

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

- ▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Actair 100 IR comprimidos sublinguales

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Extractos alérgicos estandarizados de ácaros del polvo doméstico de: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* en partes iguales, 100 IR\* por comprimido sublingual.

\*IR (índice de reactividad): la unidad IR se ha definido para medir la alergenidad de un extracto alérgico. El extracto alérgico contiene 100 IR/ml cuando, en una prueba de punción cutánea con una lanceta Stallerpoint, induce una pápula de 7 mm de diámetro en 30 pacientes sensibilizados a este alérgeno (media geométrica). La reactividad cutánea de estos pacientes se demuestra simultáneamente mediante una prueba de punción cutánea positiva al fosfato de codeína al 9 % o a 10 mg/ml de diclorhidrato de histamina. La unidad IR de Stallergenes no es comparable con las unidades usadas por otros fabricantes de alérgenos.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido sublingual contiene entre 82,8 - 83,3 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual.

Los comprimidos son de color blanco a beige, redondos y biconvexos, con motas marrones y con "SAC" grabado en una cara y "100" grabado en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Actair está indicado en adolescentes (de 12 a 17 años) y en adultos para el tratamiento de la rinitis con o sin conjuntivitis alérgica moderada o grave inducida por ácaros del polvo doméstico, diagnosticada por su historia clínica y una prueba positiva de sensibilización a los ácaros del polvo doméstico (prueba de punción cutánea o prueba de IgE específica).

100 IR está destinado únicamente al periodo de aumento de la dosis (véase también la sección 4.2).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Tratamiento de inicio

La dosis de Actair debe aumentarse en un periodo de tres días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, siguiendo la pauta siguiente:

Día 1	1 comprimido de 100 IR
Día 2	2 comprimidos de 100 IR simultáneamente
Día 3	1 comprimido de 300 IR

El periodo de aumento de la dosis podría prolongarse, cuando el médico lo considere necesario, según el estado del paciente.

Actair 100 IR está indicado únicamente para el período de aumento de la dosis y no para el mantenimiento.

#### Tratamiento de mantenimiento

La dosis en adultos y adolescentes es de 300 IR al día.

#### *Duración del tratamiento*

En las guías de tratamiento internacionales se menciona un periodo de tratamiento de 3 años para la inmunoterapia con alérgenos para conseguir la modificación de la enfermedad, pero sólo se dispone de datos de eficacia de 12 meses de tratamiento con Actair en adolescentes (12-17 años) y adultos (ver sección 5.1). Se debe considerar su interrupción si no se observa alguna mejoría durante el primer año de tratamiento con Actair.

#### *Población pediátrica*

La posología es la misma para adolescentes (12-17 años) y adultos. No se ha establecido la eficacia de Actair en niños menores de 12 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha establecido la experiencia clínica sobre la inmunoterapia con Actair en adultos de más de 65 años. Actair no se debe utilizar en adultos de más de 65 años (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

Actair se debe recetar a pacientes con un diagnóstico confirmado y debe ser iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedades alérgicas.

El médico debe proporcionar al paciente la información y la educación pertinentes sobre el tratamiento y los posibles efectos secundarios.

El primer comprimido de Actair se debe tomar bajo supervisión médica y hay que observar al paciente durante al menos 30 minutos.

Actair se administra durante el día, con la boca vacía.

Actair debe colocarse bajo la lengua hasta su completa disolución y después tragar. No se deben tomar alimentos ni bebidas en los 5 minutos siguientes.

#### Interrupción del tratamiento

Si el tratamiento con Actair se interrumpe por un periodo máximo de 7 días, el paciente puede reanudarlo. En el caso de que el periodo de interrupción sea de más de 7 días, se recomienda contactar con el médico antes de reanudar el tratamiento.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Asma grave, no controlada o inestable ( $VEF_1 < 80\%$  del valor predicho) o exacerbación grave del asma en los 3 meses anteriores.
- Pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o con un control insuficiente, anomalías inmunitarias, inmunodeficiencias, inmunosupresión o enfermedades neoplásicas malignas con relevancia actual de la enfermedad.
- Inflamaciones bucales graves (como liquen plano bucal, úlceras bucales o micosis bucal).

