

1. LEGEMIDLETS NAVN

Acarizax 12 SQ-HDM sublingvalt lyofilisat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Standardisert allergenekstrakt fra husstøvmidd *Dermatophagoides pteronyssinus* og *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM* per sublingvalt lyofilisat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

* [SQ-HDM er doseenheten for Acarizax. SQ er en metode for standardisering av biologisk styrke, hovedallergeninnhold og kompleksitet for allergenekstraktet. HDM er en forkortelse for house dust mite (husstøvmidd).]

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvalt lyofilisat

Hvitt til off-white, rundt frysetørket, preget sublingvalt lyofilisat

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Acarizax er indisert for voksne pasienter (18-65 år) diagnostisert med sykehistorie og en positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE test mot husstøvmidd med minst en av følgende tilstander:

- vedvarende moderat til alvorlig allergisk rhinitt mot husstøvmidd til tross for bruk av symptomlindrende legemidler
- allergisk astma mot husstøvmidd som ikke er velkontrollert med inhalasjonskortikosteroider og samtidig mild til alvorlig allergisk rhinitt mot husstøvmidd. Pasientens astmastatus må grundig evalueres før behandlingsstart (se pkt. 4.3).

Acarizax er indisert for barn (5-17 år) diagnostisert med sykehistorie og en positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE test mot husstøvmidd med vedvarende moderat til alvorlig allergisk rhinitt forårsaket av husstøvmidd til tross for bruk av symptomlindrende legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose for barn og voksne (5-65 år) er et sublingvalt lyofilisat (12 SQ-HDM) daglig.

Klinisk effekt er forventet 8-14 uker etter oppstart. Internasjonale behandlingsretningslinjer viser til en behandlingsperiode på 3 år for immunterapi mot allergi, for å oppnå sykdomsmodifisering. Effektdata er tilgjengelig for 18 måneder med behandling med Acarizax hos voksne. Det finnes ingen tilgjengelige data for 3 års behandling (se pkt. 5.1). Hvis ingen forbedringer observeres i løpet av det første behandlingsåret med Acarizax er det ingen indikasjon for å fortsette behandlingen.

Pediatrisk populasjon

Allergisk rhinitt: Doseringen som skal brukes hos barn (5-17 år), er den samme som hos voksne.

Klinisk erfaring fra behandling av allergisk rhinitt med Acarizax hos barn <5 år er ikke blitt etablert.

Acarizax er ikke ment for behandling av allergisk rhinitt hos barn <5 år. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Allergisk astma: Effekten av behandling av allergisk astma med Acarizax hos barn <18 år er ikke blitt etablert. Acarizax er ikke ment for behandling av allergisk astma hos barn <18 år. De tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Eldre populasjon

Det er ikke fastslått klinisk erfaring med immunterapi med Acarizax hos eldre >65 år. Acarizax er ikke ment for bruk hos eldre >65 år (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Behandling med Acarizax bør initieres av leger med erfaring i behandling av allergiske sykdommer.

Det første sublingvale lyofilisatet bør tas under medisinsk tilsyn, og pasienten bør overvåkes i minst en halv time, for å kunne drøfte og mulig behandle eventuelle umiddelbare bivirkninger.

Acarizax er et sublingvalt lyofilisat. Det sublingvale lyofilisatet bør tas ut av blisteret med tørre fingre umiddelbart etter at blisteret er åpnet og plasseres under tungen hvor det vil løses opp. Svelging bør unngås i ca. 1 minutt. Mat og drikke bør ikke inntas de påfølgende 5 minuttene.

Hvis behandling med Acarizax stoppes i en periode opp til 7 dager, kan pasienten fortsette behandlingen. Hvis behandlingen stoppes i mer enn 7 dager, anbefales å kontakte lege før behandlingen fortsetter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med $FEV_1 < 70\%$ av den anslåtte verdi (etter tilfredsstillende farmakologisk behandling) ved initiering av behandling.

