

# 阿克立舌下錠 12 SQ-HDM

Acarizax 12 SQ-HDM Oral Lyophilisate

本藥須由醫師處方使用

衛部菌疫輸字第 001074 號

## 2. 性質與定量組成

每一粒舌下錠中含有 12 SQ-HDM\*的標準化過敏原萃取液，此萃取液乃由歐洲室塵蟎與美洲室塵蟎提煉而得。

完整賦形劑列表請參見第 6.1 節。

\*[SQ-HDM 是阿克立舌下錠的劑量單位。SQ 是一種制定生物效價、主要過敏原含量以及過敏原萃取液的標準化方法。HDM 則是室塵蟎的英文縮寫。]

## 3. 劑型

凍晶口服錠

白色至灰白色、經過冷凍乾燥，表面有凹刻圖形的凍晶口服錠

## 4. 臨床特性

### 4.1 適應症

治療成人(18-65 歲)塵蟎引起之過敏性鼻炎

說明：

阿克立舌下錠適用於依據臨床病史與塵蟎過敏試驗(皮膚點刺試驗及/或特異性 IgE 試驗) 確診為室塵蟎引起之過敏性鼻炎，且經症狀緩解藥物治療後仍具有中度至嚴重程度過敏的 18 至 65 歲病人(參見第 4.2 節)。

### 4.2 劑量與給藥方式

#### 劑量

成年病人建議劑量為每日一錠 (12 SQ-HDM)。

臨床效果應該在開始給藥後大約 8 到 14 週會出現。國際治療準則提及經過 3 年的過敏免疫療法可以達到疾病改善作用。目前有成年病人以阿克立舌下錠治療 18 個月的療效資料，沒有治療 3 年的資料(參見第 5.1 節)。通常以阿克立舌下錠治療 1 年後若未改善，請勿再繼續給予阿克立舌下錠治療。

#### 兒科病人

目前阿克立舌下錠不得使用於 18 歲以下的兒科病人。

#### 老年族群

尚未有大於 65 歲的老年病人使用阿克立舌下錠 免疫療法的臨床經驗。目前阿克立舌下錠不得使用於 65 歲以上的老年病人(請參見第 5.1 節)。

#### 給藥方式

阿克立舌下錠應由具治療過敏疾病經驗的醫師開立處方。建議第一次口服劑量應在醫療院所內服用，病人服用後留院觀察至少半小時，若有任何立即發生的不良反應，可以馬上處理。

阿克立舌下錠是一種凍晶口服錠。一旦打開阿克立舌下錠包裝泡殼，應立即用乾手指將口服錠放入舌下使其崩解。大約 1 分鐘後才可以吞下。接下來 5 分鐘內不可以吃東西或喝飲料。

進行阿克立舌下錠療法時，因故中斷治療，若中斷治療天數為 7 天內，病人可自行恢復療程；若中斷治療超過 7 天，應就醫，由醫師重新開立處方。

### 4.3 禁忌症

對本品賦形劑成分(Gelatine、Mannitol、Sodium hydroxide)過敏者。

開始進行治療時，第一秒吐氣容積(FEV<sub>1</sub>)小於預期值 70%之病人(在接受適當的藥物治療後)。

最近 3 個月內出現氣喘惡化之患者。

具有急性呼吸道感染之氣喘患者，應等感染治癒後才開始進行阿克立舌下錠療法。具有活動性或控制不好的自體免疫疾病、免疫缺陷、免疫缺乏、免疫抑制或與現有疾病相關之惡性腫瘤的患者。

具有急性嚴重口腔內發炎或口腔內有傷口的病人(請參見第 4.4 節)。

### 4.4 警語與注意事項

#### 氣喘

已知氣喘是嚴重全身性過敏反應的危險因子。

開始使用本品治療過敏性鼻炎前，須確認病人是否有氣喘病史。當病人同時有氣喘病史時，必須告知病患，當氣喘突然間惡化時，應立即就醫。若病人同時有嚴重、不穩定或難控制的氣喘時，不建議使用本品。

