

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ACARIZAX 12 SQ-HDM tabletti, kylmäkuivattu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Huonepölypunkeista *Dermatophagoides pteronyssinus* ja *Dermatophagoides farinae* standardisoitu allergeeniute, 12 SQ-HDM* yhtä kylmäkuivattua tablettia kohden

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

* [SQ-HDM on Acarizax-valmisteen annosyksikkö. SQ on vakiointimenetelmä, joka perustuu valmisteen biologisen vaikutuksen, pääallergeenin määrän ja allergeeniutteen kompleksisuuden määrittämiseen. HDM on huonepölypunkkeja (house dust mite) tarkoittava lyhenne.]

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä kylmäkuivattu tabletti, jossa on kaiverrus.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Acarizax on tarkoitettu aikuisille (18–65-vuotiaat) potilaille, joilla on todettu esitietojen ja huonepölypunkeille herkistämisen yhteydessä (ihopistokokeessa ja/tai erityisessä IgE-testissä) saadun positiivisen tuloksen perusteella ainakin yksi seuraavista tiloista:

- sitkeä kohtalainen tai vaikea huonepölypunkkien aiheuttama allerginen nuha, joka jatkuu oireita lievittävästä lääkityksestä huolimatta
- huonepölypunkeista johtuva allerginen astma, jota ei ole saatu hyvään hoitotasapainoon inhaloitavilla kortikosteroideilla ja johon liittyy lievä, kohtalainen tai vaikea huonepölypunkeista johtuva allerginen nuha. Potilaiden astman status on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Acarizax on tarkoitettu nuorille (12–17-vuotiaat), joilla on todettu esitietojen ja huonepölypunkeille herkistämisen yhteydessä (ihopistokokeessa ja/tai spesifisessä IgE-testissä) saadun positiivisen tuloksen perusteella sitkeä kohtalainen tai vaikea huonepölypunkkien aiheuttama allerginen nuha, joka jatkuu oireita lievittävästä lääkityksestä huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos aikuisille ja nuorille (12–17-vuotiaat) on yksi kylmäkuivattu tabletti (12 SQ-HDM) päivittäin.

Kliinisen vaikutuksen odotetaan alkavan 8–14 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Kansainvälisten hoitosuosittelusten mukaan allergian siedätyshoitoon tarvitaan 3 vuoden hoitajakso, jotta sairaudessa saavutettaisiin muutosta. Tehoa mittaavia tuloksia on saatavana 18 kuukauden Acarizax-hoidosta aikuisilla: kolmen vuoden hoidosta ei ole tuloksia (ks. kohta 5.1). Jos ensimmäisen Acarizax-hoitovuoden aikana ei havaita lainkaan paranemista, hoitoa ei ole aihetta jatkaa.

Pediatriset potilaat

Allerginen nuha: Annostus on sama aikuisille ja nuorille (12–17-vuotiaat). Acarizax-valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 12-vuotiaiden lasten allergisen nuhan hoidossa. Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaiden lasten allergisen nuhan hoitoon. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdassa 5.1.

Allerginen astma: Acarizax-valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 18-vuotiaiden lasten allergisen astman hoidossa. Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten allergisen astman hoitoon.

Iäkkäät potilaat

Acarizax-valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta yli 65-vuotiailla siedätyshoidossa. Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu yli 65-vuotiaiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Acarizax-hoidon saa aloittaa allergisten sairauksien hoitoon perehtynyt lääkäri.

Ensimmäinen kylmäkuivattu tabletti on otettava lääkärin vastaanotolla, ja potilasta on tarkkailtava vähintään puolen tunnin ajan. Tällöin on mahdollisuus keskusteluun ja mahdollisten välittömien haittavaikutusten hoitamiseen.

Acarizax on kylmäkuivattu tabletti. Kylmäkuivattu tabletti otetaan ulos läpipainopakkauksesta kuivin sormin heti läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen. Tabletti asetetaan kielen alle, missä se sulaa. Nielemistä pitää välttää noin yhden minuutin ajan. Ruuan ja juoman nauttiminen on kielletty seuraavien 5 minuutin ajan.

Jos Acarizax-hoito keskeytyy enintään 7 vuorokauden ajaksi, potilas voi jatkaa hoitoa omalla päätöksellään. Jos hoito keskeytyy yli 7 vuorokauden ajaksi, on suositeltavaa ottaa yhteyttä lääkäriin ennen hoidon jatkamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys apuaineille (täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1).

Potilaat, joilla FEV_1 on < 70 % viitearvosta (riittävän farmakologisen hoidon jälkeen) hoidon alussa.

Potilaat, joilla on ilmennyt vaikea astman pahenemisvaihe kolmen viime kuukauden aikana.

Akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla astmapotilailla Acarizax-hoidon aloittamista on siirrettävä, kunnes infektio on ohi.

Potilaat, joilla on kliinisesti relevantti aktiivinen tai huonossa hoitotasapainossa oleva autoimmuunisairaus, immuunijärjestelmän puutteita, immuunivajavuuksia, immunosuppressiota tai pahanlaatuisia neoplastisia sairauksia.

Potilaat, joilla on akuutti vaikea suun tulehdus tai suun haavaumia (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Astma on tunnettu vaikeiden systeemisten allergisten haittavaikutusten riskitekijä.

Potilaita on neuvottava, että Acarizax ei ole tarkoitettu astman akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon. Jos astma pahenee äkillisesti, on käytettävä lyhytvaikutteista bronkodilaattoria. Jos potilaan mielestä hoito lyhytvaikutteisella bronkodilaattorilla ei tehoa tai jos sitä on inhaloitava tavallista enemmän, hänen on hakeuduttava lääkärin hoitoon.

Potilaille on kerrottava, että heidän on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos astma pahenee äkillisesti.

Acarizax-valmistetta pitää aluksi käyttää lisähoitona eikä sillä pidä korvata jo käytössä olevaa astmahoitoa. Astman ylläpito-hoidon äkillinen keskeyttäminen Acarizax-hoidon aloittamisen jälkeen ei ole suositeltavaa. Astman ylläpito-hoidon vähentäminen on tehtävä asteittain lääkärin valvonnassa astman hoitosuositusten mukaisesti.

Voimakas systeeminen allerginen reaktio

Hoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos esiintyy voimakkaita systeemisiä allergisia reaktioita, astman vaikeaa pahenemista, angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänen muutoksia, hypotensiota tai täysinäisyyden tunnetta nielussa. Systeemisten oireiden ilmaantumisvaiheessa voi esiintyä punoitusta, kutinaa, kuumuuden tunnetta, yleistä huonoa oloa ja agitaatiota/ahdistuneisuutta.

Yksi vaihtoehto voimakkaiden systeemisten allergisten reaktioiden hoidossa on adrenaliini. Potilailla, joita hoidetaan trisyklisillä masennuslääkkeillä, monoamiinioksidaasin estäjillä (MAO:n estäjillä) ja/tai COMT-entsyymien estäjillä, adrenaliinin vaikutukset saattavat voimistua mahdollisin fataalien seurauksin. Adrenaliinin vaikutukset voivat heikentyä potilailla, joita hoidetaan beetasalpaajilla.

Sydäntautipotilaille systeemisten allergisten reaktioiden ilmaantuminen saattaa aiheuttaa suuremman vaaran. Kliinistä kokemusta sydäntautipotilaiden Acarizax-hoidosta on vain vähän.

Tämä on otettava huomioon ennen allergian siedätyshoidon aloittamista.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt systeeminen allerginen reaktio ihon alle annettua huonepölypunkkisiedätyshoitoa vastaan, Acarizax-hoidon aloittamista on harkittava huolellisesti, ja toimenpiteisiin mahdollisten reaktioiden varalta on varauduttava. Tämä perustuu heidän siitepölyallergian siedätyshoidossa käytetystä vastaavasta resoribletistä markkinoilletulon jälkeen saatuihin kokemuksiin, jotka osoittavat, että voimakkaan allergisen reaktion riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt systeeminen allerginen reaktio ihon alle annettavaa heidän siitepölyallergian siedätyshoitoa vastaan.

Suun tulehdus

Potilaille, jolla on vaikea suun tulehdus (esim. suun jäkälätauti, suun haavaumia tai sammast), haavoja suussa tai joille on äskettäin tehty suun kirurgisten toimenpiteitä, mukaan lukien hampaanpoisto, tai jotka ovat äskettäin menettäneet hampaan, Acarizax-hoidon aloittamista on lykättävä ja meneillään oleva hoito on keskeytettävä siksi aikaa, että suuontelo voi parantua.

Paikalliset allergiset reaktiot

Acarizax-hoidon yhteydessä potilas altistuu allergeenille, joka aiheuttaa allergiset oireet. Siksi paikallisia allergisia reaktioita on odotettavissa hoitajakson aikana. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta vaikeampiakin suu- ja nenä-reaktioita voi esiintyä. Jos potilaalla ilmenee hoidon johdosta huomattavia paikallisia haittavaikutuksia, on harkittava allergialääkitystä (esim. antihistamiineja).

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Acarizax-hoidon yhteydessä on ilmoitettu eosinofiilista esofagiittia. Potilaiden, joilla on vaikeita tai pitkittyneitä gastroesofageaalisia oireita, kuten dysfagiaa tai dyspepsiaa, on syytä keskeyttää Acarizax-valmisteen käyttö ja hakeutua lääkärin hoitoon.

Remissiossa olevat autoimmuunisairaudet

Allergian siedätyshoidon annosta potilaille, joilla on remissiossa oleva autoimmuunisairaus, on vain vähän tietoa. Acarizax-valmisteen määräämisessä tällaisille potilaille tulee noudattaa varovaisuutta.

