la enfermedad respiratoria alérgica por ácaros del polvo doméstico se estudió en 2 ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo con diferentes variables y en diferentes poblaciones de pacientes. Dos tercios de los sujetos del estudio estaban sensibilizados a más alérgenos que únicamente a ácaros del polvo doméstico. La sensibilización sólo a ácaros del polvo doméstico, o a ácaros del polvo doméstico y a uno, o más alérgenos adicionales, no tuvo ningún impacto en los resultados del estudio. Se presentan también como información de apoyo los resultados de un ensayo realizado en una cámara de exposición al alérgeno, así como los de un ensayo realizado con dosis más bajas.

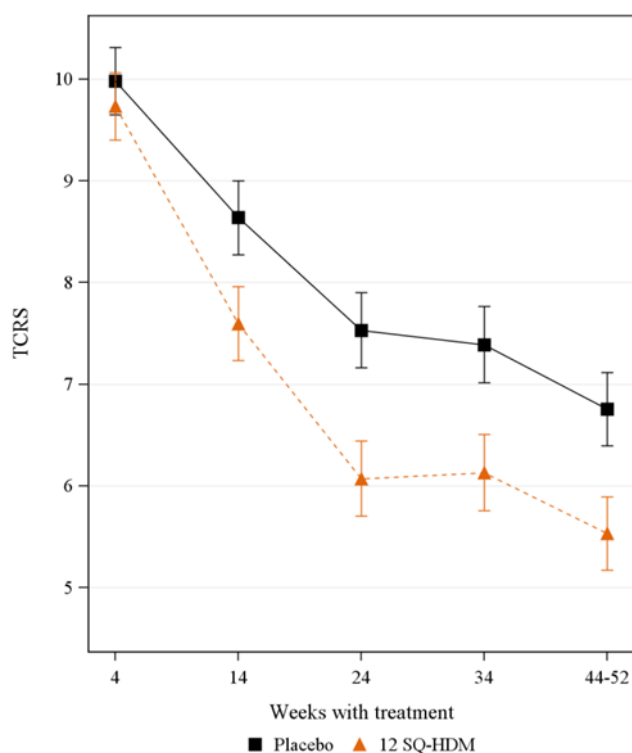
Rinitis alérgica

Ensayo MERIT (MT-06)

- En el ensayo MERIT se incluyeron 992 pacientes adultos con rinitis alérgica por ácaros del polvo doméstico, de moderada a severa, a pesar del uso de tratamiento farmacológico para la rinitis. Los sujetos se aleatorizaron al tratamiento diario con 12-SQ-HDM, 6 SQ-HDM o placebo durante un año aproximadamente y se les permitió el libre acceso al tratamiento farmacológico estándar de la rinitis. Los sujetos fueron evaluados por el especialista cada dos meses aproximadamente durante todo el ensayo.
- La variable principal fue la media diaria de la puntuación total combinada de rinitis (TCRS), evaluada durante las últimas 8 semanas de tratamiento.
 - La TCRS fue la suma de la puntuación de los síntomas de la rinitis y de la puntuación del consumo de medicación para la rinitis. La puntuación de síntomas de la rinitis evaluaba 4 síntomas nasales (rinorrea, congestión nasal, picor de nariz y estornudos),

diariamente en una escala del 0 al 3 (ninguno, leve, moderado y síntomas severos); es decir, el intervalo de la escala era del 0-12. La puntuación del consumo de medicación para la rinitis era la suma de la puntuación para el consumo de corticoesteroides nasales (2 puntos por descarga, máx. 4 descargas/día) y el consumo oral de antihistamínicos (4 puntos/comprimido; máx. 1 comprimido/día), es decir, un rango de 0-12. Por lo tanto el rango del de la TCRS era: 0-24.

- Otras variables secundarias relevantes predefinidas fueron la puntuación total combinada de rinoconjuntivitis y la calidad de vida relacionada con la rinoconjuntivitis (RQLQ).
- Con el fin de ilustrar la relevancia clínica de los resultados, se realizó un análisis post-hoc de los días con exacerbación de la rinitis.
 - Se definió la exacerbación de la rinitis como el día en el cual el paciente volviera al elevado nivel de síntomas requerido para su inclusión en el ensayo: puntuación de los síntomas de la rinitis de al menos 6, o al menos 5 con unos de los síntomas con puntuación severa.



Ensayo MERIT: Evolución en el tiempo de la puntuación total combinada de rinitis

TCRS: Puntuación total combinada de rinitis (puntuación de síntomas + medicación).

La variable principal fue la media diaria de TCRS durante aproximadamente las últimas 8 semanas de tratamiento (semanas ~44-52).