#### 嚴重全身性過敏反應

當出現嚴重全身性過敏反應、嚴重氣喘惡化、血管性水腫、吞嚥困難、呼吸困難、聲音改變、低血壓或喉嚨腫脹感等情形時，應停止治療並立即就醫。一開始的全身性反應症狀包括潮紅、搔癢、發熱感、全身不適以及躁動/焦慮。

治療嚴重全身性過敏反應的藥物之一為腎上腺素。下列藥物會增強腎上腺素的效果: 三環抗鬱劑、單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)及/或 COMT 抑制劑，此種增強作用可能致死。乙型阻斷劑可能降低腎上腺素的效果。

心臟病患發生全身性過敏反應的風險較高。阿克立舌下錠用於心臟病患的臨床經驗有限。開始進行過敏免疫療法前，應注意病患是否有心臟病。

對於先前使用過室塵蟎過敏治療皮下注射劑發生全身性過敏反應的病人，開始使用阿克立舌下錠時應特別小心，醫師手邊應有可處理潛在不良反應的設備。這是根據相關類似的草花粉免疫製劑舌下錠的上市後通報資料，該資料顯示曾使用皮下注射草花粉免疫製劑出現全身性過敏反應者，使用舌下錠發生嚴重過敏反應具有較高的風險。

#### 口腔發炎

有嚴重口腔發炎(例如：口腔扁平苔癬、口腔潰瘍或鵝口瘡)、口腔傷口或剛動完口腔手術如拔牙或掉牙等情形時，應延後開始阿克立舌下錠的治療，若為已經在使用阿克立舌下錠的病患，則應暫停用藥，直到口腔傷口痊癒。

#### 局部過敏反應

以阿克立舌下錠治療期間，病人暴露在會引發過敏症狀的過敏原下，因此，治療期間預期會出現局部過敏反應。

局部過敏反應通常是輕微至中度反應，也有可能出現較嚴重的口咽過敏反應。若病人因為治療出現明顯的局部不良反應，應考慮給予抗過敏藥物(如抗組織胺)。

#### 嗜伊紅性食道炎(eosinophilic esophagitis)

曾有因使用阿克立舌下錠而出現嗜伊紅性食道炎的個別通報病例。告知病人若具有嚴重或持續性胃食道症狀，例如：吞嚥困難或消化不良等，應就醫。

#### 緩解中的自體免疫疾病

對於自體免疫疾病處於緩解期的病人使用過敏免疫療法的資料很少。因此，對於這類病人開立阿克立舌下錠處方應特別小心。

#### 食物過敏

阿克立舌下錠可能含有少量魚蛋白質。依現有資料，對於魚類過敏的病人，使用阿克立舌下錠發生過敏反應的風險並未增加。

#### 4.5 其他藥物交互作用以及其他類型的交互作用

未曾在人體進行藥物交互作用試驗，也未有從任何來源證明具有潛在的藥物交互作用。併用其他症狀性抗過敏藥物可能增加病人對免疫療法的耐受程度，在停用此類藥物時，應考慮到這一點。

#### 4.6 生育力、懷孕與授乳

##### 懷孕

目前尚未有懷孕婦女使用阿克立舌下錠的臨床資料。動物實驗中，使用阿克立舌下錠尚未發現有增加胎兒危害的風險。懷孕期間不應使用阿克立舌下錠。若在阿克立舌下錠治療期間懷孕，可經由評估病患身體狀況(包含肺功能)以及病人先前使用阿克立舌下錠的反應情況，而決定繼續用藥。建議有氣喘病史的病人，應於懷孕期間密切監測。