Ruoka-allergia

Acarizax-valmisteessa voi olla kalaproteiinijäämiä. Saatavissa olevat tiedot eivät ole viitanneet suurentuneeseen allergisten reaktioiden riskiin potilailla, joilla on kala-allergia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä ei ole tehty eikä potentiaalisia lääkeyhteisvaikutuksia ole tunnistettu mistään lähteestä. Samanaikainen hoito oireenmukaisilla allergialääkkeillä voi lisätä potilaan toleranssia siedätysshoidolle. Tämä on otettava huomioon tällaista lääkitystä lopetettaessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Acarizax-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kliinistä kokemusta. Eläintutkimukset eivät osoita lisääntyntä riskiä sikiölle. Acarizax-hoitoa ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoitoa voidaan jatkaa, kun potilaan yleinen terveydentila (mukaan lukien keuhkojen toiminta) ja aikaisemmat reaktiot Acarizax-valmisteelle on arvioitu. Astmapotilaiden tilaa raskauden aikana suositellaan seurattavan tarkoin.

Imetys

Acarizax-valmisteen käytöstä imettäville naisille ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Rintaruokintaa saaville lapsille ei ole odotettavissa mitään vaikutuksia.

Hedelmällisyys

Saatavana ei ole kliinisiä tutkimustietoja Acarizax-valmisteen käytön vaikutuksista hedelmällisyyteen. Hiirillä tehdyssä toistuvien annosten toksisuustutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia kummankaan sukupuolen lisääntymiselimiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Acarizax-hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Acarizax-valmistetta käyttävät potilaat voivat ensisijaisesti odottaa lieviä tai kohtalaisia paikallisia allergisia reaktioita, joita esiintyy muutaman ensimmäisen päivän aikana ja jotka lievenevät jälleen hoidon jatkuessa (1-3 kuukautta) (ks. kohta 4.4). Kun tällainen reaktio esiintyy, useimmiten se alkaa 5 minuutin kuluessa Acarizax-valmisteen ottamisesta ja laantuu muutaman minuutin tai tunnin kuluessa. Vaikeampia suunielun allergisia reaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.4).

On ilmoitettu yksittäisiä tapauksia, joissa astmaoireet ovat pahentuneet voimakkaasti ja äkillisesti. Potilaiden, joilla on tiedossa olevia riskitekijöitä, ei pidä aloittaa Acarizax-hoitoa (ks. kohta 4.3).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraava taulukko haittavaikutuksista perustuu plasebo-kontrolloituihin, kliinisiin tutkimuksiin Acarizax-valmisteen käytöstä aikuisille ja nuorille potilaille, joilla on huonepölypunkin aiheuttama allerginen nuha ja/tai allerginen astma sekä spontaaneihin ilmoituksiin.

Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA:n määrittelemien esiintymistiheyksien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Hyvin yleinen</i>	Nenänielun tulehdus
	<i>Yleinen</i>	Keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, nuha, sivuonteloiden tulehdus
	<i>Melko harvinainen</i>	Kurkunpääntulehdus
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen</i>	Anafylaktinen reaktio
Hermosto	<i>Yleinen</i>	Makuhäiriö
	<i>Melko harvinainen</i>	Huimaus, tuntoaistimushäiriö
Silmät	<i>Yleinen</i>	Silmien kutina
	<i>Melko harvinainen</i>	Allerginen sidekalvotulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Hyvin yleinen</i>	Korvien kutina
	<i>Melko harvinainen</i>	Epämiellyttävä tunne korvissa
Sydän	<i>Melko harvinainen</i>	Sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen</i>	Nielun ärsytys
	<i>Yleinen</i>	Astma, yskä*, ääntöhäiriö, hengenahdistus, suunielun kipu, nielun turvotus
	<i>Melko harvinainen</i>	Nenän kongestio, epämiellyttävä tunne nenässä, nenän turvotus, nielun punoitus, rinorrea, aivastelu, kurkun ahtaus, nielurisojen liikakasvu
	<i>Harvinainen</i>	Kurkunpään turvotus, nenän tukkoisuus, henkitorven turvotus
Ruuansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen</i>	Huulten turvotus, suun turvotus, suun kutina
	<i>Yleinen</i>	Vatsakipu, ripuli, dysfagia, dyspepsia, gastroesofageaalinen refluksitauti, glossodynia, kielitulehdus, huulten kutina, suun haavaumat, suukipu, kielen kutina, pahoinvointi, epämiellyttävä tunne suussa, suun limakalvon punoitus, suun parestesia, suutulehdus, kielen turvotus, oksentelu
	<i>Melko harvinainen</i>	Suun kuivuminen, huulikipu, huulten haavaumat, ruokatorven ärtyminen, suun limakalvon rakkulat, sylkirauhasten suureneminen, sylkirauhasten liikaeritys
	<i>Harvinainen</i>	Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Yleinen</i>	Kutina, nokkosihottuma
	<i>Melko harvinainen</i>	Punoitus
	<i>Harvinainen</i>	Angioedeema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i>	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, väsymys
	<i>Melko harvinainen</i>	Sairauden tunne, vierasainetuntemus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jos potilaalla ilmenee hoidon johdosta huomattavia haittavaikutuksia, on harkittava allergialääkitystä.

Vakavia systeemisiä allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Tämän vuoksi lääkärin valvonta ensimmäisen kylmäkuivatun tabletin ottokerralla on tärkeä varotoimenpide (ks. kohta 4.2). Vakavia systeemisiä allergisia reaktioita on kuitenkin ilmennyt myös ensimmäistä annosta seuraavilla annoksilla.

Lääkəriin on otettava välittömästi yhteys, jos ilmenee astmaoireiden tai vaikeiden systeemisten allergisten reaktioiden äkillistä pahenemista, angioedeemaa, niemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänenmuutoksia, hypotensiota tai täyteläisyyden tunnetta nielussa. Hengitysvaikeutta seuraavaa verenpaine kriisiä on raportoitu pian Acarizax-valmisteen ottamisen jälkeen. Näissä tapauksissa hoito pitää keskeyttää pysyvästi tai kunnes lääkäri toisin neuvoo.

*Kliinisissä tutkimuksissa yskää havaittiin yhtä usein Acarizax-valmistetta ja lumelääkettä saaneilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.2). 5–11-vuotiaista lapsista on saatavissa vain suppeasti tietoja ja Acarizax-hoidosta alle 5-vuotiailla lapsilla tietoja ei ole. Nuorilla raportoidut haittavaikutukset ovat olleet toistumistiheyden, laadun ja vakavuuden suhteen samankaltaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Faasin I tutkimuksissa aikuiset huonepölypunkkia allergikot altistettiin saamaan enintään 32 SQ-HDM:n annoksia. Tietoa nuorten altistamisesta päivittäisen suositusannoksen (12 SQ-HDM) ylittävälle annoksille ei ole saatavilla.

Jos käytetään suositeltuja päiväannoksia suurempia annoksia, haittavaikutusten, mukaan lukien systeemisten allergisten reaktioiden tai vaikeiden paikallisten allergisten reaktioiden, riski lisääntyy. Välitöntä lääkärin arviota tarvitaan, jos potilaalla ilmenee vaikeita reaktioita, kuten angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänenmuutoksia tai tunnetta nielun turpoamisesta. Nämä reaktiot pitää hoitaa asiaankuuluvalla, oireenmukaisella lääkähoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: allergeeni- ja huonepölypunkki

ATC-koodi: V01AA03

Vaikutusmekanismi

Acarizax on immunoterapia- ja siedätyshoitovalmiste eli siedätyshoitovalmiste allergiaan. Siedätyshoito allergeenituotteilla tarkoittaa allergeenien toistettua antoa allergisille henkilöille tarkoituksena muuttaa immunologista vastetta allergeenille.

Allergian siedätyshoidon farmakodynaaminen vaikutuskohde on immuunijärjestelmä, mutta hoidon kliinisen vaikutuksen täydellistä ja täsmällistä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Acarizax-hoidon on osoitettu indusoivan huonepölypunkki-spesifisen IgG₄ -lisääntymistä ja indusoivan systeemisen vasta-ainevasteen, joka pystyy kilpailemaan IgE:n kanssa huonepölypunkin allergeenien sitomisessa. Tämä vaikutus havaitaan jo 4 viikon hoidon jälkeen.

Acarizax-valmisteen vaikutus kohdistuu huonepölypunkkien aiheuttaman allergisen hengitystiesairauden syyhyn, ja kliininen vaikutus on hoidon aikana todettu sekä ylä- että alahengitysteissä. Acarizax-valmisteen antama suoja johtaa sairauden parempaan hoitotasapainoon ja elämänlaadun paranemiseen, jotka ilmenevät oireiden lievittymisenä, muun lääkityksen tarpeen vähenemisenä ja oireiden pahenemisen riskin pienentymisenä.

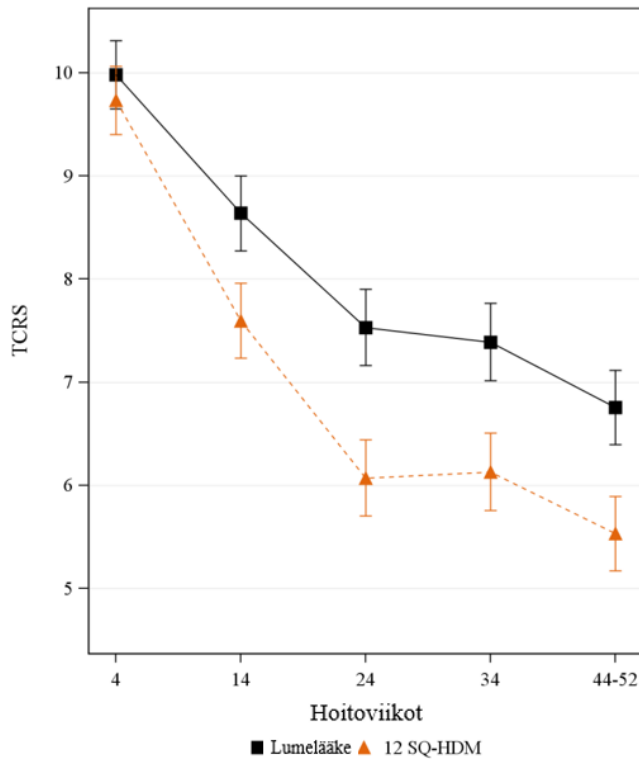
Kliininen teho aikuisilla

Acarizax 12 SQ-HDM -hoidon tehoa huonepölypunkkien aiheuttamassa allergisessa hengitystiesairaudessa tutkittiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli eri päätetapahtumia ja eri väestöryhmiä. 2/3 tutkimushenkilöstä oli herkistynyt useammalle allergeenille kuin pelkästään huonepölypunkille. Herkistyminen pelkästään huonepölypunkille tai huonepölypunkille ja yhdelle tai useammalle muulle allergeenille ei vaikuttanut tutkimuksen tuloksiin. Tukea antavaa näyttöä on saatu myös allergeenialtistuskammiokokeesta sekä pienemmillä annoksilla tehdystä tutkimuksesta.