Pasienter som har opplevd en alvorlig astmaeksaserbasjon i løpet av siste 3 måneder.

Hos pasienter med astma som erfarer en akutt luftveisinfeksjon, bør initiering av Acarizax-behandling utsettes til infeksjonen er leget.

Pasienter med aktive eller dårlig kontrollerte autoimmune sykdommer, immundefekter, immunsvikt, immunsuppresjon eller malign neoplastisk sykdom med aktuell sykdomsrelevans.

Pasienter med akutt alvorlig betennelse eller munnsår (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Astma

Astma er en kjent risikofaktor for alvorlige systemiske allergiske reaksjoner.

Pasienter må advares om at Acarizax ikke er tiltenkt å behandle akutte astmaeksaserbasjoner. Ved en akutt astmaeksaserbasjon må en korttidsvirkende bronkodilator brukes. Hvis pasienter finner korttidsvirkende bronkodilatorbehandling ineffektiv eller de trenger flere inhalasjoner enn vanlig, må de søke medisinsk hjelp.

Pasienter må informeres om behovet for å søke medisinsk hjelp umiddelbart hvis deres astma forverres plutselig.

Acarizax bør initialt brukes som tilleggsbehandling og ikke som en erstatning for eksisterende astmamedisinering. Brå seponering av astmamedisinering etter initiering av Acarizax-behandling anbefales ikke. Reduksjoner i astmamedisinering bør utføres gradvis under tilsyn av en lege ifølge retningslinjer for astmabehandling.

Alvorlige systemiske allergiske reaksjoner

Seponer behandlingen og kontakt lege umiddelbart ved alvorlige systemiske allergiske reaksjoner, alvorlige astmaeksaserbasjoner, angioødem, problemer med å svelge, pustevansker, stemmeendringer, hypotensjon eller følelse av at halsen er tykk. De systemiske symptomene kan inkludere rødme, pruritus, varmek følelse, generelt ubehag og agitasjon/angst.

Et alternativ for å behandle alvorlige systemiske allergiske reaksjoner er adrenalin. Effekten av adrenalin kan forsterkes hos pasienter som blir behandlet med trisykliske antidepressiva, monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), og/eller COMT-hemmere, noe som kan få fatale følger. Effekten av adrenalin kan bli redusert hos pasienter som er i behandling med beta-blokkere.

Pasienter med hjertesykdom kan ha økt risiko ved systemiske allergiske reaksjoner. Klinisk erfaring ved behandling med Acarizax av pasienter med hjertesykdom er begrenset.

Dette bør tas i betraktning før initiering av immunterapi mot allergi.

Initiering av Acarizax hos pasienter som tidligere har hatt en systemisk allergisk reaksjon mot subkutan immunterapi mot husstøvmidd bør vurderes nøye, midler for å behandle potensielle reaksjoner må være tilgjengelig. Dette er basert på erfaring etter markedsføring av en tilsvarende sublingval tablett for immunterapi mot gresspollen som indikerer at risikoen for alvorlige allergiske reaksjoner kan være økt for pasienter som tidligere har opplevd en systemisk allergisk reaksjon mot subkutan immunterapi mot gresspollen.

Betennelse i munnen

Hos pasienter med alvorlig betennelse i munnen (f.eks. oral lichen planus, munnsår eller trøske), munnsår eller etter kirurgi i munnen, inkludert tanntrekking eller etter tannløsning, bør initiering av Acarizax-behandling utsettes og pågående behandling bør midlertidig avbrytes for å bedre helningen av munnhulen.

Lokale allergiske reaksjoner

Ved behandling med Acarizax, er pasienten eksponert mot allergenet som medfører de allergiske symptomene. Derfor må lokale allergiske reaksjoner forventes under behandlingsperioden. Disse reaksjonene er vanligvis milde eller moderate, men mer alvorlige orofaryngeale reaksjoner kan imidlertid oppstå. Hvis pasienten opplever signifikante lokale bivirkninger fra behandlingen, bør anti-allergisk medisiner (f.eks. antihistaminer) vurderes.