##### 授乳

目前尚未有在阿克立舌下錠治療期間授乳的臨床資料。預期授乳嬰兒可不受阿克立舌下錠的影響。

##### 生育力

目前尚未有阿克立舌下錠影響生育力的臨床資料。在一項小鼠重複劑量毒性試驗中並未觀察到阿克立舌下錠影響公鼠或母鼠生殖器官的反應。

#### 4.7 對開車或操作機具能力的影響

阿克立舌下錠治療期間，對於開車或操作機具的能力不具影響或影響極小。

#### 4.8 不良反應

##### 安全性資料總覽

在病人開始服用阿克立舌下錠前幾天，應會出現輕微至中度的局部過敏反應，繼續治療一段時間後(1-3 個月)，這些反應會消失(參見第 4.4 節)。這些過敏反應大部分發生在每天剛服用阿克立舌下錠後的 5 分鐘內，之後的幾分鐘到幾小時內反應逐漸減輕。有時可能發生較嚴重的口咽部過敏反應(參見第 4.4 節)。

曾有嚴重急性氣喘症狀惡化的個別案例通報。

對於已知具有危險因子的病人不可給予阿克立舌下錠治療(參見第 4.3 節)。

##### 不良反應列表

下列不良反應列表是收集多個為安慰劑對照的阿克立舌下錠臨床試驗以及主動通報所得到的資料。這些臨床試驗的受試者為患有室塵蟎性過敏性鼻炎及/或過敏性氣喘的成年病人。

不良反應發生頻率依據 MedDRA 常規頻率，分成下列類別: 很常見(≥1/10)、常見(≥1/100 到 <1/10)、不常見(≥1/1,000 到 <1/100)、罕見(≥1/10,000 到 <1/1,000)、很罕見(<1/10,000)。

器官系統類別	頻率	不良反應
感染與寄生蟲感染	很常見	鼻咽炎
	常見	支氣管炎、咽炎、鼻炎、鼻竇炎
	不常見	喉炎
免疫系統異常	不常見	無防禦性過敏反應(anaphylactic reaction)
神經系統異常	常見	味覺障礙
	不常見	頭暈、感覺異常
眼睛視力方面異常	常見	眼睛癢
	不常見	過敏性結膜炎
耳朵與內耳方面異常	很常見	耳朵癢
	不常見	耳朵不適
心臟方面異常	不常見	心悸
呼吸道、胸部與縱膈異常	很常見	喉嚨有異物感(throat irritation)
	常見	氣喘、發聲困難(dysphonia)、呼吸困難、口咽疼痛、咽水腫
	不常見	鼻塞、鼻子不適、鼻水腫、咽喉發紅、流鼻涕、打噴嚏、喉嚨很緊、扁桃腺腫大
	罕見	喉部水腫、鼻子不通、氣管水腫
胃腸消化系統異常	很常見	嘴唇水腫、嘴部水腫、口腔癢
	常見	腹部疼痛、腹瀉、消化不良、吞嚥困難、胃食道逆流、舌痛、舌炎、嘴唇癢、口腔潰瘍、口腔痛、舌癢、噁心、口腔不適、口腔黏膜紅斑、口腔感覺異常、口腔炎、舌頭水腫、嘔吐
	不常見	嘴巴乾、舌頭痛、舌頭潰瘍、食道發炎、口腔黏膜起泡、唾液腺腫大、唾液分泌過多
皮膚與皮下組織異常	常見	皮膚搔癢、蕁麻疹
	不常見	紅斑
	罕見	血管性水腫
一般性異常與給藥部位問題	常見	胸部不適、疲累
	不常見	全身無力、異物感

##### 個別不良反應描述

若病人使用本品引起明顯的不良反應，應考慮給予抗過敏藥物。

類似的草花粉過敏舌下錠製劑曾有全身性過敏反應的病例，一般認為這是一種同類效應，因此，第一次服用此口服錠時須有醫療專業人員在場監督，是很重要的(參見第 4.2 節)。在某些情況下，全身性嚴重過敏反應發生於初劑量後之後續給藥時。