El inicio de la inmunoterapia con alérgenos está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.6).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Reacciones alérgicas graves

Como en cualquier inmunoterapia sublingual con alérgenos, pueden producirse reacciones alérgicas graves, como trastornos laringofaríngeos graves o reacciones alérgicas generalizadas.

Es necesario informar al paciente de los signos y síntomas de las reacciones alérgicas graves. En caso de reacción alérgica grave, el paciente debe interrumpir el tratamiento y buscar atención médica inmediata donde se disponga de medidas para tratar las reacciones alérgicas graves. El tratamiento no debe reanudarse a menos que lo indique un médico.

#### Reacción alérgica generalizada previa a la inmunoterapia con alérgenos

Se debe valorar cuidadosamente el inicio del tratamiento con Actair en pacientes que ya han sufrido antes una reacción alérgica generalizada a una inmunoterapia con alérgenos previa y deben estar disponibles las medidas para tratar las reacciones potenciales.

#### Asma

El asma es un factor de riesgo conocido de las reacciones alérgicas generalizadas. El estado del asma debe ser evaluado cuidadosamente antes de iniciar la terapia (ver sección 4.3).

Los pacientes con asma asociada deben controlarse al comienzo y a lo largo del tratamiento con Actair. No se recomienda interrumpir el tratamiento controlador del asma de forma súbita tras el inicio del tratamiento con Actair.

Es necesario informar a los pacientes con asma concomitante de la necesidad de solicitar atención médica inmediata en caso de que se produzca un deterioro repentino del asma.

#### Enfermedades cardiovasculares

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen un mayor riesgo en caso de reacciones alérgicas generalizadas. Esto debe tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con Actair.

#### Bloqueantes $\beta$ -adrenérgicos

Los pacientes que toman bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos pueden no responder a la dosis habitual de epinefrina usada para tratar reacciones sistémicas graves, incluida la anafilaxia. En concreto, los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos antagonizan los efectos de estimulación cardíaca y broncodilatación de la adrenalina.

#### IMAO, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la COMT

Se debe valorar cuidadosamente la inmunoterapia con alérgenos en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), ya que estos tratamientos pueden potenciar el efecto de la adrenalina.

#### Reacciones alérgicas locales leves o moderadas

El tratamiento consiste en la exposición a alérgenos a los que el paciente es alérgico. Por tanto, cabe esperar que se produzcan reacciones alérgicas locales de intensidad leve o moderada en la zona orofaríngea

(p. ej., prurito bucal, irritación de garganta, prurito ótico). Si el paciente sufre reacciones importantes en el lugar de aplicación, debe considerarse el uso de tratamiento sintomático (p. ej., antihistamínicos).

#### Lesiones bucales

En caso de intervención quirúrgica bucal, incluida la extracción dental, el inicio del tratamiento con Actair debe posponerse o se debe interrumpir el tratamiento en curso hasta la completa cicatrización de la cavidad bucal.

#### Esofagitis eosinofílica

Se han notificado casos de esofagitis eosinofílica tras el tratamiento con Actair. Si se producen síntomas gastroesofágicos graves o persistentes, como disfagia o dolor torácico, se debe interrumpir el tratamiento con Actair y el paciente debe ser evaluado por su médico. El tratamiento no debe reanudarse a menos que lo indique el médico.

#### Enfermedades autoinmunitarias en remisión

Actair debe prescribirse con precaución en pacientes con enfermedades autoinmunitarias en remisión.

#### Excipientes con efecto conocido

##### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

##### Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

El tratamiento simultáneo con medicamentos antialérgicos sintomáticos o medicamentos anti-IgE, por ejemplo, omalizumab, puede aumentar el grado de tolerancia del paciente a la inmunoterapia, lo cual deberá tenerse en cuenta al interrumpir la administración de estos medicamentos.