Eosinofil øsofagitt

Tilfeller av eosinofil øsofagitt har blitt rapportert i forbindelse med behandling med Acarizax. Hos pasienter med alvorlige eller fortsatte gastro-øsofageale symptomer slik som dysfagi eller dyspepsi, må behandling med Acarizax avbrytes og medisinsk evaluering søkes.

Autoimmune sykdommer i bedring

Begrensede data er tilgjengelig om behandling med immunterapi mot allergi hos pasienter med autoimmune sykdommer i bedring. Acarizax må derfor foreskrives med varsomhet hos disse pasientene.

Matallergi

Acarizax kan inneholde spormengder av fiskeprotein. Tilgjengelige data har ikke indikert en økt risiko for allergiske reaksjoner hos pasienter med fiskeallergi.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført på mennesker og ingen potensielle legemiddelinteraksjoner har blitt identifisert fra noen kilde. Samtidig behandling med symptomlindrende anti-allergiske legemidler, kan øke pasientens toleransenivå for immunterapi. Dette må vurderes ved seponering av slike legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen klinisk erfaring med bruk av Acarizax hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen økt risiko for fosteret. Behandling med Acarizax bør ikke startes under graviditet. Dersom pasienten blir gravid under behandlingen, kan behandlingen fortsette etter evaluering av pasientens generelle tilstand (inkludert lungefunksjon) og reaksjoner på tidligere behandling med Acarizax. Pasienter som har astma bør følges nøye under graviditeten.

Amming

Det foreligger ingen kliniske data om bruken av Acarizax under amming. Det antas at spedbarn som ammes ikke blir påvirket.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data med hensyn til fertilitet ved bruk av Acarizax. I en repeterende dosetoksistetsstudie på mus ble ingen effekter observert i reproduksjonsorganene hos begge kjønn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Acarizax har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Personer som tar Acarizax må primært forvente at milde til moderate lokale allergiske reaksjoner oppstår i løpet av de første dagene og går over med fortsatt behandling (1-3 måneder) (se pkt. 4.4). I de fleste tilfeller må reaksjonen forventes å starte innen 5 minutter etter inntak av Acarizax hver dag det forekommer og avta etter minutter eller timer. Alvorligere orofaryngeale allergiske reaksjoner kan oppstå (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av alvorlig akutt forverring av astmasymptomer har blitt rapportert. Pasienter med kjente risikofaktorer bør ikke initieres behandling med Acarizax (se pkt. 4.3).

Tabellarisk liste over bivirkninger

Følgende tabell over bivirkninger er basert på data fra placebo-kontrollerte kliniske forsøk som undersøkte Acarizax hos voksne og unge (mer enn 2100 pasienter behandlet med Acarizax) med allergisk rhinitt og/eller allergisk astma mot husstøvmidd og fra spontan rapportering.

Bivirkningene er delt inn i grupper etter MedDRA frekvenskonvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt
	Vanlige	Bronkitt, faryngitt, rhinitt, sinusitt
	Mindre vanlige	Laryngitt
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Anafylaktisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Dysgeusi
	Mindre vanlige	Svimmelhet, parestesi
Øyesykdommer	Vanlige	Pruritus i øyet
	Mindre vanlige	Allergisk konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	Svært vanlige	Pruritus i øret
	Mindre vanlige	Ubehag i øret
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjertebank
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Halsirritasjon
	Vanlige	Astma, hoste*, dysfoni, dyspné, orofaryngeal smerte, faryngealt ødem
	Mindre vanlige	Nesetetthet, ubehag i nesen, neseødem, faryngeal erytem, rhinoré, nysing, tetthetsfølelse i svelget, tonsillar hypertrofi
	Sjeldne	Ødem i strupehodet, blokkert nese, trakealt ødem
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Leppeødem, hevelse i munnen, oral pruritus
	Vanlige	Magesmerter, diaré, dysfagi, dyspepsi, gastroøsofageal refluks sykdom, glossodyn, glossitt, leppepruritus, munnsår, peroral smerte, tungepruritus, kvalme, ubehag i munnen, oralt slimhinneerytem, oral parestesi, stomatitt, tungeødem, oppkast
	Mindre vanlige	Tørr munn, leppesmerte, leppesår, irritasjon i spiserøret, blemmer i munnslimhinnen, forstørret spyttkjertel, hypersekresjon av spytt
	Sjeldne	Eosinofil øsofagitt
	Sjeldne	Eosinofil øsofagitt
Hud og underhuds-sykdommer	Vanlige	Pruritus, elveblest
	Mindre vanlige	Erytem
	Sjeldne	Angioødem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Ubehag i brystet, tretthet
	Mindre vanlige	Malaise, fornemmelse av fremmedlegeme