若出現下列狀況，應立即就醫: 氣喘症狀急速惡化、嚴重全身性過敏反應、血管性水腫、吞嚥困難、呼吸困難、聲音改變、低血壓或喉嚨腫脹感。曾有服用阿克立舌下錠後，發生短暫呼吸窘迫後出現高血壓危象的通報病例，在這種情況下，除非有醫師建議，否則應永久停藥(參見第 4.4 節)。

曾有出現嗜伊紅性食道炎的個別通報病例(參見第 4.4 節)。

##### 疑似不良反應通報

藥品核准上市後，通報疑似不良反應很重要，才能持續監測該藥品的效益/風險平衡。醫療專業人員應通報任何疑似不良反應。

#### 4.9 過量中毒

在一項第一期臨床試驗中，室塵蟎過敏的成年病患暴露劑量最高達 32 SQ-HDM。若服用劑量超過每日推薦劑量，發生不良反應的風險增加，包括全身性過敏反應或嚴重的局部過敏反應。出現血管性水腫、吞嚥困難、呼吸困難、聲音改變或喉嚨腫脹感等嚴重反應時，應立即就醫。這些不良反應應以適當的症狀性治療藥物處理。

## 5 藥理學性質

### 5.1 藥效學性質

藥理分類: 過敏原萃取液, 室塵蟎

ATC 碼: V01AA03

#### 作用機轉

ACARIZAX 是一種過敏免疫療法。以過敏原製劑所進行的過敏免疫療法為重覆給予過敏病人過敏原, 以改變病人對過敏原的免疫反應。

過敏免疫療法是以作用於免疫系統來說明其藥效學特性, 不過目前對於臨床作用之完整確切作用機轉仍未全面了解。給予阿克立舌下錠已證實可增加對室塵蟎具專一性的 IgG<sub>4</sub> 並且誘發與 IgE 競爭室塵蟎過敏原結合的全身性抗體反應, 此反應可於治療 4 週後觀察到。

阿克立舌下錠可解決經室塵蟎造成的呼吸過敏疾病, 以此藥治療後已證實對上下呼吸道皆有臨床效果。阿克立舌下錠提供的潛在保護作用, 經由症狀緩解、減少其他藥品需求以及減輕症狀惡化風險等作用來控制疾病並改善生活品質。

#### 成年病人的臨床效果

有兩項雙盲、隨機分派、安慰劑對照的臨床試驗, 研究阿克立舌下錠對於室塵蟎引發呼吸道過敏疾病的療效。三分之二的受試者為不只對室塵蟎過敏且對多種過敏原過敏。僅對室塵蟎過敏或是對室塵蟎加上其他過敏原過敏並不影響試驗結果。也有得到一項過敏原暴露室試驗結果及以較低劑量進行試驗的支持性證據。

#### 過敏性鼻炎

##### MERIT 試驗 (簡稱 MT-06)

• MERIT 試驗包括 992 位已用過鼻炎治療劑卻仍有中度至嚴重程度的室塵蟎過敏成年病患。將病患隨機分派為每日 12 SQ-HDM、6 SQ-HDM 或安慰劑三組, 治療為期 1 年。這些病人可以自行決定是否要進行標準化鼻炎藥物治療。試驗期間, 大約每 2 個月安排專科醫師評估病人狀況。