Allerginen nuha (riniitti)

MERIT-tutkimus (MT-06)

- MERIT-tutkimukseen osallistui 992 aikuista, joilla oli kohtalainen tai vaikea huonepölypunkkien aiheuttama allerginen nuha huolimatta nuhalääkkeiden käytöstä. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin saamaan noin 1 vuoden ajan päivittäistä hoitoa valmisteilla 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM tai lumelääkettä. He saivat vapaasti käyttää tavanomaisia nuhalääkkeitä. Tutkimushenkilöt kävivät erikoislääkäriin vastaanotolla noin kahden kuukauden välein koko tutkimuksen ajan.
- Ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen päivittäinen nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä (total combined rhinitis score, TCRS), joka arvioitiin 8 viimeisen hoitoviikon aikana.
 - TCRS oli nuhaoireipisteiden ja nuhalääkepisteiden summa. Nuhaoireipisteet saatiin arvioimalla 4:ää nenään liittyvää oiretta (vuotava nenä, tukkeutunut nenä, kutiseva nenä, aivastelu) päivittäin asteikolla 0–3 (ei oireita, lieviä, kohtalaisia, vaikeita oireita), toisin sanoen pistemäärän vaihteluväli on 0–12. Nuhalääkepisteet muodostuivat sieraimien annosteltujen steroidilääkkeiden (2 pistettä/painallus, maks. 4 painallusta/vrk) ja suun kautta otettavien antihistamiinien käytöstä (4 pistettä/tabletti, maks. 1 tabletti/vrk), käytön summasta, eli vaihteluväli oli 0-12. Täten TCRS-pistemäärän vaihteluväli on 0-24.
- Ylimääräiset etukäteen määritetyt tärkeät toissijaiset päätetapahtumat olivat rinokonjunktiviitin yhdistetty kokonaispistemäärä ja rinokonjunktiviitti-elämänlaatu (RQLQ).
- Niiltä päiviltä, jolloin nuha paheni, tehtiin myös post-hoc-analyysit, joiden avulla pyrittiin saamaan lisätietoa tulosten kliinisestä merkityksestä.
 - Nuhan pahenemispäiviksi määriteltiin päivät, jolloin tutkimushenkilön oireet palautuivat samalle tasolle, joka oli tutkimuksen sisäänottokriteerinä: nuhaoireipisteitä piti olla vähintään 6 tai, jos yksi oireista oli arvioitu vaikeaksi, vähintään 5.



MERIT-tutkimus: nuhan yhdistetyn kokonaispistemäärän kehittyminen ajan myötä

TCRS: nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä (oireiden + lääkityksen pisteet).

Ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen päivittäinen TCRS viimeisten noin 8 hoitoviikon aikana (viikot ~44–52).

Keskimääräisen TCRS-pistemäärän vakioitu keskiarvo ajan funktiona, virhepylväät kuvaavat vakioitun keskiarvon eroa. Ei-päällekkäiset välit osoittavat tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.

MERIT-tutkimuksen tulokset	12 SQ-HDM		Lumelääke		Hoidon vaikutus		p-arvo
	N	Pistemäärä	N	Pistemäärä	Absoluutt. ero ^c	Suhteell. ero ^d	
Ensisijainen pääte tapahtuma							
<i>Nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä</i>							
FAS-MI ^a (vakioitu keskiarvo)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18 %	0,001
FAS ^b (mediaani)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
Etukäteen määritetyt tärkeimmät toissijaiset pääte tapahtumat							
<i>Nuhaoirepisteet</i>							
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16 %	0,003
FAS ^b (mediaani)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
<i>Nuhan lääkehoitopisteet</i>							
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21 %	0,024
FAS ^b (mediaani)	284	2,83	298	4,00	1,17	29 %	-
<i>Rinokonjunktiviitin yhdistetty kokonaispistemäärä</i>							
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13 %	0,029
FAS ^b (mediaani)	241	8,38	257	10,05	1,67	17 %	-
<i>Rinokonjunktiviitti-elämänlaatukyselyn (RQLQ(S)) pisteet</i>							
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12 %	0,031
FAS ^b (mediaani)	229	1,25	240	1,46	0,21	14 %	-

MERIT-tutkimuksen tulokset	12 SQ-HDM		Lumelääke		Hoidon vaikutus	
Post-hoc-päätetapahtumat	N	Osuus	N	Osuus	(Kerroinsuhde (OR) ^f [95 %:n CL])	p-arvo
Sellaisen päivän todennäköisyys, jolloin nuha pahenee						
FAS (arvio) ^b	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28;0,72]	0,001
Sellaisen päivän todennäköisyys, jolloin nuha pahenee nuhalääkkeiden käytöstä huolimatta						
FAS (arvio) ^b	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32;0,81]	0,005

N: niiden hoitoryhmässä olleiden tutkimushenkilöiden määrä, joista oli analyysia varten dataa saatavissa. CL: luottamusväli

^a FAS-MI: täydellinen analyysisarja, jossa useita paikkauksia. Henkilöt, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen ennen tehon arviointijaksota, katsotaan analyysissa lumelääkepotilaiksi. Ensisijaisista analyysia (FAS-MI) varten vain absoluuttinen ero oli määritetty etukäteen.

^b FAS: täydellinen analyysisarja (full analysis set). Kaikki saatavissa ollut data käytettiin täydellisesti, t.s. tehon arviointijakson aikana tutkimushenkilöiltä saatavissa ollut data.

^c Absoluuttinen ero: lumelääke miinus 12 SQ-HDM, 95 %:n luottamusrajat.

^d Suhteellinen ero lumelääkkeeseen: lumelääke miinus 12 SQ-HDM jaettuna lumelääkkeellä.

^e Eroa 12 SQ-HDM-valmisteen ja lumelääkkeen välillä syntyi ensisijaisesti kolmella alueella: univaikeudet, käytännön ongelmat ja nenään liittyvät oireet.

^f Kerroinsuhde (odds ratio, OR) nuhan pahenemiselle: 12 SQ-HDM lumelääkkeeseen nähden.

Tukea antavaa näyttöä – allerginen nuha

Satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumelääkekontrolloitu faasin II tutkimus suoritettiin allergienien altistuskammiossa 124 aikuisella, joilla oli huonepölypunkin aiheuttama allerginen nuha. Ennen jokaista allergienialtistusta tutkimuspotilaat olivat lopettaneet allergialääkityksen käytön niin, että sen vaikutus oli poistunut elimistöstä. Tutkimuksen lopussa, sen jälkeen kun tutkimushenkilöt olivat saaneet 24 viikkoa 12 SQ-HDM-, 6 SQ-HDM- tai lumelääkehoitoa, suoritettiin allergienialtistus, jossa keskimääräiset nuhaoirepisteet olivat 7,45 [6,57;8,33] lumelääkeryhmässä ja 3,83 [2,94;4,72] 12 SQ-HDM-ryhmässä, ja vastaava absoluuttinen ero oli 3,62 ja suhteellinen ero 49 % (95 %:n luottamusväli [35 %;60 %], p < 0,001). 12 SQ-HDM-valmisteen ja lumelääkkeen välinen ero oli myös tilastollisesti merkitsevä 16. viikon kohdalla (keskimääräiset pistemäärät 4,82 ja 6,90; ero 2,08, joka vastaa 30 %:n suhteellista eroa, 95 %:n CI [17 %;42 %], p < 0,001) ja 8. viikon kohdalla (keskimääräiset pistemäärät 5,34 ja 6,71; ero 1,37 joka vastaa 20 %:n suhteellista eroa, 95 %:n CI [7 %;33 %], p = 0,007).

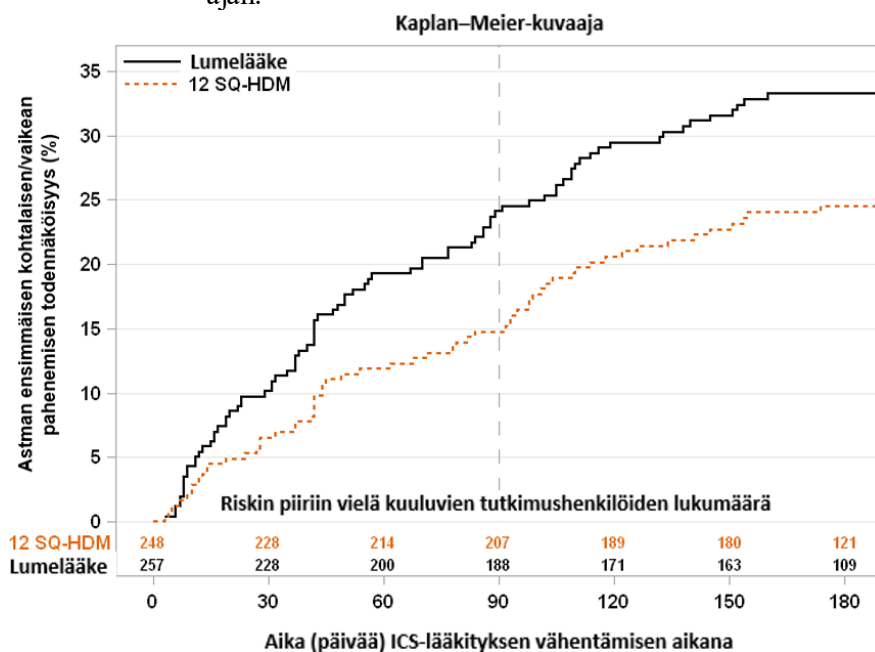
Allerginen astma

MITRA-tutkimus (MT-04)

MITRA-tutkimukseen otettiin 834 aikuista, joilla oli huonepölypukkien aiheuttama allerginen astma, jota ei ollut saatu hyvään hoitotasapainoon päivittäin inhaloitavilla, 400–1 200 µg budesonidia vastaavilla kortikosteroideilla. Kaikki tutkittavat saivat inhaloitavan kortikosteroidin ja lyhytvaikutteisen beeta-agonistin lisäksi 7–12 kuukautta 12 SQ-HDM-, 6 SQ-HDM- tai lumelääkehoitoa ennen inhaloitavan kortikosteroidin vähentämistä. Ennen satunnaistamista ei toteutettu titraamisvaihetta inhaloitavan kortikosteroidin pienimmän ylläpitoannoksen selvittämiseksi. Tehoa arvioitiin sen ajan mukaan, joka kului ensimmäiseen kohtalaiseen tai vaikeaan astman pahenemisvaiheeseen inhaloitavien kortikosteroidien vähentämisen aikana viimeisten 6 kuukauden kuluessa, kun hoito kesti 13–18 kuukautta.