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hvis pasienten opplever signifikante bivirkninger fra behandlingen, bør anti-allergisk medisinering vurderes.

Tilfeller av alvorlige systemiske allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi, har blitt rapportert etter markedsføring. Medisinsk tilsyn ved inntak av første sublingvale lyofilisatet er derfor en viktig

forholdsregel (se pkt. 4.2). Det har imidlertid også forekommet tilfeller av alvorlig systemisk allergisk reaksjon ved doser etterfølgende startdosen.

Ved akutt forverring av astmasymptomer eller alvorlige systemiske allergiske reaksjoner, angioødem, problemer med å svelge, pustevansker, stemmeendringer, hypotensjon eller at halsen er tykk må lege kontaktes umiddelbart. Hypertensive kriser er rapportert etter åndenød kort tid etter inntak av Acarizax. I slike tilfeller bør behandling opphøre permanent eller inntil annet tilrådes av lege.

*I kliniske forsøk ble hoste observert med samme frekvens for Acarizax og placebo.

Pediatrisk populasjon

Ungdom 12-17 år

Rapporterte bivirkninger hos ungdom har tilsvarende frekvens, type og alvorlighet som hos voksne.

Barn 5–11 år

Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos barn behandlet med Acarizax lik den som ble observert hos voksne og ungdom. De fleste bivirkningene var milde til moderate i alvorlighetsgrad og hadde en lignende frekvenskategori for barn som for voksne/ungdom. Den generelle sikkerhetsprofilen hos barn med astma var likt barn uten astma. Sikkerhetsprofilen til Acarizax hos barn er primært basert på data fra dobbeltblindede, placebokontrollerte, multinasjonale kliniske studier (ca. 900 barn behandlet med Acarizax) med aktiv angivelse av forhåndsdefinerte lokale bivirkninger de første 28 dagene av behandlingen.

Følgende bivirkninger ble observert med en høyere frekvens i studiene med barn sammenlignet med studiene med voksne og ungdom:

Magesmerter, diaré, dysgeusi, glossodyn, munnsår, kvalme, faryngealt ødem og tungeødem tilhørte frekvenskategorien svært vanlige ($\geq 1/10$). Alle disse var blant de forhåndsdefinerte angitte bivirkningene.

Symptomer på allergisk konjunktivitt ble rapportert med frekvensen vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Angioødem og eosinofil øsofagitt ble rapportert med frekvensen mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Barn < 5 år

Det finnes ingen data om behandling med Acarizax hos barn < 5 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I fase I-studier ble voksne pasienter med husstøvmiddallergi utsatt for doser på opptil 32 SQ-HDM. Data om eksponering av doser over anbefalt daglig dose på 12 SQ-HDM er ikke tilgjengelig hos barn (5-17 år).