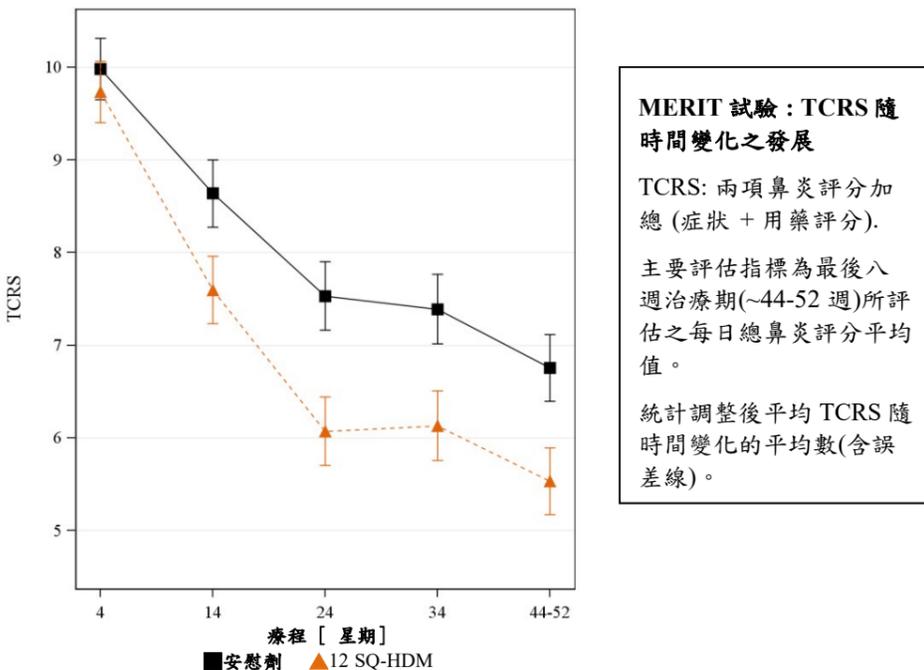
• 主要評估指標(primary endpoint)為最後八週治療期所評估之每日總鼻炎評分(英文簡稱 TCRS)平均值。

◦ TCRS 是鼻炎症狀評分與鼻炎用藥評分的加總。鼻炎症狀評分是將四種鼻炎症狀(流鼻水、鼻塞、鼻子癢、打噴嚏)各分成 0 到 3 分(無、輕微、中度、嚴重), 每日給予評分。總症狀評分從 0 到 12 分不等。鼻炎用藥評分是鼻用類固醇吸入劑(每吸 1 次給予評點 2 分, 每日最多吸入 4 次)與口服抗組織胺(每服用 1 錠給予評點 4 分, 每日最多 1 錠), 兩項相加後, 總用量評分從 0 到 12 分不等。因此, TCRS 評分範圍從 0 到 24 分不等。