- Kohtalaisen astman pahenemisvaiheen määritelmä täyttyi, jos tutkimushenkilöllä esiintyi yksi tai useampi alla mainituista kriteereistä, ja se johti muutokseen hoidossa.
 - Yöllä tapahtunut herääminen tai oireiden lisääntyminen: yöllinen herääminen astman vuoksi, joka vaati lyhytvaikutteisia β₂-agonisteja (SABA) kahtena peräkkäisenä yönä tai päivittäisen oirepistemäärän kohoaminen ≥ 0,75 lähtötilanteesta kahtena peräkkäisenä päivänä.
 - Lisääntynyt lyhytvaikutteisten beeta-agonistien (SABA) käyttö: lyhytvaikutteisten beeta-agonistien (SABA) käyttökertojen lisääntyminen verrattuna lähtötilanteeseen kahtena peräkkäisenä päivänä (minimilisyys: 4 painallusta/vrk).

- **Heikkeneminen keuhkojen toiminnassa:** PEF-arvon pieneneminen $\geq 20\%$:lla lähtötilanteeseen verrattuna vähintään kahtena peräkkäisenä aamuna/iltana tai FEV₁-arvon pieneneminen $\geq 20\%$:lla lähtötilanteeseen verrattuna.
- **Hoitokäynti:** käynti ensiavussa/tutkimuspaikalla astman sellaisen hoidon vuoksi, joka ei vaatinut systeemisiä kortikosteroideja.
- Vaikkea astman paheneminen määriteltiin sellaiseksi, jossa ilmeni vähintään toinen näistä kahdesta:
 - systeemisten kortikosteroidien tarve ≥ 3 päivän ajan
 - ensiapukäynti, joka vaati systeemisiä kortikosteroideja tai sairaalahoitoa ≥ 12 tunnin ajan.



MITRA-tutkimus – ensisijaisen tehoa mittaavien tietojen kuvaus: Astman kohtalaisen tai vaikean pahenemisen ilmaantumisen riskin kehittyminen inhaloitavien kortikosteroidien (ICS) vähentämisen/poijättämisen aikana.

Kuvaajan vaaka-akselilla 0 edustaa ajankohtaa, jolloin inhaloitavat kortikosteroidit on vähennetty 50 %:iin. Noin 3 kuukauden kuluttua, (vaaka-akselilla 90 vrk) niillä tutkimushenkilöillä, joilla ei ollut pahenemista, inhaloitavat kortikosteroidit oli jätetty kokonaan pois.

MITRA-tulokset	12 SQ-HDM		Lumelääke		Teho 12 SQ-HDM lumelääkkeeseen nähden		p-arvo
	N	n (%)	N	n (%)	Riskisuhde (HR) [95 %:n CL]	Riskin pieneneminen ^a	
Ensisijainen pääte tapahtuma							
Paheneminen, kohtalainen tai vaikea (FAS-MI) ^b	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	0,69 [0,50;0,96]	31 %	0,027
Paheneminen, kohtalainen tai vaikea (FAS) ^c	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	0,66 [0,47;0,93]	34 %	0,017

MITRA-tulokset	12 SQ-HDM		Lumelääke		Teho 12 SQ-HDM lumelääkkeeseen nähden		p-arvo
	N	n (%)	N	n (%)	Riskisuhde (HR) [95 %:n CL]	Riskin pienene- minen ^a	
Ensisijaisen pääte tapahtuman komponenttien etukäteen määritetyt analyysit							
Yöllinen herääminen tai oireiden lisääntyminen ^c	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	0,64 [0,42;0,96]	36 %	0,031
Lyhytvaikutteisten β_2 -agonistien (SABA) lisääntynyt käyttö ^c	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	0,52 [0,29;0,94]	48 %	0,029
Heikkeneminen keuhkojen toiminnassa ^c	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	0,58 [0,36;0,93]	42 %	0,022
Vaikea paheneminen ^c	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	0,49 [0,23;1,08]	51 %	0,076

N: niiden hoitoryhmässä olleiden tutkimushenkilöiden määrä, joista oli analyysia varten tietoja saatavissa n (%): hoitoryhmässä olevien, kriteerit täyttävien tutkimushenkilöiden lukumäärä ja prosenttiosuus
CL: luottamusrajat (confidence limits)

^a Arvioitu riskisuhteen (HR, hazard ratio) mukaan

^a FAS-MI: täydellinen analyysisarja, jossa useita paikkauksia. Ne tutkimushenkilöt, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen tehon arviointijaksoa, katsotaan tässä analyysissä lumelääkettä käyttäneiksi tutkimushenkilöiksi.

^c FAS: täydellinen analyysisarja (full analysis set). Kaikki saatavissa ollut data käytettiin täydellisesti, t.s. tehon arviointijakson aikana tutkimushenkilöiltä saatavissa ollut data.

Lisäksi tehtiin post-hoc-analyysyjä, joissa tarkasteltiin astmaoireita ja oireenmukaisen lääkityksen käyttöä hoitajakson 4 viimeisen viikon aikana ennen inhaloitavien kortikosteroidien käytön vähentämistä. Tarkoituksena oli Acarizax-valmisteen vaikutuksen tutkiminen inhaloitavan kortikosteroidin lisälääkkeenä. Analyysissä tarkasteltiin päivällä ja yöllä esiintyneiden astmaoireiden pistemääriä, yöllisiä heräämisiä ja lyhytvaikutteisten beeta-agonistien käyttöä. Post-hoc-analyysissä ilmeni kaikkien parametrien osalta johdonmukaisesti numeerisia eroja 12 SQ-HDM-valmisteen eduksi lumelääkkeeseen verrattuna kaikkien viimeisten 4 viikon aikana, ennen inhaloitavien kortikosteroidien vähentämistä. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä vain astman päiväaikaisten oireiden pistemäärän ($p = 0,0450$) ja ”ei yöllisiä heräämisiä”-todennäköisyyden ($p = 0,0409$) osalta.

Tukea antavaa näyttöä – allerginen astma

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa faasin II tutkimuksessa satunnaistettiin 604 tutkimushenkilöä, jotka olivat iältään 14-vuotiaita tai vanhempia ja joilla oli huonepölypunkkien aiheuttama allerginen astma, jota kontrolloitiin inhaloitavilla kortikosteroideilla (100-800 μg budesonidia) ja joilla oli aiemmin todettu huonepölypunkkien aiheuttama allerginen nuha, hoidettavaksi noin yhden vuoden ajan 1 SQ-HDM-, 3 SQ-HDM- tai 6 SQ-HDM-valmisteella tai lumelääkkeellä. 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksen loppuvaiheen tehon arviointijaksossa päivittäisen inhaloitavan kortikosteroidiannoksen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 207,6 μg budesonidia 6 SQ-HDM-ryhmässä ja 126,3 μg lumelääkeryhmässä, eli absoluuttinen ero on 81 μg budesonidia /päivä (95 %:n luottamusväli [27;136], $p = 0,004$). Suhteellinen keskimääräinen inhaloitavien kortikosteroidien väheneminen verrattuna lähtötilanteeseen oli 42 % ja mediaani 50 % 6 SQ-HDM-valmisteella ja vastaavasti 15 % ja 25 % lumelääkkeellä. Eräällä alaryhmällä (N = 108, heikompi astman hoitotasapaino, ICS-hoito ≥ 400 μg budesonidia) suoritettussa post-hoc-analyysissä keskimääräinen muutos inhaloitavien kortikosteroidien päivittäisessä annoksessa lähtötilanteesta oli 384,4 μg budesonidia 6 SQ-HDM-ryhmässä ja 57,8 μg lumelääkeryhmässä, eli absoluuttinen ero 6 SQ-HDM-valmisteen ja lumelääkkeen välillä oli 327 μg budesonidia päivässä (95 %:n CI [182;471], $p < 0,0001$, post hoc -analyysi).

Pediatriset potilaat

Allerginen nuha:

5–11-vuotiaat lapset

Acarizax-valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 12-vuotiaiden lasten allergisen nuhan hoidossa.

12–17-vuotiaat nuoret

Acarizax 12 SQ-HDM-hoidon tehoa huonepölyn aiheuttamaan allergiseen nuhaan tutkittiin nuorilla kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (P001 ja TO-203-3-2). Näissä tutkimuksissa osa tutkittavista oli nuoria.

- Tutkimukseen P001 osallistui 189 nuorta (1 482 satunnaistetun osallistujan kokonaismäärästä), joilla oli kohtalainen tai vaikea huonepölyn aiheuttama allerginen nuha/rinokonjunktiviitti astman kanssa tai ilman astmaa. Osallistujat jaettiin satunnaisesti saamaan noin vuoden ajan päivittäin 12 SQ-HDM-hoitoa tai lumelääkettä, ja he saivat vapaasti käyttää standardoitua lääkehoitoa allergiseen nuhaan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen päivittäinen nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä (TCRS), jota arvioitiin 8 viimeisen hoitoviikon aikana.