Hvis det tas doser høyere enn den anbefalte daglige dosen, kan risikoen for bivirkninger øke, inkludert risikoen for systemiske allergiske reaksjoner eller alvorlige lokale reaksjoner. Hvis det forekommer alvorlige reaksjoner som angioødem, problemer med å svelge, pustebesvær, forandring i stemmen eller følelsen av at halsen er tykk må lege kontaktes umiddelbart. Disse reaksjonene skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Allergenekstrakter, husstøvmidd
ATC-kode: V01AA03

Virkningsmekanisme

Acarizax er immunterapi mot allergi. Immunterapi mot allergi med allergenprodukter er gjentatt administrering av allergener for allergiske personer med hensikt å endre den immunologiske responsen mot allergenet.

Immunsystemet er målet for den farmakodynamiske effekten av immunterapi mot allergi, men den fullstendige og eksakte virkningsmekanismen angående klinisk effekt er ikke helt klarlagt. Behandling med Acarizax har vist seg å fremkalle en økning i husstøvmiddspesifikt IgG₄ og å fremkalle en systemisk antistoffrespons som kan konkurrere med IgE i bindingen av husstøvmiddallergener. Denne effekten ble observert allerede etter 4 ukers behandling.

Acarizax virker ved å ta for seg årsaken til respiratorisk allergisk sykdom mot husstøvmidd, og klinisk effekt under behandlingen har blitt vist for både øvre og nedre luftveier. Den underliggende beskyttelsen som oppnås med Acarizax fører til forbedret sykdomskontroll og forbedret livskvalitet vist gjennom symptomlindring, redusert behov for annen medisiner og redusert risiko for eksaserbasjon.

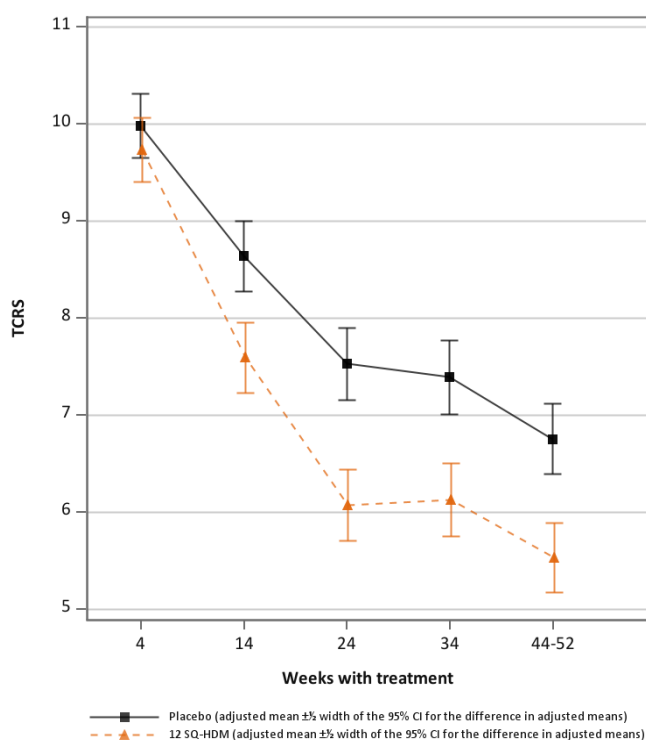
Klinisk effekt hos voksne

Behandlingseffekten med Acarizax 12 SQ-HDM ved respiratorisk allergisk sykdom mot husstøvmidd ble undersøkt i to dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte forsøk med forskjellige endepunkter og i forskjellige pasientpopulasjoner. To tredjedeler av forsøkspersonene ble utsatt for mer allergener enn bare husstøvmidd. Å bli utsatt for kun husstøvmidd eller husstøvmidd og ett eller flere andre allergener påvirket ikke forsøksresultatene. Støttende erfaring fra et kammerforsøk med allergeneksponering samt et forsøk utført med lavere doser er også presentert.