No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso simultáneo de inmunoterapia con otros alérgenos durante el tratamiento con Actair.

No se dispone de experiencia clínica relacionada con la administración simultánea de una vacuna y el tratamiento con Actair. Se puede administrar una vacuna sin interrumpir el tratamiento con Actair tras realizar una evaluación médica del estado general del paciente.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Los datos sobre la utilización de extractos alergénicos de ácaros del polvo doméstico en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales no indican un aumento del riesgo para el feto. Sin embargo, la relevancia de estos estudios en animales para la aplicación en humanos es limitada, ya que la vía de aplicación en las especies de experimentación difiere de la administración sublingual en humanos.

No se debe iniciar el tratamiento con Actair durante el embarazo (ver sección 4.3). Si se produce el embarazo durante el tratamiento, se puede continuar con el tratamiento tras evaluar el estado general de la paciente y las reacciones a la administración previa de Actair.

### Lactancia

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de Actair durante la lactancia materna. Dado que la exposición sistémica de la madre en periodo de lactancia a Actair se considera insignificante, no se prevén efectos en los lactantes.

### Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Actair en la fertilidad en humanos.

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales con los principios activos de Actair. Sin embargo, en un estudio de toxicidad de dosis repetidas con extractos alergénicos de ácaros no se observaron efectos en los órganos reproductivos de ambos sexos.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Actair sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **4.8. Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de estudios clínicos se basa en ensayos en los que 3.007 pacientes recibieron al menos una dosis de comprimido sublingual de ácaros del polvo doméstico. Las reacciones adversas más frecuentes se produjeron en el lugar de aplicación: prurito bucal, edema bucal, irritación de garganta y prurito ótico.

Por lo general, las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada. La mayoría de ellas se produjeron en los primeros días de tratamiento y disminuyeron en los 3 meses siguientes.

### Lista tabulada de reacciones adversas

Un total de 909 (57 %) de los 1.583 adultos y adolescentes con rinitis alérgica inducida por ácaros del polvo doméstico que recibieron Actair en el grupo de tratamiento con 300 IR notificaron reacciones adversas. Estas reacciones se indican a continuación según la clasificación de órganos del sistema (MedDRA) y la 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  $< 1/1.000$ )]; dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se indican en orden descendente de gravedad:

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas al medicamento</b>
Infecciones e infestaciones	<b>Poco frecuentes</b>	Gastroenteritis, nasofaringitis, candidiasis bucal
	<b>Raras</b>	Bronquitis, periodontitis
Trastornos del sistema inmunitario	<b>Poco frecuentes</b>	Síndrome de alergia oral
	<b>Raras</b>	Alergia estacional
Trastornos psiquiátricos	<b>Poco frecuentes</b>	Ansiedad
	<b>Raras</b>	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	<b>Frecuentes</b>	Disgeusia
	<b>Poco frecuentes</b>	Mareos, cefalea, parestesia