Medias ajustadas de la media de TCRS en el tiempo con barras de error de la diferencia en las medias ajustadas. El que los intervalos no se solapen indican una diferencia estadísticamente significativa.

Resultados ensayo MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Efecto del tratamiento		Valor -p
	N	Puntuación	N	Puntuación	Diferencia absoluta ^c	Diferencia relativa ^d	
Puntuación total combinada de rinitis							
FAS-MI ^a (media ajustada)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (media ajustada)	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%	-
Variables secundarias relevantes predefinidas	N	Puntuación	N	Puntuación	Diferencia absoluta ^c	Diferencia relativa ^d	Valor -p

Resultados ensayo MERIT	12 SQ-HDM		Placebo		Efecto del tratamiento		
Puntuación de los síntomas de rinitis							
FAS ^b (media ajustada)	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%	-
Puntuación de la medicación para la rinitis							
FAS ^b (media ajustada)	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%	-
Puntuación total combinada de rinoconjuntivitis							
FAS ^b (media ajustada)	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%	-
Puntuación del cuestionario de calidad de vida de la rinoconjuntivitis (RQLQ(S))							
FAS ^b (media ajustada)	229	1,38	240	1,58	0,19 [0,02;0,37]	12%	0,031
FAS ^b (mediana)	229	1,25	240	1,46	0,21	14%	-
Variables post-hoc	N	Propor- ción	N	Propor- ción	Odds ratio^e [95% CL]		Valor -p
Probabilidad de tener un día con una exacerbación de la rinitis							
FAS (estimación) ^b	284	5,33%	298	11,14%	0,45 [0,28;0,72]		0,001
Probabilidad de tener un día con una exacerbación de la rinitis a pesar del uso de tratamiento farmacológico para la rinitis							
FAS (estimación) ^b	284	3,43%	298	6,50%	0,51 [0,32;0,81]		0,005

N: número de sujetos en el grupo de tratamiento de los que se disponen datos para su análisis. CL: Límites del intervalo de confianza.

^a FAS-MI: Conjunto completo de datos con imputación múltiple. El análisis trata los sujetos que abandonaron el ensayo antes del periodo de evaluación de la eficacia como sujetos placebo. Para el análisis principal (FAS-MI) solo se pre-especificaron diferencias absolutas.

^b FAS: Conjunto completo de datos. Todos los datos disponibles se usan en toda su extensión, es decir, todos los sujetos con datos durante el periodo de evaluación de la eficacia.

^c Diferencia absoluta: placebo menos 12 SQ-HDM, intervalo de confianza al 95%.

^d Diferencia relativa respecto a placebo: placebo menos 12 SQ-HDM dividido por el placebo.

^e La diferencia entre el grupo 12 SQ-HDM y el placebo estaba basada principalmente en las diferencias de los tres dominios: trastornos del sueño, limitación en la actividad y síntomas nasales.

^f Odds ratio de sufrir una exacerbación de la rinitis: 12 SQ-HDM frente al placebo.

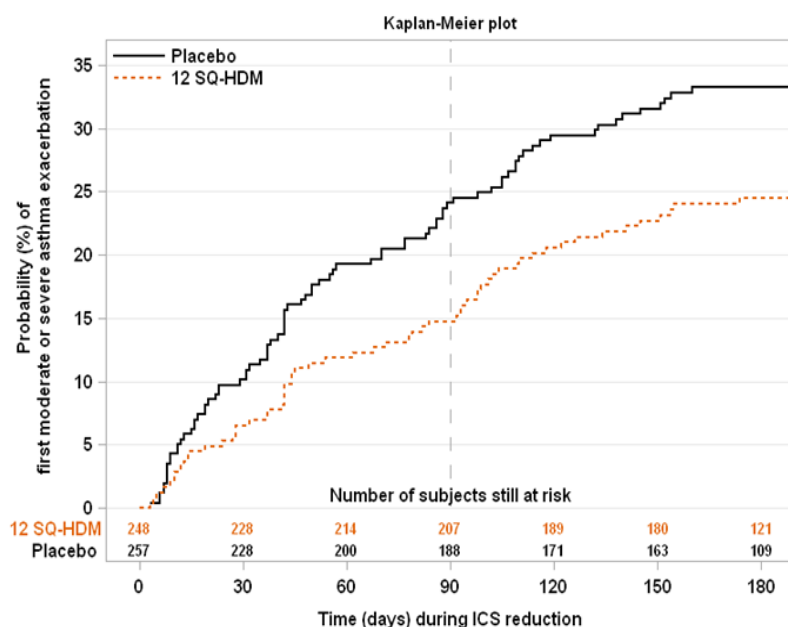
Documentación de soporte-rinitis alérgica