Vuoden kestäneen 12 SQ-HDM-hoidon jälkeen nuorten ryhmässä todettiin lumelääkkeeseen verrattuna absoluuttinen ero mediaanilla 1,0 (95 %:n luottamusväli [0,1; 2,0]) ja 22 % suhteellinen ero (p = 0,024).

- Tutkimukseen TO-203-3-2 osallistui 278 nuorta (851 satunnaistetun osallistujan kokonaismäärästä), joilla oli kohtalainen tai vaikea, sitkeä huonepölyn aiheuttama allerginen nuha. Osallistujat jaettiin satunnaisesti saamaan noin vuoden ajan päivittäin joko 12 SQ-HDM-hoitoa, 6 SQ-HDM-hoitoa tai lumelääkettä, ja he saivat vapaasti käyttää standardoitua lääkehoitoa allergiseen nuhaan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen päivittäinen TCRS, jota arvioitiin 8 viimeisen hoitoviikon aikana.

Tutkimuksen lopussa, vuoden mittaisen 12 SQ-HDM-hoidon jälkeen nuorten ryhmässä todettiin lumelääkkeeseen verrattuna absoluuttinen ero keskiarvolla 1,0 (95 %:n luottamusväli [0,1; 1,9], p = 0,037) ja 20 % suhteellinen ero.

Nuorten alaryhmät	12 SQ-HDM		Lumelääke		Hoitovaikutus		p-arvo
	N	Pisteet	N	Pisteet	Absoluuttinen ero	Suhteellinen ero ^d	
Ensisijainen päätetapahtuma: TCRS							
P001							
FAS (vakioitu keskiarvo)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1;2,3]	25 %	< 0,05
FAS (mediaani)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1;2,0]	22 %	0,024
TO-203-3-2							
FAS (vakioitu keskiarvo)	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1;1,9]	20 %	0,037
FAS (mediaani)	99	4,2	92	5,2	1,0	19 %	-

TCRS: total combined rhinitis score, nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä

^a: ANCOVA

^b: Hodges-Lehmannin arvio 95 % luottamusvälillä (ensisijainen analyysi P001-tutkimuksessa)

^c: Lineaarinen sekamalli (ensisijainen analyysi TO-203-3-2-tutkimuksessa)

^d: Suhteellinen ero lumelääkkeeseen: lumelääke miinus 12 SQ-HDM jaettuna lumelääkkeellä

Allerginen astma:

Pediatriset potilaat (5–17-vuotiaat)

Acarizax-valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 18-vuotiaiden lasten allergisen astman hoidossa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Acarizax-valmisteen käytöstä alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa huonepölypunkin aiheuttamissa hengitystieallergioissa (allergisen nuhan hoito, astman hoito) (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Iäkkäät potilaat

Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 4.2). Yli 65-vuotiaiden potilaiden osalta on olemassa suppeita turvallisuus- ja siedettävyystietoja.

Pitkäaikainen käyttö

Kansainväliset hoitosuosituksen viittaavat allergian siedätushoidossa kolmen vuoden hoitoaikaan, jotta saavutetaan muutoksia sairaudessa. MITRA-tutkimuksesta on saatavissa tehoa mittaavat tulokset 18 kuukauden Acarizax-hoidosta. Pitkäaikaistehoa ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Kliinisiä tutkimuksia Acarizax-valmisteen farmakokineettisestä profiilista tai metaboliasta ei ole tehty. Allergian immuunihoidon vaikutus välittyy immunologisten mekanismien kautta, ja farmakokineettisistä ominaisuuksista on vain vähän tietoa saatavissa.

Allergeeniutteen aktiiviset molekyylit koostuvat pääasiassa proteiineista. Kielen alle annettavien allergian immuunihoitovalmisteiden tutkimukset ovat osoittaneet, että allergeenin passiivista imeytymistä suun limakalvon läpi ei tapahdu. Näyttö viittaa siihen, että allergeeni siirtyy suun limakalvon läpi dendriittisolujen, varsinkin Langerhansin solujen, toimesta. Sellaisen allergeenin, joka ei imeydy tällä tavalla, odotetaan hydrolysoituvan aminohapoiksi ja pieniksi polypeptideiksi ruuansulatuskanavan ontelossa. Ei ole näyttöä, joka viittaisi siihen, että Acarizax-valmisteessa esiintyvät allergeenit imeytyisivät verenkiertoon merkittävässä määrin sen jälkeen, kun valmiste on asetettu kielen alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä tehtyjen yleisten toksikologisten ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liivate (kalaperäinen)

Mannitoli

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainolevyt ulkopakkauksessa. Yhdessä läpipainolevyssä on 10 kylmäkuivattua tablettia.

Pakkauskoot: 10, 30 ja 90

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32830

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.11.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.8.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ACARIZAX 12 SQ-HDM frystorkad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Standardiserat allergenextrakt från husdammskvalster *Dermatophagoides pteronyssinus* och *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM* per frystorkad tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

* [SQ-HDM är dosenheten för Acarizax. SQ är en metod för standardisering av biologisk styrka, allergeninnehåll och allergenextraktets komplexitet. HDM är en förkortning för house dust mite (husdammskvalster).]

3. LÄKEMEDELSFORM

Frystorkad tablett

Vit till benvit rund präglad frystorkad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Acarizax är avsett för vuxna i åldern 18-65 år baserat på anamnes och ett positivt sensibiliseringstest för husdammskvalster (hudpricktest och/eller specifikt IgE-test) med minst ett av följande villkor:

- ihållande måttlig till svår rinit vid allergi mot husdammskvalster, trots användning av symtomlindrande läkemedel
- astma vid allergi mot husdammskvalster, som inte är välkontrollerad med inhalationssteroider och samtidig mild till svår rinit vid allergi mot husdammskvalster. Patientens astmastatus ska noggrant utvärderas innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.3).

Acarizax är avsett för ungdomar i åldern 12-17 år baserat på anamnes och ett positivt sensibiliseringstest för husdammskvalster (hudpricktest och/eller specifikt IgE-test) med ihållande måttlig till svår rinit vid allergi mot husdammskvalster, trots användning av symtomlindrande läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar (12-17 år) är en frystorkad tablett (12 SQ-HDM) dagligen.

Klinisk effekt kan förväntas efter 8-14 veckor från påbörjad behandling. Internationella behandlingsriktlinjer hänvisar till en behandlingstid på 3 år för allergenspecifikt immunterapi för att uppnå sjukdomsmodifierande effekt. Effektdata finns för 18 månaders behandling med Acarizax hos vuxna; data för 3 års behandling saknas (se avsnitt 5.1). Om ingen förbättring observeras under det första behandlingsåret med Acarizax finns ingen indikation att fortsätta behandlingen.

Pediatrisk population

Allergisk rinit: Doseringen är densamma för vuxna och ungdomar (12-17 år). Klinisk erfarenhet av behandling av allergisk rinit med Acarizax hos barn <12 år har inte fastställts. Acarizax är inte avsett för behandling av allergisk rinit hos barn <12 år. Tillgängliga data finns i avsnitt 5.1.

Allergisk astma: Klinisk erfarenhet av behandling av allergisk astma med Acarizax hos barn <18 år har inte fastställts. Acarizax är inte avsett för behandling av allergisk astma hos barn <18 år.

Äldre population

Klinisk erfarenhet av immunterapi med Acarizax för vuxna >65 år har inte fastställts. Acarizax är inte avsett för vuxna >65 år (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Behandling med Acarizax bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av allergiska sjukdomar.

Den första frystorkade tabletten ska tas under medicinsk övervakning och patienten ska övervakas under minst en halvtimme, för att möjliggöra diskussion och eventuell behandling av omedelbara biverkningar.

Acarizax är en frystorkad tablett. Tabletten ska tas med torra fingrar från blisterförpackningen direkt efter öppnandet och placeras under tungan där den löses upp. Undvik att svälja under 1 minut. Mat och dryck ska inte intas under minst 5 minuter.

Om behandlingen med Acarizax avbryts i upp till 7 dagar, kan behandlingen återupptas av patienten. Vid behandlingsuppehåll mer än 7 dagar, rekommenderas kontakt med läkare innan behandlingen återupptas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med FEV₁ <70 % av det förväntade värdet (efter adekvat farmakologisk behandling) vid initiering av behandlingen.

Patienter som haft en svår astmaexacerbation under de senaste 3 månaderna.

Hos patienter med astma och pågående akut luftvägsinfektion, bör initiering av behandling med Acarizax skjutas upp tills infektionen avklingat.

Patienter med aktiva eller dåligt kontrollerade autoimmuna sjukdomar, immundefekter, immunbrist, immunsuppression eller malignt neoplastiska sjukdomar med aktuell sjukdomsrelevans.

Patienter med akut, svår oral inflammation eller sår i munhålan (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Astma är en känd riskfaktor för svåra systemiska allergiska reaktioner.

Patienter bör informeras om att Acarizax inte är avsett för behandling av akuta astmaexacerbationer. Vid akuta astmaexacerbationer ska ett kortverkande luftrörsvidgande läkemedel användas. Om patienten upplever att behandling med kortverkande luftrörsvidgande läkemedel inte ger effekt eller har behov av fler inhalationer än normalt, måste läkarvård sökas.

Patienter ska informeras om att omedelbart söka läkarvård om deras astma plötsligt försämras.

Acarizax bör initialt ges som tilläggsbehandling och inte som ersättning för befintliga astmaläkemedel. Snabb utsättning av astmaläkemedel efter påbörjad behandling med Acarizax rekommenderas inte. Nedtrappning av astmaläkemedel bör ske gradvis och under överinseende av läkare i enlighet med riktlinjer för astmabehandling.