	<b>Raras</b>	Alteración de la atención, hipoestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblores
Trastornos oculares	<b>Frecuentes</b>	Prurito ocular
	<b>Poco frecuentes</b>	Conjuntivitis, edema ocular, aumento del lagrimeo
	<b>Raras</b>	Hiperemia ocular, blefaritis, blefaroespasma, irritación ocular
Trastornos del oído y del laberinto	<b>Muy frecuentes</b>	Prurito ótico
	<b>Poco frecuentes</b>	Vértigo, dolor en el oído, parestesia en el oído
	<b>Raras</b>	Congestión en el oído, acúfenos
Trastornos cardíacos	<b>Raras</b>	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Muy frecuentes</b>	Irritación de garganta
	<b>Frecuentes</b>	Edema faríngeo, disnea, tos
	<b>Poco frecuentes</b>	Edema laríngeo, trastorno faríngeo, asma, broncoespasmo, sibilancias, sensación de opresión en la garganta, disfonía, epistaxis, molestias laríngeas, parestesia faríngea, rinitis (congestión nasal, picor nasal, rinorrea, estornudos)
	<b>Raras</b>	Hiperventilación, irritación de la laringe, molestias nasales, hipoestesia faríngea, congestión de los senos paranasales
Trastornos gastrointestinales	<b>Muy frecuentes</b>	Edema bucal, prurito bucal
	<b>Frecuentes</b>	Edema lingual, edema labial, úlcera bucal, estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disfagia, náuseas, dolor orofaríngeo, molestias orofaríngeas, parestesia bucal, prurito lingual, prurito labial
	<b>Poco frecuentes</b>	Esofagitis eosinofílica, edema palatino, gastritis, reflujo gastroesofágico, ampollas orofaríngeas, dolor esofágico, queilitis, xerostomía, sequedad de garganta, glositis, glosodinia, hipoestesia bucal, afección bucal, trastorno de las glándulas salivales, vómitos

	<b>Raras</b>	Edema esofágico, hemorragia bucal, síndrome del intestino irritable, defecación frecuente, halitosis, eructos, flatulencia, odinofagia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Frecuentes</b>	Prurito
	<b>Poco frecuentes</b>	Angioedema, dermatitis, erupción, urticaria
	<b>Raras</b>	Eritema multiforme, ampollas, eritema, prurigo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Raras</b>	Espasmos musculares, molestias musculoesqueléticas
Trastornos renales y urinarios	<b>Raras</b>	Tenesmo vesical
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<b>Raras</b>	Dolor de mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<b>Frecuentes</b>	Dolor torácico
	<b>Poco frecuentes</b>	Edema facial, edema localizado, molestias torácicas, sensación de nudo en la garganta, astenia, malestar general, sed
Exploraciones complementarias	<b>Poco frecuentes</b>	Valores analíticos anormales (hematológicos, hepáticos, ácido úrico)

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pueden producirse reacciones alérgicas graves, incluidos trastornos laringofaríngeos graves o reacciones alérgicas generalizadas como reacciones anafilácticas graves (es decir, aparición aguda de una enfermedad con afectación de la piel, las mucosas o ambas, insuficiencia respiratoria, síntomas gastrointestinales persistentes, hipotensión o síntomas asociados) (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Actair no está indicado en niños (< 12 años). La experiencia sobre seguridad en la población pediátrica se basa en ensayos clínicos en los que participaron 270 niños de 5 a 11 años con rinitis alérgica inducida por ácaros del polvo doméstico y que recibieron Actair en una dosis de 300 IR. En general, el perfil de seguridad de Actair en la población pediátrica fue similar al de los adultos y adolescentes.

Además de las reacciones enumeradas en el resumen tabulado, se notificaron las reacciones siguientes:

*Poco frecuentes:* enterocolitis, dolor ocular, disminución del apetito, fiebre y seborrea.

Asimismo, las reacciones siguientes se notificaron con una mayor incidencia que en adultos y adolescentes:

*Frecuentes:* molestias laríngeas, vómitos, urticaria y valores analíticos anormales (hematológicos, hepáticos, ácido úrico).

*Poco frecuentes:* hiperemia ocular e irritación de la laringe.

#### Pacientes incluidos en estudios sobre el asma alérgica

La experiencia sobre seguridad en pacientes con asma alérgica se basa en ensayos clínicos en los que participaron 589 pacientes de entre 6 y 50 años con antecedentes de asma alérgica inducida por ácaros del

polvo doméstico controlada con tratamientos para el asma según los pasos 2, 3 o 4 de la guía para el manejo y la prevención del asma de la GINA, con o sin rinitis perenne y que recibieron dosis de Actair de hasta 2.000 IR. En general, el perfil de seguridad de Actair en pacientes con asma alérgica inducida por ácaros del polvo doméstico fue similar al de los pacientes con rinitis alérgica inducida por este mismo alérgeno.