Se realizó un ensayo de fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en una cámara de exposición al alérgeno con 124 pacientes adultos con rinitis por ácaros del polvo doméstico. Antes de cada exposición al alérgeno, se retiraba a los sujetos cualquier tratamiento farmacológico para la alergia. En la exposición al alérgeno al final del tratamiento con 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM o placebo (24 semanas), la puntuación media de los síntomas de la rinitis fue de 7,45 [6,57; 8,33] en el grupo placebo y 3,83 [2,94; 4,72] en el grupo 12 SQ-HDM, lo que corresponde a una diferencia absoluta de 3,62 y una diferencia relativa de 49% (intervalo de confianza al 95% [35%; 60%], $p < 0,001$). La diferencia entre el grupo 12 SQ-HDM y el placebo fue también estadísticamente significativa a las 16 semanas (puntuación media de 4,82 y 6,90, diferencia de 2,08 correspondiente al 30%, intervalo de confianza al 95% [17%; 42%], $p < 0,001$) y a las 8 semanas (puntuación media de 5,34 y 6,71, diferencia de 1,37 correspondiente al 20%, intervalo de confianza al 95% [7%; 33%], $p = 0,007$).

Asma alérgica

Ensayo MITRA (MT-04)

- En el ensayo MITRA se incluyeron 834 pacientes adultos con asma alérgica por ácaros del polvo doméstico, no controlada adecuadamente, a pesar de un uso diario de corticoesteroides inhalados (CSI), correspondiente a 400-1200 µg de budesonida. Todos los sujetos recibieron tratamiento con ACARIZAX durante 7-12 meses con 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM o placebo, además de CSI y beta agonistas de acción corta con anterioridad a la reducción de CSI. No se realizó una fase de ajuste previa a la aleatorización para establecer la dosis mínima de mantenimiento de CSI. Se evaluó la eficacia mediante el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación asmática moderada o grave, tras la reducción de los CSI, durante los últimos 6 meses de los 13-18 meses de tratamiento.
 - Se cumplía la definición de exacerbación asmática moderada si el paciente sufría uno o más de los 4 criterios descritos debajo, y daba lugar a un cambio en el tratamiento:
 - Despertares nocturnos o aumento de síntomas: Despertares nocturnos debido al asma, siendo necesario el uso de agonistas β₂ de acción corta (SABA) durante 2 noches consecutivas o un aumento ≥0,75 de la puntuación diaria de los síntomas respecto a la situación basal en dos días consecutivos.
 - Aumento del uso de SABA: Aumento ocasional del uso de SABA respecto a la situación basal en dos días consecutivos (incremento mínimo: 4 puffs/día).
 - Deterioro de la función pulmonar: Disminución de la FEM ≥ 20% respecto a la situación basal en al menos 2 mañanas o tardes consecutivas, o una disminución del VEF₁ ≥20% respecto a la situación basal.
 - Consultas médicas: Visitas a urgencias o al centro donde se realiza el ensayo sin que se requieran corticoesteroides sistémicos para el tratamiento del asma.
 - La exacerbación asmática severa viene definida por la existencia de al menos una de las dos siguientes condiciones :
 - Necesidad de usar corticoesteroides sistémicos durante ≥3 días.
 - Visitas a urgencias que requieran corticoesteroides sistémicos u hospitalización durante ≥12h.



Ensayo MITRA– Ilustración de los datos de eficacia primaria: Evolución a lo largo del tiempo del riesgo de sufrir una exacerbación del asma moderada o severa durante el periodo de reducción/retirada de los CSI.

En el gráfico, el tiempo =0 representa el tiempo en el que el CSI se reduce al 50%. Tras aproximadamente 3 meses, es decir, después del tiempo =90 días, los CSI se retiraron por completo en aquellos pacientes que no sufrieron una exacerbación.