Svåra systemiska allergiska reaktioner

Behandlingen ska avbrytas och läkare kontaktas omedelbart vid svåra systemiska allergiska reaktioner, svår astmaexacerbation, angioödem, sväljsvårigheter, andningssvårigheter, röstförändringar, hypotension eller fyllnadskänsla i halsen. Debut av systemiska symtom kan inkludera rodnad, klåda, värmekänsla, allmänt obehag och agitation/ångest.

Ett behandlingsalternativ av svåra systemiska allergiska reaktioner är adrenalin. Adrenalinets effekt kan förstärkas hos patienter som behandlas med tricykliska antidepressiva, monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och/eller COMT-hämmare vilket kan få fatala konsekvenser. Effekterna av adrenalinet kan minska hos patienter som behandlas med betablockare.

Patienter med hjärtsjukdom kan ha en ökad risk vid systemiska allergiska reaktioner. Klinisk erfarenhet av Acarizax till patienter med hjärtsjukdom är begränsad.

Detta bör beaktas innan allergenspecifik immunterapi påbörjas.

Initiering av Acarizax hos patienter som tidigare haft en systemisk allergisk reaktion vid subkutan immunterapi med allergenextrakt från husdammskvalster bör noga övervägas och åtgärder för att behandla eventuella reaktioner ska finnas tillgängliga. Detta grundar sig på erfarenhet från klinisk användning av en motsvarande sublingual tablett vid immunterapi med gräspollen, som tyder på ökad risk för en svår allergisk reaktion hos patienter som tidigare upplevt en systemisk allergisk reaktion vid subkutan immunterapi med gräspollen.

Oral inflammation

Hos patienter med svår oral inflammation (t.ex. lichen planus, sår eller svamp i munnen), sår i munhålan eller efter oral kirurgi, inklusive tandutdragning, eller efter tandlossning, bör initiering av behandling med Acarizax skjutas upp och pågående behandling tillfälligt avbrytas för att tillåta läkning av munhålan.

Lokala allergiska reaktioner

Vid behandling med Acarizax utsätts patienten för det allergen som orsakar de allergiska symtomen. Man kan därför förvänta sig lokala allergiska reaktioner under behandlingsperioden. Reaktionerna är vanligen milda till måttliga, men allvarigare orofaryngala reaktioner kan förekomma. Om patienten upplever svåra lokala biverkningar vid behandlingen bör symtomlindrande läkemedel (t.ex. antihistamin) beaktas.

Eosinofil esofagit

Fall av eosinofil esofagit har rapporterats i samband med behandling med Acarizax. Patienter med svåra eller ihållande gastroesofagala symtom, såsom dysfagi eller dyspepsi, bör avbryta behandling med Acarizax och söka vård.

Autoimmuna sjukdomar i remission

Det finns endast begränsade data på behandling med allergenspecifik immunterapi hos patienter med autoimmuna sjukdomar i remission. Acarizax bör därför förskrivas med försiktighet till dessa patienter.

Födoämnesallergi

Acarizax kan innehålla spår av fiskprotein. Tillgängliga data visar inte på en ökad risk för allergiska reaktioner hos patienter med fiskallergi.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier på människa har utförts och inga potentiella läkemedelsinteraktioner har identifierats från någon källa. Samtidig behandling med symtomlindrande antiallergiska läkemedel kan öka patientens toleranströskel vid immunterapi. Detta bör beaktas vid utsättning av sådana läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor saknas. Djurexperimentella data talar inte för ökad risk för fosterskada. Behandling med Acarizax bör inte inledas under graviditet. Om patienten blir gravid under pågående behandling kan behandlingen fortsätta efter noggrann bedömning av patientens allmäntillstånd (inklusive lungfunktion) och reaktioner på tidigare intag av Acarizax. Patienter med samtidig astma bör kontrolleras noggrant under graviditeten.

Amning

Inga kliniska data finns tillgängliga för användning av Acarizax under amning. Inga effekter på det ammade barnet kan förväntas.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data beträffande fertilitet vid användning av Acarizax. I en repetitiv dos-toxicitetsstudie på möss observerades inga effekter i reproduktionsorganen för båda könen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Acarizax har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Patienter som tar Acarizax bör i första hand förvänta sig att milda till måttliga lokala allergiska reaktioner kan inträffa inom de första dagarna för att sedan avta under fortsatt behandling (1-3 månader) (se avsnitt 4.4). För majoriteten av händelser förväntas reaktionen starta inom 5 minuter efter intag av Acarizax varje dag den förekommer och sedan avta efter några minuter till timmar. Mer allvarliga orofaryngala allergiska reaktioner kan förekomma (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av allvarlig akut försämring av astmasymtom har rapporterats. Patienter med kända riskfaktorer bör inte påbörja behandling med Acarizax (se avsnitt 4.3).

Tabellerad sammanställning av biverkningar

Följande biverkningstabell baseras på data från placebokontrollerade kliniska studier på Acarizax till vuxna patienter och ungdomar med husdammskvalsterallergisk rinit och/eller husdammskvalsterallergisk astma och från spontanrapportering.

Biverkningarna är indelade enligt MedDRA-konventionen om frekvens i mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Vanliga	Bronkit, faryngit, rinit, sinuit
	Mindre vanliga	Laryngit
Immunsystemet	Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Dysgeusi
	Mindre vanliga	Yrsel, parestesi
Ögon	Vanliga	Ögonklåda
	Mindre vanliga	Allergisk konjunktivit
Öron och balansorgan	Mycket vanliga	Öronklåda
	Mindre vanliga	Obehag i öronen
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Halsirritation
	Vanliga	Astma, hosta*, dysfoni, dyspné, orofaryngal smärta, faryngalt ödem
	Mindre vanliga	Nästäppa, obehag i näsan, nasalt ödem, faryngalt erytem, rinorré, nysningar, trånghet i halsen, tonsillär hypertrofi
	Sällsynta	Laryngalt ödem, nasal obstruktion, trakealt ödem
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Läppödem, ödem i munnen, oral klåda
	Vanliga	Magsmärta, diarré, dysfagi, dyspepsi, gastroesofagal refluxsjukdom, glossodyn, glossit, läppklåda, sår i munnen, oral smärta, tungklåda, illamående, oralt obehag, erytem i munslemhinnan, oral parestesi, stomatit, tungödem, kräkningar
	Mindre vanliga	Muntorrhet, smärta i läpparna, sår på läpparna, esofagusirritation, blåsor i munslemhinnan, förstörade spottkörtlar, hypersalivation
	Sällsynta	Eosinofil esofagit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda, urtikaria
	Mindre vanliga	Erytem
	Sällsynta	Angioödem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Obehag från bröstet, trötthet
	Mindre vanliga	Sjukdomskänsla, känsla av främmande kropp

Beskrivning av utvalda biverkningar

Om patienten upplever betydande biverkningar vid behandlingen bör symtomlindrande läkemedel beaktas.

Fall av allvarliga systemiska allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi har rapporterats efter marknadsföring. Medicinsk övervakning vid första tabletten är därför en viktig säkerhetsåtgärd (se avsnitt 4.2). Det har dock förekommit fall av allvarlig systemisk allergisk reaktion vid doser som följer efter den initiala dosen.

I fall av akut försämring av astmasymtom eller svåra systemiska allergiska reaktioner, angioödem, sväljsvårigheter, andningssvårigheter, röstförändringar, hypotension eller trånghets känsla i halsen ska läkare omedelbart kontaktas. Hypertensiv kris har rapporterats på grund av respiratorisk distress kort efter intag av Acarizax. I dessa fall ska behandlingen avbrytas permanent eller tills läkaren råder annorlunda.

*I kliniska studier observerades hosta med samma frekvens för Acarizax och placebo.

Pediatrisk population

Acarizax är inte indicerat för barn <12 år (se avsnitt 4.2). Det finns endast begränsade data för barn i åldern 5-11 år och inga data vid behandling med Acarizax hos barn <5 år. Rapporterade biverkningarna hos ungdomar har varit liknande i frekvens, typ och svårighetsgrad som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I fas I studier har vuxna patienter med allergi orsakad av husdammskvalster exponerats för doser upp till 32 SQ-HDM. Det finns inga data hos ungdomar för exponering av doser över den rekommenderade dagliga dosen 12 SQ-HDM.

Om doser högre än den rekommenderade dagliga dosen intas, ökar risken för biverkningar, inklusive risken för systemiska allergiska reaktioner eller svåra lokala allergiska reaktioner. Vid svåra reaktioner såsom angioödem, sväljsvårigheter, andningssvårigheter, röstförändringar eller trånghets känsla i halsen ska en omedelbar medicinsk bedömning göras. Dessa reaktioner bör behandlas med relevanta symtomlindrande läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allergenextrakt, husdammskvalster

ATC-kod: V01AA03

Verkningsmekanism

Acarizax är allergenspecifik immunterapi. Specifik immunterapi med allergenprodukter innebär upprepad administrering av allergener till allergiska individer med syfte att modifiera det immunologiska svaret på allergenet.

Immunsystemet är målorgan för den farmakologiska effekten av allergenspecifik immunterapi, men den kompletta och exakta verkningsmekanismen avseende den kliniska effekten är inte helt klarlagd. Behandling med Acarizax har visats framkalla en ökning av husdammskvalsterspecifikt IgG₄ och inducerar ett systemiskt antikroppssvar som kan konkurrera med IgE i bindningen av husdammskvalsterallergen. Denna effekt ses redan efter 4 veckors behandling.

Acarizax påverkar orsaken till respiratorisk husdammskvalsterallergisk sjukdom, och den kliniska effekten under behandling har visats för både övre och nedre luftvägarna. Det underliggande skydd som erhålls av Acarizax leder till förbättring av sjukdomskontrollen och ökad livskvalitet visad genom minskade symtom, minskat behov av andra läkemedel och en minskad risk för exacerbation.