Además de las reacciones enumeradas en el resumen tabulado, se notificaron las reacciones siguientes con Actair 300 IR:

*Frecuentes:* parestesia intranasal.

#### Poscomercialización

Durante el seguimiento poscomercialización se han notificado casos de reacciones alérgicas generalizadas, incluidas reacciones anafilácticas graves, que se consideran un efecto de grupo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

Se administraron dosis de hasta 1.000 IR a los pacientes durante un máximo de 28 días y se notificó una sobredosis de al menos 600 IR hasta un máximo de 324 días. En estos pacientes no surgieron riesgos inesperados para la seguridad. Se han investigado dosis de hasta 2.000 IR en pacientes asmáticos sin nuevos motivos de preocupación en términos de seguridad.

En caso de sobredosis, se debe aplicar un tratamiento sintomático de las reacciones adversas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: extractos alergénicos, ácaros del polvo doméstico; código ATC: V01AA03

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Actair es un producto alergénico para inmunoterapia. La inmunoterapia con alérgenos consiste en la administración repetida de alérgenos a personas alérgicas con el objetivo de inducir una modificación perdurable de la respuesta inmunitaria al alérgeno durante la posterior exposición al alérgeno natural.

La inmunoterapia con alérgenos ejerce sus efectos farmacodinámicos sobre el sistema inmunitario, aunque no se conoce del todo el mecanismo de acción exacto subyacente a la eficacia clínica. En varios estudios se ha demostrado que la respuesta inmunitaria a la inmunoterapia con alérgenos se caracteriza por una inducción de IgG<sub>4</sub> específicas del alérgeno que compiten con las IgE por la unión a los alérgenos, de manera que se reduce la activación de células inmunitarias. Se ha demostrado que el tratamiento con Actair induce una respuesta de anticuerpos generalizada frente a los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico, con un aumento temprano y transitorio de las IgE específicas seguido de una disminución gradual y un aumento de las IgG<sub>4</sub> específicas.

#### Eficacia clínica y seguridad

La actividad de Actair se basa en abordar la causa de la enfermedad alérgica respiratoria por ácaros del polvo doméstico y se ha demostrado un efecto clínico durante el tratamiento. La protección subyacente que proporciona Actair se traduce en una mejora del control de la enfermedad y una mejora de la calidad de vida gracias a una reducción de la intensidad de los síntomas y a la reducción de la necesidad de medicación para el alivio de los síntomas (antihistamínicos orales o corticoesteroides intranasales).

Puesto que no se dispone de datos más allá de 12 meses de tratamiento, no se han establecido la eficacia a largo plazo ni el efecto modificador de la enfermedad.

La eficacia de Actair se ha demostrado en dos estudios aleatorizados, controlados con placebo y con doble ciego en condiciones naturales. En ambos ensayos se aleatorizaron 2.116 pacientes con rinitis alérgica por ácaros del polvo doméstico.

#### Estudio SL75.14

En un ensayo internacional de fase III, aleatorizado, controlado con placebo y con doble ciego de aproximadamente 12 meses de tratamiento con placebo o comprimido sublingual de 300 IR de ácaros del polvo doméstico se incluyeron adolescentes ( $\geq 12$  años) y adultos con diagnóstico de rinitis alérgica inducida por ácaros del polvo doméstico moderada o grave.

Se aleatorizó a un total de 1.607 participantes. Aproximadamente un 38 % de los pacientes tenían asma leve controlada concomitante en la inclusión y un 46 % estaban polisensibilizados.

El criterio de valoración principal fue el promedio de la puntuación combinada total durante 4 semanas al final del periodo de tratamiento.