Resultados-MITRA	12 SQ-HDM		Placebo		Eficacia 12 SQ-HDM sobre placebo		Valor- p
	N	n (%)	N	n (%)	Hazard ratio [95% CL]	Reducción del riesgo ^a	
Variable principal							
Cualquier exacerbación, moderada o severa (FAS-MI) ^b	282	59 (21%)	277	83 (30%)	0,69 [0,50;0,96]	31%	0,027
Cualquier exacerbación, moderada o severa (FAS) ^c	248	59 (24%)	257	83 (32%)	0,66 [0,47;0,93]	34%	0,017
Análisis predefinidos de los componentes de la variable principal							
Despertar nocturno o aumento de los síntomas ^c	248	39 (16%)	257	57 (22%)	0,64 [0,42;0,96]	36%	0,031
Aumento del uso de SABA ^c	248	18 (7%)	257	32 (12%)	0,52 [0,29;0,94]	48%	0,029
Deterioro de la función pulmonar ^c	248	30 (12%)	257	45 (18%)	0,58 [0,36;0,93]	42%	0,022
Exacerbación severa ^c	248	10 (4%)	257	18 (7%)	0,49 [0,23;1,08]	51%	0,076

N: número de sujetos en el grupo de tratamiento de los que se disponen datos para su análisis.

n (%): número y porcentaje de los sujetos en el grupo de tratamiento que cumplen los criterios.

CL: Límites de confianza.

^a Estimado mediante el hazard ratio.

^b FAS-MI: Conjunto completo de datos con imputación múltiple. El análisis trata los sujetos que abandonaron el ensayo antes del periodo de evaluación de la eficacia como sujetos placebo.

^c FAS: Conjunto completo de datos. Todos los datos disponibles se usan en toda su extensión, es decir, todos los sujetos con datos durante el periodo de evaluación de la eficacia.

Se realizó además el análisis post-hoc de los síntomas del asma y del uso de la medicación sintomática en las últimas 4 semanas del periodo de tratamiento anterior a la reducción de corticoesteroides inhalados, con el fin de estudiar el efecto de ACARIZAX como terapia añadida a los corticoesteroides inhalados. El análisis recogió la puntuación de los síntomas del asma durante el día y la noche, despertares nocturnos y la toma de SABA. El análisis post-hoc mostró diferencias numéricas consistentes en favor de 12 SQ-HDM sobre placebo para todos los parámetros estudiados durante las 4 últimas semanas previas a la reducción de corticoesteroides inhalados. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para la puntuación de los síntomas de asma durante el día ($p=0,0450$) y los odds ratio de ausencia de despertares nocturnos ($p=0,0409$).

Información de soporte-asma alérgica

En un ensayo clínico de fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, 604 sujetos ≥ 14 años de edad, con asma alérgica por ácaros del polvo doméstico, controlada con corticoesteroides inhalados (100-800 μg budesonida) y una historia clínica de rinitis alérgica por ácaros del polvo doméstico, fueron aleatorizados aproximadamente durante un año de tratamiento a 1, 3, 6 SQ-HDM o placebo. En la 4ª semana del final del periodo de evaluación de eficacia del ensayo, el cambio medio respecto al nivel basal en la dosis diaria de CSI fue de 207,6 μg de budesonida en el grupo 6 SQ-HDM y de 126,3 μg en el grupo placebo, lo que corresponde a una diferencia absoluta de 81 μg de budesonida por día (intervalo de confianza al 95% [27;136], $p=0,004$). La media y la mediana relativas de las reducciones de ICS respecto al nivel basal fueron del 42% y 50% para la dosis de 6 SQ-HDM y del 15% y el 25% para el placebo. En el análisis post-hoc de un subgrupo ($N=108$) de sujetos con menor control del asma y una dosis de CSI ≥ 400 μg de budesonida, el cambio medio en la dosis diaria de CSI respecto de la situación basal fue de 384,4 μg de budesonida en el grupo 6 SQ-HDM y de 57,8 μg de budesonida en el grupo placebo, lo que corresponde a una diferencia absoluta entre la dosis de 6 SQ-HDM y el placebo de 327 μg de budesonida por día (intervalo de confianza al 95% [182;471], $p < 0,0001$, análisis post-hoc).

Población pediátrica

Rinitis alérgica:

Niños 5-11 años de edad

La experiencia clínica del tratamiento con ACARIZAX en niños < 12 años de edad con rinitis alérgica no ha sido establecida.

Adolescentes 12-17 años de edad

La eficacia del tratamiento con 12 SQ-HDM en adolescentes con rinitis alérgica causada por los ácaros del polvo doméstico se estudió en dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo (P001 y TO-203-3-2). En estos ensayos una parte de los pacientes eran adolescentes.

- En el ensayo P001 se incluyeron 189 adolescentes (de 1482 pacientes aleatorizados en total) con rinitis/rinoconjuntivitis alérgica causada por los ácaros del polvo doméstico de moderada a severa, con o sin asma. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento diario con 12 SQ-HDM o placebo durante un año aproximadamente, y se les permitió el libre acceso al tratamiento farmacológico estandar para la rinitis.

La variable principal fue la media diaria de la puntuación total combinada de rinitis (TCRS), evaluada durante las últimas 8 semanas de tratamiento.