• 重要次要評估指標包括鼻結膜炎評分與鼻結膜炎生活品質(英文簡稱 RQLQ)評分的加總。

• 同時亦進行鼻炎惡化天數的事後比較分析, 以便進一步說明試驗結果的臨床重要性。

◦ 鼻炎惡化的定義為受試者鼻炎當日症狀評分回到當初納入試驗時的嚴重程度: 鼻炎症狀評分 6 分以上, 或 5 分以上且有 1 個症狀被評為嚴重。



MERIT 結果	12 SQ-HDM	安慰劑	治療效果				
主要評估指標	人數	評分	人數	評分	絕對差 <sup>c</sup>	相對差 <sup>d</sup>	p-值
<b>兩項鼻炎評分加總</b>							
FAS-MI <sup>a</sup> (調整平均數)	318	5.71	338	6.81	1.09 [0.35;1.84]	-	0.004
FAS <sup>b</sup> (調整平均數)	284	5.53	298	6.76	1.22 [0.49;1.96]	18%	
FAS <sup>b</sup> (中位數)	284	5.88	298	7.54	1.66	22%	-
重要次要評估指標	人數	評分	人數	評分	絕對差 <sup>c</sup>	相對差 <sup>d</sup>	p-值
<b>鼻炎症狀評分</b>							
FAS <sup>b</sup> (調整平均數)	284	2.76	298	3.30	0.54 [0.18;0.89]	16%	
FAS <sup>b</sup> (中位數)	284	2.98	298	3.98	1.00	25%	-
<b>鼻炎用藥評分</b>							
FAS <sup>b</sup> (調整平均數)	284	2.22	298	2.83	0.60 [0.08;1.13]	21%	
FAS <sup>b</sup> (中位數)	284	2.83	298	4.00	1.17	29%	-
<b>鼻結膜炎評分加總</b>							
FAS <sup>b</sup> (調整平均數)	241	7.91	257	9.12	1.21 [0.13;2.28]	13%	0.029
FAS <sup>b</sup> (中位數)	241	8.38	257	10.05	1.67	20%	-
<b>鼻結膜炎生活品質問卷(RQLQ(S)) 評分</b>							
FAS <sup>b</sup> (調整平均數)	229	1.38	240	1.58	0.19 <sup>e</sup> [0.02;0.37]	12%	0.031
FAS <sup>b</sup> (中位數)	229	1.25	240	1.46	0.21	14%	-
事後比較試驗評估指標	人數	比例	人數	比例	勝算比 <sup>f</sup> [95% CL]		p-值
<b>有一天鼻炎惡化之可能性</b>							
FAS (估計值) <sup>b</sup>	284	5.33%	298	11.14%	0.45 [0.28;0.72]		
即使給予鼻炎用藥仍有一天鼻炎惡化之可能性							
FAS (估計值) <sup>b</sup>	284	3.43%	298	6.50%	0.51 [0.32;0.81]		

N: 治療組中所得資料可以分析之受試人數。CL: 信賴區間

a FAS-MI: 具多重差補值的全分析群體。此分析將在療效評估階段前停止試驗之受試者視為安慰劑組。主要分析(FAS-MI)中只有絕對差是事先規定的。

b FAS: 全分析群體。盡可能利用所有可得資料, 換言之, 在療效評估階段提供資料的受試者。

c 絕對差: 安慰劑評分減去 12 SQ-HDM 評分(95% 信賴區間)。

d 與安慰劑的相對差: 安慰劑減去 12 SQ-HDM 除以安慰劑。

e 12 SQ-HDM 與安慰劑差值主要有三項領域: 睡眠問題、實務問題與鼻子症狀。

f 鼻炎惡化之勝算比: 12 SQ-HDM 除以安慰劑

在日本執行的室塵蟎過敏性鼻炎臨床試驗(試驗編號 TO-203-3-2)

• 此為隨機分派、雙盲、安慰劑對照的 II/III 期臨床試驗, 共有 946 位室塵蟎過敏性鼻炎的青少年患者與成年患者(12 到 64 歲)參與試驗。患者被隨機分派為三組, 分別給予每日劑量 12 SQ-HDM、6 SQ-HDM 或安慰劑。

• 主要評估指標為最後八週治療期所評估之每日總鼻炎評分(TCRS)平均值。

◦ TCRS: 每日鼻炎症狀評分(依據四種鼻炎症狀: 流鼻水、鼻塞、打噴嚏與鼻子癢的嚴重程度評分)以及每日鼻炎用藥評分(依據兩種鼻炎用藥: 抗過敏藥物、鼻用類固醇的使用狀況評分)的加總。

• 結果顯示 12 SQ-HDM 組在最後八週治療期(給藥 44 週後再觀察 56 天)的 TCRS 調整後平均數比安慰劑組的 TCRS 調整後平均數顯著減少(具統計意義)。

TO-203-3-2 試驗結果	12 SQ-HDM 組	安慰劑組	療效			
主要評估指標	人數	評分	人數	評分	調整後平均數差 (95% CI) <sup>a</sup>	p-值 <sup>a</sup>
<b>最後八週治療期的 TCRS 評分</b>						
第 44 到 55 週的 TCRS 評分 (調整後平均數) <sup>a</sup>	281	4.14	285	5.14	-0.99 (-1.50; -0.48)	0.0001

a 線性混合效應模型(Linear mixed-effects model) 包含以第 44 到 55 週的 TCRS 評分平方根轉換後為結果變數, 兩治療組與基線時每日鼻炎症狀評分平方根轉換為固定效應, 而臨床試驗地點則為隨機效應(估計結果經過幕次轉換為原始尺度上)。