Allergisk rhinitt

MERIT-forsøket (MT-06)

- MERIT-forsøket omfattet 992 voksne med moderat til alvorlig allergisk rhinitt mot husstøvmidd til tross for bruk av rhinittfarmakoterapi. Personene ble randomisert til ca. 1 år med daglig behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo og fikk fri tilgang til standardisert rhinittfarmakoterapi. Personene ble undersøkt av spesialist ca. hver annen måned under forsøket.
- Det primære endepunktet var den gjennomsnittlige daglige totale kombinerte rhinittscore (TCRS) evaluert i løpet av de 8 siste behandlingsukene.
 - TCRS var summen av rhinittsymptomscore og rhinittmedisineringscore.
Rhinittsymptomscore evaluerte 4 nasalsymptomer (rennende nese, tett nese, kløende nese, nysing) daglig på en skala fra 0-3 (ingen, milde, moderate, alvorlige symptomer), dvs. skalaens område er 0-12. Rhinittmedisineringscore var summen av score for nasalt steroideinntak (2 poeng per dose, maks. 4 doser/dag) og oralt antihistamininntak (4 poeng/tablett, maks. 1 tablett/dag), dvs. område: 0-12. Dermed er TCRS-området: 0-24.
- Ytterligere forhåndsdefinerte sekundære endepunkter var den totale kombinerte rhinokonjunktivittscore og rhinokonjunktivitis quality of life (RQLQ).
- Post-hoc-analyser av dagene med en rhinitteksaserbasjon ble også utført for videre å illustrere resultatenes kliniske relevans.
 - En rhinitteksaserbasjon ble definert som en dag da personen kom tilbake til det høye nivået symptomer tilsvarende inklusjonskriteriet: en rhinittsymptomscore på minst 6 eller minst 5 med et symptom i tillegg ble rangert som alvorlig.



MERIT-forsøket: Utviklingen over tid av den totale kombinerte rhinittscore

TCRS: total kombinert rhinittscore (symptomer + medisineringscore).

Det primære endepunktet var gjennomsnittlig daglig TCRS i løpet av de ca. 8 siste behandlingsukene (uke ~44-52).

Justerte middelverdier av de gjennomsnittlige TCRS over tid med error bars for forskjellen i justerte middelverdier. Ikke-overlappende intervaller indikerer en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene.

x-akse: Uker med behandling

MERIT-resultater	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt		
Primært endepunkt	N	Score	N	Score	Absolutt forskjell ^c	Relativ forskjell ^d	p-verdi
Total kombinert rhinittscore							
FAS-MI ^a (justert middelverdi)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (justert middelverdi)	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 %	-
Forhåndsdefinerte sekundære hovedendepunkter	N	Score	N	Score	Absolutt forskjell^c	Relativ forskjell^d	p-verdi
Rhinittsymptomscore							
FAS ^b (justert middelverdi)	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 %	-
Rhinittmedisineringscore							
FAS ^b (justert middelverdi)	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 kombinert rhinittkonjunktivittscore							
FAS ^b (justert middelverdi)	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 %	-
Spørreskjemaet "rhinoconjunctivitis quality of life" (RQLQ(S)) score							
FAS ^b (justert middelverdi)	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 %	-

MERIT-resultater	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt	
Post-hoc endepunkter	N	Propor-sjon	N	Propor-sjon	Odds forhold ^f [95 % CL]	P-verdi
Sannsynlighet for å ha en dag med en rhinitteksaserbasjon						
FAS (estimat) ^b	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28;0,72]	0,001
Sannsynlighet for å ha en dag med en rhinitteksaserbasjon uten bruk av rhinittfarmakoterapi						
FAS (estimat) ^b	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32;0,81]	0,005

N: antall personer i behandlingsgruppe med data tilgjengelig for analysen. CL: konfidensgrenser

^a FAS-MI: fullt analysesett med mange beskyldninger (multiple imputations). Analysen behandler personer som avbrøt forsøket før effektvurderingsperioden som placebopersoner. For primæranalysen (FAS-MI) ble kun den absolutte forskjellen forhåndsspesifisert.

^b FAS: fullt analysesett. Alle tilgjengelige data brukt i hele sin utstrekning, dvs. personer som sørget for data i løpet av effektvurderingsperioden.

^c Absolutt forskjell: placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % konfidensgrenser.