SL75.14	Actair 300 IR	Placebo	Diferencia absoluta respecto al placebo	Diferencia relativa* respecto al placebo	Valor de <i>p</i> **
	Media de MC	Media de MC			
<b>Criterio de valoración principal (GAC modificado)</b>	<b>N = 586</b>	<b>N = 676</b>			
Puntuación combinada total <sup>1</sup> (Intervalo: 0-15)	3,62	4,35	-0,74	-16,9 %	< 0,0001
<b>Principales criterios de valoración secundarios</b>					
<b>GAC modificado</b>	<b>N = 586</b>	<b>N = 676</b>			
Puntuación combinada de síntomas y medicación <sup>2</sup> (Intervalo: 0-6)	1,19	1,45	-0,26	-18,0 %	< 0,0001
Puntuación total de síntomas de rinitis <sup>3</sup> (Intervalo: 0-12)	3,16	3,79	-0,64	-16,8 %	< 0,0001
Puntuación total de síntomas de rinoconjuntivitis <sup>4</sup> (Intervalo: 0-18)	4,22	5,04	-0,81	-16,1 %	0,0002
Puntuación de medicación de rescate (Intervalo: 0-3)	0,21	0,30	-0,09	-29,7 %	0,0004
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>5</sup>	<b>Media/mediana</b> 31,82/4,35	<b>Media/mediana</b> 25,44/0,00	-	-	0,0082
<b>GAC</b>	<b>N = 711</b>	<b>N = 765</b>			
	<b>n</b> <b>Media de MC</b>	<b>n</b> <b>Media de MC</b>			
Cuestionario de calidad de vida en la rinoconjuntivitis Puntuación global <sup>6</sup>	625      1,42	678      1,62	-0,19	-12,0 %	0,0004

(Intervalo: 0-6)					
Evaluación global de la eficacia del tratamiento por parte del paciente <sup>7</sup>	Número de pacientes que notifican mejoría de los síntomas (%)				
	529 (80,8 %)	522 (72,4 %)	-	-	0,0003

GAC: grupo de análisis completo; media de MC: media de mínimos cuadrados; GAC modificado: pacientes del GAC para los que se evaluó la variable en cuestión durante el periodo de evaluación principal; N: número de pacientes en cada grupo de tratamiento; n: número de pacientes con datos disponibles para el análisis.

\*Diferencia relativa: diferencia absoluta respecto al placebo.

\*\*Valor de  $p$  ANCOVA en valores absolutos para todas las puntuaciones; prueba de Wilcoxon para datos emparejados para PSCD<sub>2-0</sub>; y prueba de la  $\chi^2$  para la evaluación global de la eficacia del tratamiento.

<sup>1</sup>La puntuación combinada total (TCS, *Total Combined Score*) es la suma de la puntuación de los síntomas (la suma de las puntuaciones de estornudos, rinorrea, picor nasal y congestión nasal) y la puntuación de la medicación de rescate.

<sup>2</sup>La puntuación combinada de síntomas y medicación equilibra de la misma manera la puntuación de los síntomas y la puntuación de la medicación de rescate.

<sup>3</sup>La puntuación total de síntomas de rinitis es la suma de las puntuaciones de los cuatro síntomas de rinitis.

<sup>4</sup>La puntuación total de síntomas de rinoconjuntivitis es la suma de las puntuaciones de los seis síntomas individuales de rinoconjuntivitis.

<sup>5</sup>La proporción de días con síntomas controlados (PSCD, *Proportion of Symptom Controlled Days*)<sub>2-0</sub>: es el porcentaje de días con una puntuación no superior a 2 y sin medicación de rescate.

<sup>6</sup>El Cuestionario de calidad de vida de la rinoconjuntivitis, que comprende 7 dominios, se evaluó al final del periodo de tratamiento.

<sup>7</sup>La Evaluación global de la eficacia del tratamiento por parte del paciente se evaluó al final del periodo de tratamiento en una escala de Likert de 15 puntos.