Klinisk effekt hos vuxna

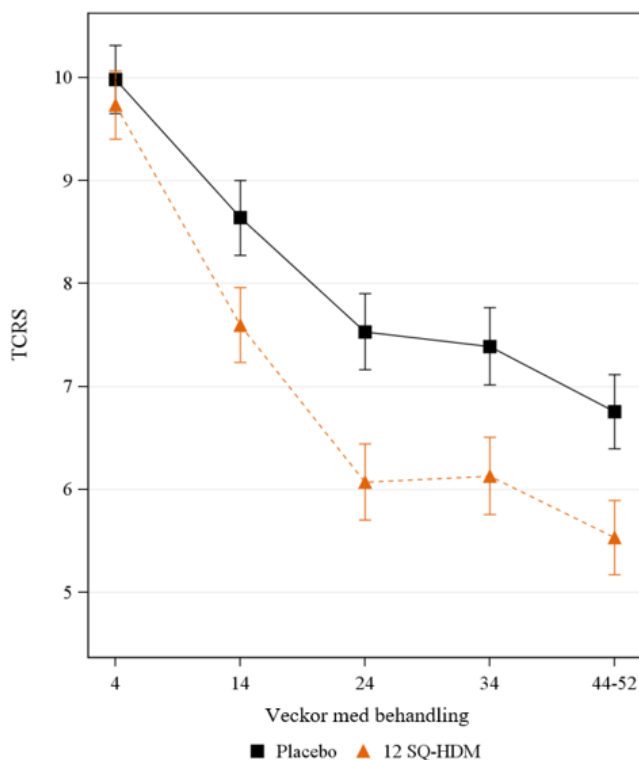
Effekten av behandling med Acarizax 12 SQ-HDM vid respiratorisk husdammskvalsterallergisk sjukdom undersöktes i två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier med olika effektmått och olika patientpopulationer. Två tredjedelar av patienterna var sensibiliserade för fler allergen än just husdammskvalster. Sensibilisering för enbart husdammskvalster eller

husdammskvalster och ett eller flera andra allergen påverkade inte resultatet i studierna. Stödande belegg från en studie i allergenexponeringskammare och en studie med lägre doser presenteras också.

Allergisk rinit

MERIT-studien (MT-06)

- MERIT-studien inkluderade 992 vuxna med måttlig till svår husdammskvalsterallergisk rinit trots användning av rinitläkemedel. Patienterna randomiserades till ca 1 års daglig behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo och fick fri tillgång till standardiserad behandling med rinitläkemedel. Patienterna träffade en specialist ungefär varannan månad under hela studien.
- Primärt effektmått var den genomsnittliga dagliga totala kombinerade rinitpoängen (TCRS) utvärderad under de 8 sista behandlingsveckorna.
 - TCRS var summan av rinitssymtopoängen och rinitmedicineringspoängen. Rinitssymtopoängen utvärderade 4 nässymtom (rinnande näsa, nästäppa, kliande näsa, nysningar) dagligen på en skala mellan 0-3 (inga, milda, måttliga, svåra symtom) dvs. poängintervall: 0-12. Rinitmedicineringspoängen var summan av poängen för intag av nasala steroider (2 poäng per puff, max 4 puffar/dag) och orala antihistaminer (4 poäng/tablett, max 1 tablett/dag) dvs. poängintervall: 0-12. Därmed är poängintervall för TCRS: 0-24.
- Ytterligare fördefinierade viktiga sekundära effektmått var den totala kombinerade rinokonjunktivpoängen och rinokonjunktivitivskvaliteten (RQLQ).
- Post-hoc analys av dagarna med rinitexacerbation genomfördes också för att ytterligare illustrera den kliniska relevansen av resultaten.
 - En rinitexacerbation definierades som en dag när patienten åter hade den höga grad av symtom som krävdes för att inkluderas i studien: en rinitssymtopoäng på minst 6 eller minst 5 med ett symtom klassat som svårt.



MERIT-studien: Utveckling över tid av den totala kombinerade rinitpoängen

TCRS: total kombinerad rinitpoäng (symtom- + medicineringspoäng).

Primärt effektmått var genomsnittlig daglig TCRS under de ca 8 sista behandlingsveckorna (vecka ~44-52).

Justerat medelvärde för genomsnittligt TCRS över tid med felstaplar för skillnaderna i justerat medelvärde. Ej överlappande intervall indikerar en statistisk signifikant skillnad mellan grupperna.

MERIT-resultat	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt		
Primärt effektmått	N	Poäng	N	Poäng	Absolut skillnad^c	Relativ skillnad^d	p-värde
Total kombinerad rinitpoäng							
FAS-MI ^a (justerat medelvärde)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (justerat medelvärde)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18 %	0,001
FAS ^b (median)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
Fördefinerade viktiga sekundära effektmått							
	N	Poäng	N	Poäng	Absolut skillnad^c	Relativ skillnad^d	p-värde
Rinitsymtompöäng							
FAS ^b (justerat medelvärde)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16 %	0,003
FAS ^b (median)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
Rinitmedicineringspoäng							
FAS ^b (justerat medelvärde)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21 %	0,024
FAS ^b (median)	284	2,83	298	4,00	1,17	29 %	-
Total kombinerad rinokonjunktivtpöäng							
FAS ^b (justerat medelvärde)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13 %	0,029
FAS ^b (median)	241	8,38	257	10,05	1,67	17 %	-
Rinokonjunktivtlivskvalitet frågeformulär (RQLQ(S)) poäng							
FAS ^b (justerat medelvärde)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12 %	0,031
FAS ^b (median)	229	1,25	240	1,46	0,21	14 %	-
Post-hoc effektmått	N	Proportion	N	Proportion	Odds ratio^f [95 % CL]		p-värde
Sannolikheten för en dag med rinitexacerbation							
FAS (uppskattning) ^b	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28;0,72]		0,001
Sanolikheten för en dag med rinitexacerbation trots användning av rinitläkemedel							
FAS (uppskattning) ^b	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32;0,81]		0,005

N: antal patienter i behandlingsgruppen med data tillgänglig för analys. CL: konfidensgränser

^a FAS-MI: fullständigt analysset med multipla imputeringar. I analysen hanteras patienter som avbröt studien före effektbedömningsperioden som placebo patienter. För den primära analysen (FAS-MI) var endast den absoluta skillnaden i förväg specificerad.

^b FAS: fullständigt analysset. Alla tillgängliga data använda fullt ut, dvs. patienter som lämnade data under effektbedömningsperioden.

^c Absolut skillnad: placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % konfidensgränser.

^d Relativ skillnad mot placebo: placebo minus 12 SQ-HDM dividerat med placebo.

^e Skillnaden mellan 12 SQ-HDM och placebo var primärt driven av skillnader på tre områden: sömnproblem, praktiska problem och nässymtom.

^f Odds ratio för att få en rinitexacerbation: 12 SQ-HDM jämfört med placebo.

Stödjande belegg - allergisk rinit

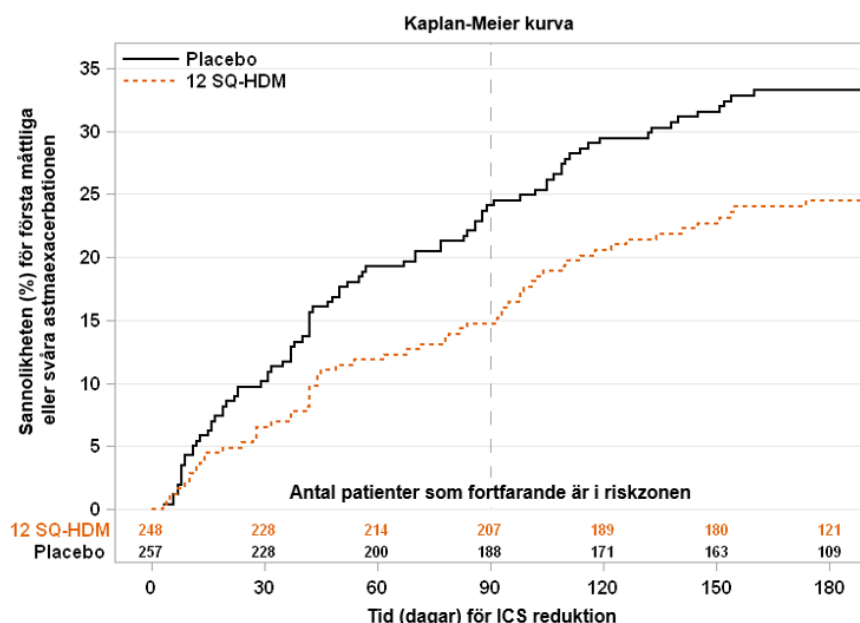
En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie i allergenexponeringskammare genomfördes hos 124 vuxna med husdammskvalsterallergisk rinit. Före varje allergenprovokation utsattes all allergimedicerad. Vid den sista allergenprovokationen efter 24 veckors behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo, var medelvärdet för rinitsymtompöängen 7,45 [6,57; 8,33] i placebogruppen och 3,83 [2,94; 4,72] i 12 SQ-HDM gruppen, vilket motsvarar en absolut skillnad på 3,62 och en relativ skillnad på 49 % (95 % konfidensintervall [35 %, 60 %], p < 0,001). Skillnaden mellan 12 SQ-HDM och placebo var också statistiskt signifikant vid 16 veckor (medelvärden på 4,82 och 6,90, skillnad på 2,08 vilket motsvarar 30 %, 95 % CI [17 %, 42 %], p < 0,001) och vid 8 veckor (medelvärden på 5,34 och 6,71, skillnad på 1,37 vilket motsvarar 20 %, 95 % CI [7 %, 33 %], p = 0,007).

Allergisk astma

MITRA-studien (MT-04)

MITRA-studien inkluderade 834 vuxna med husdammskvalsterallergisk astma som inte var välkontrollerad med daglig dos inhalationssteroid (ICS) motsvarande 400-1200 µg budesonid. Alla patienter fick 7-12 månaders behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo utöver ICS och kortverkande beta-agonist innan reduktion av ICS. Ingen titreringsfas för att fastställa lägsta underhållsdos av ICS genomfördes innan randomisering. Effekten bedömdes efter tid till första måttliga eller allvarliga astmaexacerbationen under ICS reduktion de sista 6 månaderna av 13-18 månaders behandling.