#### 支持性證據 - 過敏性鼻炎

一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第二期臨床試驗, 共有 124 位室塵蟎過敏性鼻炎患者參與試驗。此試驗採過敏原誘發設計, 在過敏原暴露室中, 受試者每接受一種過敏原誘發前, 都需要先待體內所有的治療過敏藥物濃度清除。試驗終了時, 經過 24 週 12 SQ-HDM、6 SQ-HDM 或安慰劑的治療, 各組平均鼻炎症狀評分分別為安慰劑組 7.45 [6.57;8.33]、12 SQ-HDM 組 3.83 [2.94;4.72]。相對應的絕對差為 3.62, 相對差為 49% (95% 信賴區間 [35%;60%])。12 SQ-HDM 組與安慰劑組在第 16 週時平均評分各為 4.82 與 6.90, 兩組相差 2.08, 相對差 30%, 95% CI [17%;42%]; 在第 8 週時平均評分各為 5.34 與 6.71, 兩組相差 1.37, 相對差 20%, 95% CI [7%;33%]。

#### 兒科病人

##### 過敏性鼻炎:

18 歲以下兒科病人不得使用阿克立舌下錠(參見第 4.2 節)。

##### 老年族群

65 歲以上老年病人不得使用阿克立舌下錠(參見第 4.2 節)。尚未有大於 65 歲的老年病人使用阿克立舌下錠免疫療法的臨床經驗。

##### 長期治療

國際治療準則提及經過 3 年的過敏免疫療法可以達到疾病改善作用。目前有成年病人以阿克立舌下錠治療 18 個月的療效資料, 此外, 尚未有其他長期療效資料。

#### 5.2 藥物動力學性質

目前無阿克立舌下錠藥物動力學特性以及代謝等相關臨床研究。過敏免疫療法的作用來自免疫機轉, 相關藥物動力學資料很少。

過敏原萃取液的活性成分主要由蛋白質組成。研究顯示經由舌下給藥的過敏免疫製劑, 其內含過敏原在口腔黏膜中並不會有被動吸收情形。有證據顯示口腔黏膜的樹突細胞, 特別是郎格漢細胞(Langerhans cells)吸取了免疫製劑中的過敏原, 未經由前述途徑吸收的過敏原預期應是在腸胃道內被水解成胺基酸與小分子肽, 並無證據顯示阿克立舌下錠經舌下給藥後會有許多過敏原被吸收進入血管系統。

#### 5.3 臨床前安全資料

以小鼠所進行的一般毒性試驗以及生殖毒性試驗顯示本藥品對人類無特別危害。

##### 6.1 賦形劑

Gelatine(魚來源)、Mannitol、Sodium hydroxide(調整 pH 值之用)

##### 6.2 不相容性

未提供

##### 6.3 有效期限

請依外盒所示。

##### 6.4 儲存時注意事項

不超過 30°C, 並置於小孩不及之處。

##### 6.5 包裝規格與材質

外盒包材為鋁/鋁箔殼片。每片含 10 粒舌下錠。

包裝規格: 2-1000 錠鋁箔盒裝。

有些包裝規格未上市

版本: 2018 年 6 月 (2017 年 3 月德國 SmPC+2018 年 3 月 TFDA 混合版)

製造及分裝廠: Catalent UK Swindon Zydis Ltd.

廠址: Frankland Road Blagrove, Swindon Wiltshire, SN5 8RU, UK

包裝廠: ALK-Abelló S.A.

廠址: Miguel Fleta 19, E-28037 Madrid, Spain

藥商: 美商亞培股份有限公司台灣分公司

地址: 臺北市中山區民生東路三段 49 號 5 樓、6 樓及 51 號 6 樓

電話: (02) 2505-0828