La diferencia de -0,26 en el criterio de valoración secundario predefinido ACSMS (*Average Combined Symptom and Medication Score*) (0-6) (puntuación equilibrada publicada por la Sociedad Europea EAACI (Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica)) demuestra un efecto del comprimido de ácaros del polvo doméstico en comparación con el placebo de una clase de gravedad en un síntoma durante todo el año, en el conjunto de población del GAC modificado.

Además, se ha demostrado un efecto muy similar en un análisis post-hoc utilizando una puntuación ATCRS (*Average Total Combined Rhinitis Score*) (0-24) equilibrada (media MC: -1,07 [-1,35; -0,79] en el conjunto de población del GAC modificado).

#### Estudio VO57.07

En un ensayo de fase II/III, controlado con placebo y con doble ciego, se aleatorizaron adultos con diagnóstico de rinitis alérgica asociada a los ácaros del polvo doméstico para recibir comprimidos sublinguales de 500 IR de ácaros del polvo doméstico, comprimidos de 300 IR o placebo administrados una vez al día durante 1 año y, a continuación, se sometieron a seguimiento durante el año siguiente. Se aleatorizaron 509 participantes y 427 continuaron durante el año sin inmunoterapia. Aproximadamente un 30 % de los pacientes tenían asma en el momento basal y un 52 % estaban polisensibilizados.

El criterio de valoración principal fue el promedio de la puntuación ajustada de los síntomas durante los últimos 3 meses del primer año.

VO57.07	Actair 300 IR	Placebo	Diferencia absoluta respecto al placebo	Diferencia relativa* respecto al placebo	Valor de $p^{**}$
	Media de MC	Media de MC			
<b>Criterio de valoración principal (GAC<sub>A1</sub>)</b>	N = 141	N = 153			
Puntuación ajustada de los síntomas <sup>1</sup> (Intervalo: 0-12)	3,18	3,87	-0,69	-17,9 %	0,0150
<b>Principales criterios de valoración secundarios</b>					

<b>GAC<sub>A1</sub> modificado</b>	<b>N = 141</b>		<b>N = 153</b>				
Puntuación total de síntomas de rinitis <sup>2</sup> (Intervalo: 0-12)	2,71		3,33		-0,62	-18,5 %	0,0067
Puntuación de medicación de rescate (Intervalo: 0-3)	0,33		0,32		0,01	1,8 %	0,9241
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>3</sup>	<b>Media/mediana</b> 51,49/57,78		<b>Media/mediana</b> 41,83/38,04		-	-	0,0140
<b>GAC<sub>A1</sub></b>	<b>N = 153</b>		<b>N = 163</b>				
	<b>n</b>	<b>Media de MC</b>	<b>n</b>	<b>Media de MC</b>			
Cuestionario de calidad de vida en la rinoconjuntivitis Puntuación global <sup>4</sup> (Intervalo: 0-6)	135	1,05	144	1,37	-0,31	-23,0 %	0,0040
Evaluación global de la eficacia del tratamiento por parte del paciente <sup>5</sup>	Número de pacientes que notifican mejoría de los síntomas (%)  120 (80,5 %)		96 (59,6 %)		-	-	0,0001

GAC<sub>A1</sub>: grupo de análisis completo en el año 1; media de MC: media de mínimos cuadrados; GAC<sub>A1</sub> modificado: pacientes del GAC<sub>A1</sub> para los que se evaluó la variable en cuestión durante el periodo de evaluación principal del primer año; N: número de pacientes en cada grupo de tratamiento; n: número de pacientes con datos disponibles para el análisis.

\*Diferencia relativa: diferencia absoluta respecto al placebo.

\*\*Valor de *p* ANCOVA en valores absolutos para todas las puntuaciones; prueba de Wilcoxon para datos emparejados para PSCD<sub>2-0</sub>; y prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para la evaluación global de la eficacia del tratamiento.