- Definitionen av en måttlig astmaexacerbation var uppfylld om patienten uppfyllde en eller flera av nedanstående 4 kriterier och det samtidigt medförde en ändrad behandling:
 - Nattligt uppvaknande eller ökade symtom: nattliga uppvaknanden på grund av astma som kräver kortverkande β_2 agonist (SABA) i två på varandra följande nätter eller en ökning på $\geq 0,75$ från baslinjen i daglig symtampoäng i två på varandra följande dagar.
 - Ökad SABA användning: ökning från baslinjen i tillfällen av SABA användning i två på varandra följande dagar (minsta ökning: 4 puffar/dag).
 - Försämring av lungfunktion: $\geq 20\%$ minskning av PEF-värdet från baslinjen i minst två på varandra följande morgnar/kvällar eller $\geq 20\%$ minskning i FEV1 från baslinjen.
 - Sjukvårdsbesök: besök på akutmottagning/prövningsställe för astmabehandling som inte krävde systemiska kortikosteroider.
- En svår astmaexacerbation definierades som upplevelse av minst ett av följande:
 - Behov av systemiska kortikosteroider i ≥ 3 dagar
 - Besök på akutmottagning som krävde systemiska kortikosteroider eller sjukhusvistelse ≥ 12 h.



MITRA-studien – illustration av primära effektdata: Utveckling över tid av risken för en svår till måttlig astmaexacerbation under ICS reduktion/utsättning.

På grafen representerar tid = 0 tiden för ICS reduktion till 50 %. Efter cirka 3 månader, dvs. vid tid = 90 dagar, sattes ICS behandlingen ut helt för de patienter som inte haft en exacerbation.

MITRA-resultat	12 SQ-HDM		Placebo		Effekt 12 SQ-HDM mot placebo		p-värde
	N	n (%)	N	n (%)	Risikkvot [95 % CL]	Riskreduktion ^a	
Primärt effektmått							
Exacerbation, måttlig till svår (FAS-MI) ^b	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	0,69 [0,50;0,96]	31 %	0,027
Exacerbation, måttlig till svår (FAS) ^c	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	0,66 [0,47;0,93]	34 %	0,017

MITRA-resultat	12 SQ-HDM		Placebo		Effekt 12 SQ-HDM mot placebo		p- värde
	N	n (%)	N	n (%)	Risikkvot [95 % CL]	Risk- reduktion ^a	
Predefinierade analyser av komponenter av primärt effektmått							
Nattligt uppvaknande eller ökade symtom ^c	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	0,64 [0,42;0,96]	36 %	0,031
Ökad SABA användning ^c	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	0,52 [0,29;0,94]	48 %	0,029
Försämring av lungfunktion ^c	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	0,58 [0,36;0,93]	42 %	0,022
Svår exacerbation ^c	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	0,49 [0,23;1,08]	51 %	0,076

N: antal patienter i behandlingsgruppen med data tillgänglig för analys.

n (%): antal och procent av patienterna i behandlingsgruppen som mötte kriterierna.

CL: konfidensgränser

^a Skattat av risikkvot

^b FAS-MI: fullständigt analysset med multipla imputeringar. I analysen hanteras patienter som avbröt studien före effektbedömningsperioden som placebo patienter.

^c FAS: fullständigt analysset. Alla tillgängliga data använda fullt ut, dvs. patienter som lämnade data under effektbedömningsperioden.

Post-hoc analyser av astmasymtom och symptomatisk läkemedelsanvändning under de 4 sista behandlingsveckorna innan reduktion av inhalationssteroider genomfördes också för att undersöka effekten av Acarizax som tillägg till inhalationssteroider. Analysen tittade på poängen för dagliga och nattliga astmasymtom, nattliga uppvaknanden och SABA intag. Post-hoc analysen visade konsekventa numeriska skillnader till fördel för 12 SQ-HDM jämfört med placebo för alla undersökta parametrar under de sista 4 veckorna innan reduktion av inhalationssteroider. Skillnaderna var bara statistiskt signifikanta för poängen för dagliga astmasymtom (p=0,0450) och oddsen för inga nattliga uppvaknanden (p=0,0409).

Stödjande belägg - allergisk astma

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie, randomiserades 604 patienter ≥ 14 år med husdammskvalsterallergisk astma kontrollerad av inhalationssteroider (100-800 μg budesonid) och en klinisk historia av husdammskvalsterallergisk rinit till cirka 1 års behandling med 1, 3 eller 6 SQ-HDM eller placebo. Vid den 4 veckor långa effektutvärderingsperioden i slutet på studien, var medelförändringen från baslinjen i daglig ICS dos 207,6 μg budesonid i 6 SQ-HDM gruppen och 126,3 μg i placebogruppen vilket motsvarar en absolut skillnad på 81 μg budesonid per dag (95 % konfidensintervall [27;136], p=0,004. Relativt medelvärde och median ICS reduktion från baslinjen var 42 % och 50 % för 6 SQ-HDM och 15 % och 25 % för placebo. I en post-hoc analys av en subgrupp (N=108) av individer med sämre astmakontroll och ICS ≥ 400 μg budesonid, var medelförändringen från baslinjen i daglig ICS dos 384,4 μg budesonid i 6 SQ-HDM gruppen och 57,8 μg i placebogruppen vilken motsvarar en absolut skillnad mellan 6 SQ-HDM och placebo på 327 μg budesonid per dag (95 % CI [182;471], p<0,0001, post-hoc analys).

Pediatrik population

Allergisk rinit:

Barn i åldern 5-11 år

Klinisk erfarenhet vid behandling av allergisk rinit med Acarizax för barn <12 år har inte fastställts.

Ungdomar 12-17 år

Effekten av behandling med Acarizax 12 SQ-HDM vid husdammskvalsterallergisk rinit hos ungdomar undersöktes i två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier (P001 och TO-203-3-2). I dessa studier var en andel av patienterna ungdomar.

- P001-studien inkluderade 189 ungdomar (av totalt 1482 randomiserade patienter) med måttlig till svår husdammskvalsterallergisk rinit/rinokonjunktivit med eller utan astma. Patienter randomiserades till ca 1 års daglig behandling med 12 SQ-HDM eller placebo och hade fri tillgång till standardiserad behandling med rinitläkemedel.

Primärt effektmått var den genomsnittliga dagliga totala kombinerade rinitpoängen (TCRS) utvärderad under de 8 sista behandlingsveckorna.

Efter 1 års behandling med 12 SQ-HDM var den absoluta skillnaden i medianvärde 1,0 (95% konfidensintervall [0,1; 2,0]) och den relativa skillnaden 22% (p=0,024) jämfört med placebo i ungdomsgruppen.

- TO-203-3-2 studien inkluderade 278 ungdomar (av totalt 851 randomiserade patienter) med måttlig till svår husdammskvalsterallergisk rinit. Patienterna randomiserades till ca 1 års daglig behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM, eller placebo och hade fri tillgång till standardiserad behandling med rinitläkemedel.

Primärt effektmål var den genomsnittliga dagliga TCRS utvärderad under de sista 8 behandlingsveckorna.

Vid slutet av studien, efter 1 års behandling med 12 SQ-HDM, var den absoluta skillnaden i medelvärde 1,0 (95% konfidensintervall [0,1; 1,9], p=0,037) och den relativa skillnaden 20% jämfört med placebo i ungdomsgruppen.

Ungdomssubgrupper	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt		p-värde
	N	Poäng	N	Poäng	Absolut skillnad	Relativ skillnad ^d	
P001							
FAS (justerat medelvärde)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1;2,3]	25%	<0,05
FAS (median)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1;2,0]	22%	0,024
TO-203-3-2							
FAS (justerat medelvärde)	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1;1,9]	20%	0,037
FAS (median)	99	4,2	92	5,2	1,0	19%	-

TCRS: total kombinerad rinitpoäng

^a: ANCOVA

^b: Hodges-Lehmann-estimat med 95% konfidensintervall (primär analys i P001-studien)

^c: Modell med linjära blandade effekter (primär analys i TO-203-3-2-studien)

^d: Relativ skillnad jämfört med placebo: placebo minus 12 SQ-HDM dividerat med placebo

Allergisk astma:

Pediatrik population i åldern 5-17 år

Klinisk erfarenhet av behandling av allergisk astma med Acarizax hos barn <18 år har inte fastställts.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Acarizax hos barn under 5 år för respiratorisk husdammskvalsterallergi (behandling av allergisk rinit, behandling av astma) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Äldre population

Acarizax är inte indicerat till patienter >65 år (se avsnitt 4.2). Det finns begränsade säkerhets- och tolerabilitetsdata för äldre patienter >65 år.

Långtidsbehandling

Internationella behandlingsriktlinjer hänvisar till en behandlingstid på 3 år för allergenspecifik immunterapi för att uppnå sjukdomsmodifierande effekt. Effektdata finns tillgängliga för 18 månaders behandling med Acarizax från MITRA-studien. Långtidseffekt har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga kliniska försök har utförts avseende den farmakokinetiska profilen och metabolismen av Acarizax. Effekten av allergenspecifik immunterapi förmedlas genom immunologiska mekanismer, och det finns begränsad information om de farmakokinetiska egenskaperna.

De aktiva molekylerna i ett allergenextrakt består främst av proteiner. För sublingualt administrerade produkter för specifik immunterapi, har studier visat att det inte sker någon passiv absorption av allergenet genom munslemhinnan. Evidens pekar mot att allergener tas upp genom munslemhinnan via dendritiska celler, särskilt langerhanska celler. Allergen som inte absorberas på detta sätt förväntas hydrolyseras till aminosyror och små polypeptider i mag-tarmkanalens lumen. Inga evidens tyder på att allergener i Acarizax absorberas till kärlsystemet i någon större utsträckning efter sublingual administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och reproduktionseffekter i mus visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin (från fisk)

Mannitol

Natriumhydroxid (för pH justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister i ytterkartong. Varje blisterförpackning innehåller 10 frystorkade tabletter.

Förpackningsstorlekar: 10, 30 och 90

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32830

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.11.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 30.8.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.3.2022