Después de 1 año de tratamiento con 12-SQ HDM se encontró en el grupo de adolescentes una diferencia absoluta en la media de 1.0 (95% intervalo confianza [0.1; 2.0]) y una diferencia relativa del 22% (p=0.024) comparada con el placebo.

- En el ensayo TO-203-3-2 se incluyeron 278 adolescentes (de 851 pacientes aleatorizados en total) con rinitis alérgica persistente, de moderada a severa, causada por los ácaros del polvo doméstico. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento diario con 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM o placebo, durante un año aproximadamente, y se les permitió el libre acceso al tratamiento farmacológico estandar para la rinitis.

La variable principal fue la media diaria de la puntuación total combinada de rinitis (TCRS), evaluada durante las últimas 8 semanas de tratamiento.

Al final del ensayo, después de 1 año de tratamiento con 12 SQ-HDM, se encontró en el grupo de adolescentes una diferencia absoluta en la media de 1.0 (95% intervalo de confianza [0.1; 1.9], p=0.037) y una diferencia relativa del 20% comparada con el placebo.

Subgrupos de adolescentes	12 SQ-HDM		Placebo		Efecto del tratamiento		Valor -p
	N	Puntuación	N	Puntuación	Diferencia absoluta	Diferencia relativa ^d	
<i>P001</i>							
FAS (media ajustada)	76	3.6	84	4.8	1.2 ^a [0.1;2.3]	25%	<0.05
FAS (mediana)	76	3.3	84	4.3	1.0 ^b [0.1;2.0]	22%	0.024

Subgrupos de adolescentes	12 SQ-HDM		Placebo		Efecto del tratamiento		
TO-203-3-2							
FAS (media ajustada)	99	4.1	92	5.1	1.0 ^c [0.1;1.9]	20%	0.037
FAS (mediana)	99	4.2	92	5.2	1.0	19%	-

TCRS: puntuación total combinada de rinitis

^a: ANCOVA

^b: Estimación de Hodges-Lehmann con intervalos de confianza del 95% (análisis principal en el ensayo clínico P001)

^c: Modelo lineal de efectos mixtos (análisis principal en el ensayo clínico TO-203-3-2I)

^d: Diferencia relativa respecto a placebo: placebo menos 12 SQ-HDM dividido por el placebo

Asma alérgica:

Población pediátrica 5-17 años de edad

La experiencia clínica del tratamiento con ACARIZAX en niños < 18 años de edad con asma alérgica no se ha establecido.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ACARIZAX en niños menores de 5 años para la alergia por ácaros del polvo doméstico (tratamiento de la rinitis alérgica, tratamiento del asma).

Población de edad avanzada

ACARIZAX no está indicado en pacientes > 65 años de edad (ver sección 4.2). Los datos disponibles acerca de la seguridad y tolerancia en pacientes > 65 años de edad son limitados.

Tratamiento a largo plazo

Las guías de tratamiento internacionales refieren un periodo de tratamiento de 3 años de inmunoterapia para conseguir modificar el curso de la enfermedad alérgica. Los datos disponibles de eficacia durante 18 meses de tratamiento con ACARIZAX se obtuvieron del estudio MITRA. No se ha establecido la eficacia a largo plazo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios clínicos para investigar el perfil farmacocinético y el metabolismo de ACARIZAX. El efecto de la inmunoterapia para la enfermedad alérgica está mediado por mecanismos inmunológicos y por tanto la información disponible acerca de las propiedades farmacocinéticas es limitada.

Las moléculas activas de un extracto alergénico están compuestas principalmente de proteínas. En productos de inmunoterapia para la enfermedad alérgica de administración sublingual, los estudios han demostrado que no se produce una absorción pasiva del alérgeno a través de la mucosa oral. La evidencia parece señalar que el alérgeno es captado en la mucosa oral por las células dendríticas, concretamente las células Langerhans. El alérgeno que de esta manera no es absorbido, se espera que se hidrolice en aminoácidos y pequeños polipéptidos en el lumen del tracto gastrointestinal. No existe ninguna evidencia que sugiera que los alérgenos presentes en ACARIZAX sean absorbidos de alguna manera significativa en el torrente circulatorio tras la administración sublingual.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios convencionales de toxicología general y toxicidad en la reproducción en ratones no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Gelatina (procedente de pescado)
Manitol
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Aluminio/blíster de aluminio en una caja de cartón. Cada blíster contiene 10 liofilizados orales.
Tamaños de envases: 10, 30 y 90.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ALK-Abelló A/S
Bøge Alle 6-8
DK- 2970 Hørsholm
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº. reg: 81213

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2021