^d Relativ forskjell fra placebo: placebo minus 12 SQ-HDM dividert med placebo.

^e Forskjellen mellom 12 SQ-HDM og placebo ble primært drevet av forskjeller i tre områder: søvnproblemer, praktiske problemer og nesesyntomer.

^f Odds forhold for å ha en rhinitteksaserbasjon: 12 SQ-HDM mot placebo.

Støttende bevis – allergisk rhinitt

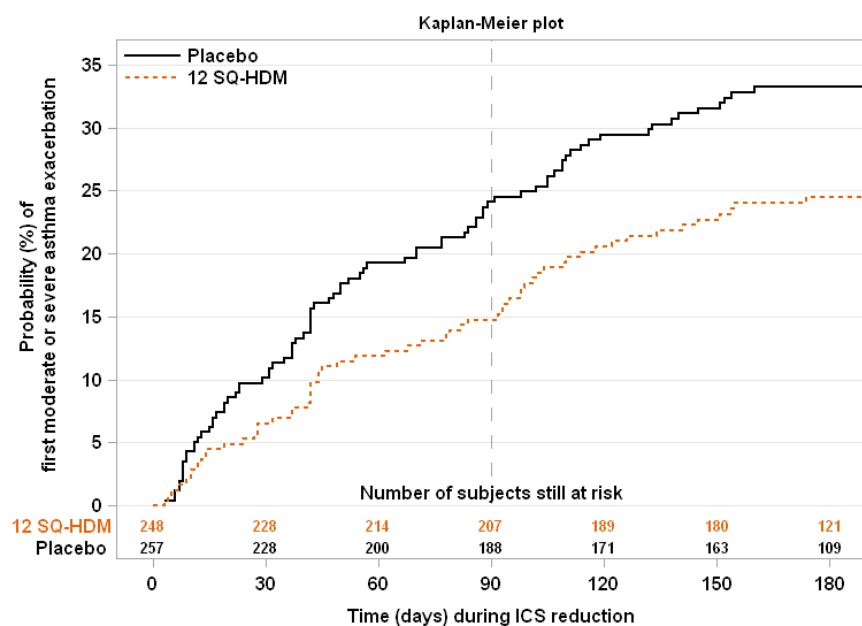
Et randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert fase II-forsøk ble utført i et allergeneksponeringskammer hos 124 voksne med allergisk rhinitt mot husstøvmidd. Før hver allergenprovokasjon ble all allergifarmakoterapi seponert. En allergenprovokasjon ved slutten av forsøket etter 24 ukers behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo, viste en middel rhinittsymptomscore på 7,45 [6,57;8,33] i placebogruppen og 3,83 [2,94;4,72] i 12 SQ-HDM-gruppen, tilsvarende en absolutt forskjell på 3,62 og en relativ forskjell på 49 % (95 % konfidensintervall [35 %;60 %], $p < 0,001$). Forskjellen mellom 12 SQ-HDM og placebo var også statistisk signifikant ved 16 uker (gjennomsnittlig scores på 4,82 og 6,90, forskjell på 2,08 tilsvarende 30 %, 95 % CI [17 %;42 %], $p < 0,001$) og ved 8 uker (gjennomsnittlig scores på 5,34 og 6,71, forskjell på 1,37 tilsvarende 20 %, 95 % CI [7 %;33 %], $p = 0,007$).

Allergisk astma

MITRA-forsøket (MT-04)

MITRA-forsøket omfattet 834 voksne med allergisk astma mot husstøvmidd som ikke var godt nok kontrollert med daglig bruk av inhalert kortikosteroider (ICS) tilsvarende 400-1200 µg budesonid. Alle personer fikk 7-12 måneders behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo i tillegg til ICS og korttidsvirkende beta-2-agonist før reduksjon av ICS. Det ble ikke brukt noen titreringsfase for å fastslå den laveste vedlikeholdsdosen av ICS før randomisering. Effekt ble vurdert på tidspunktet for første moderate eller alvorlige astmaeksaserbasjon under ICS reduksjon over de siste 6 måneder av 13-18 måneders behandling.