<sup>1</sup>La puntuación ajustada de los síntomas ajusta la puntuación de los síntomas (la suma de las puntuaciones de estornudos, rinorrea, prurito nasal y congestión nasal) para el uso de medicación de rescate (es decir, antihistamínicos y corticosteroides).

<sup>2</sup>La puntuación total de síntomas de rinitis es la suma de las puntuaciones de los cuatro síntomas de rinitis.

<sup>3</sup>La proporción de días con síntomas controlados (PSCD, *Proportion of Symptom Controlled Days*)<sub>2-0</sub>: es el porcentaje de días con una puntuación no superior a 2 y sin medicación de rescate.

<sup>4</sup>El Cuestionario de calidad de vida de la rinoconjuntivitis, que comprende 7 dominios, se evaluó al final del periodo de tratamiento.

<sup>5</sup>La Evaluación global de la eficacia del tratamiento por parte del paciente se evaluó al final del periodo de tratamiento en una escala de Likert de 5 puntos.

Tras un año de tratamiento en adultos, el efecto de Actair se mantuvo un año después del final del tratamiento.

### Población pediátrica

En los estudios SL75.14, 1207D1731 y 1501D1732 se incluyeron 341, 181 y 156 adolescentes de entre 12 y 17 años, respectivamente. De estos, en 312 (300 IR: 155; placebo: 157) adolescentes del estudio SL75.14, 171 (500 IR: 55; 300 IR: 57; placebo: 59) del estudio 1207D1731 y 154 (300 IR: 75; placebo: 79) del estudio 1501D1732 se pudo evaluar la eficacia. Aunque estos estudios no tenían la potencia suficiente para demostrar la eficacia en los subgrupos de edad, se observó un efecto terapéutico homogéneo en los adolescentes a favor de la dosis de 300 IR del mismo modo que en la población global, con una diferencia relativa respecto al placebo en la puntuación combinada total del -15,5 % en el estudio SL75.14, y una diferencia relativa respecto al placebo en la puntuación ajustada de los síntomas del -26,9 % en el estudio 1207D1731 y del -13,6 % en el estudio 1501D1732.

En otro estudio pediátrico controlado con placebo y con doble ciego (VO64.08), 471 niños y adolescentes (5-17 años) recibieron Actair en una dosis de hasta 300 IR (n = 241) o placebo (n = 230). No se observó un efecto significativo del tratamiento con Actair en comparación con el placebo. Los pacientes de ambos

grupos notificaron pocos síntomas durante y después del tratamiento y el estudio se terminó antes de lo previsto por intrascendente, según la recomendación del comité de vigilancia de datos y seguridad.

La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido una exención de la obligación de presentar los resultados de estudios con Actair en niños menores de 5 años en la rinitis alérgica por ácaros del polvo doméstico.

Se llevó a cabo el estudio clínico VO64.08 en niños y adolescentes (5-12 años) planificado en el programa de desarrollo pediátrico. La Agencia Europea de Medicamentos ha confirmado la conformidad del plan de desarrollo pediátrico.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

El efecto farmacológico de los principios activos del comprimido de ácaros del polvo doméstico no está relacionado con los niveles del alérgeno en sangre. Los alérgenos son moléculas grandes que apenas atraviesan las membranas biológicas mediante difusión pasiva, por lo que se considera que el grado de absorción sistémica de los extractos de ácaros del polvo doméstico es muy bajo o insignificante. Por ello, no se han llevado a cabo estudios de la farmacocinética en animales ni en humanos para investigar el perfil farmacocinético de Actair.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial en humanos en base a los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y tolerancia local. No se dispone de datos suficientes para sacar conclusiones sobre la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Manitol (E-421)  
Lactosa monohidrato

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de poliamida orientada (OPA)/aluminio/PVC con lámina de aluminio, en una caja de cartón.

Tamaños de envases: 3 y 15 comprimidos sublinguales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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**

Stallergenes  
Rue Alexis de Tocqueville, 6  
92160 Antony  
Francia

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Noviembre 2021

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

01/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>