- Definisjonen av en moderat astmaeksaserbasjon ble definert ved at en person opplevde et eller flere av de 4 kriteriene under, og det førte til behandlingsendring.
 - Oppvåkning om natta eller økning i symptomer: oppvåkning(er) om natta på grunn av astma som krever korttidsvirkende β_2 -agonist (SABA) for to etterfølgende netter eller økning på $\geq 0,75$ fra grunnlinjen i daglige symptomscore på to etterfølgende dager.
 - Økt bruk av SABA: økning fra grunnlinjen ved bruk av SABA på to påfølgende dager (minimal økning: 4 doser/dag).
 - Forringelse av lungefunksjon: ≥ 20 % reduksjon i PEF fra grunnlinjen på minst to etterfølgende morgener/kvelder eller ≥ 20 % reduksjon i FEV1 fra grunnlinjen.
 - Sykehusinnleggelse: innleggelse i akuttrom / forsøkssted for astmabehandling som ikke krever systemiske kortikosteroider.
- En alvorlig astmaeksaserbasjon ble definert som å oppleve minst et av de to følgende:
 - Behov for systemiske kortikosteroider i ≥ 3 dager
 - Akuttrombesøk som krever systemiske kortikosteroider eller innleggelse i ≥ 12 t.



MITRA-forsøk – illustrasjon av primære effektdata:
Utvikling over tid av risikoen for å oppleve en moderat eller alvorlig astmaeksaserbasjon i løpet av ICS reduksjon/fjerning.

På grafen representerer tid = 0 tiden for ICS-reduksjonen til 50 %. Etter ca. 3 måneder, dvs. ved tiden = 90 dager, ble ICS fullstendig fjernet for de personene som ikke hadde eksaserbert.

Kaplan-Meier kurve

y-akse: Sannsynlighet (%) for første moderate til alvorlige astmaeksaserbasjon

x-akse: Tid (dager) med reduksjon i ICS

MITRA-resultater	12 SQ-HDM		Placebo		Effekt 12 SQ-HDM mot placebo		p-verdi
	N	n (%)	N	n (%)	Hazardratio [95 % CL]	Risikoreduk sjon ^a	
Primært endepunkt							
Enhver eksaserbasjon, moderat eller alvorlig (FAS-MI) ^b	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	0,69 [0,50;0,96]	31 %	0,027
Enhver eksaserbasjon, moderat eller alvorlig (FAS) ^c	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	0,66 [0,47;0,93]	34 %	0,017
Forhåndsdefinerte analyser av komponenter av det primære endepunktet							
Oppvåkning om natta eller økning i symptomer ^c	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	0,64 [0,42;0,96]	36 %	0,031
Økt bruk av SABA ^c	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	0,52 [0,29;0,94]	48 %	0,029
Forringelse av lungefunksjon ^c	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	0,58 [0,36;0,93]	42 %	0,022
Alvorlig eksaserbasjon ^c	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	0,49 [0,23;1,08]	51 %	0,076

N: antall personer i behandlingsgruppe med data tilgjengelig for analysen.

n (%): antall og prosentandel av personer i behandlingsgruppe som tilfredsstillte kriterium.

CL: konfidensgrenser

^a Estimert ved fareforhold

^b FAS-MI: fullt analysesett med mange beskyldninger (multiple imputations). Analysen behandler personer som avbrøt forsøket før effektvurderingsperioden som placebo-personer.

^c FAS: fullt analysesett. Alle tilgjengelige data brukt i hele sin utstrekning, dvs. inkludert alle personer som sørget for data i løpet av effektvurderingsperioden.

Post-hoc-analyser av astmasymptomene og symptomatisk legemiddelbruk de siste 4 ukene i behandlingsperioden før reduksjon av inhalerte kortikosteroider ble også utført for å undersøke effekten av Acarizax som tillegg til inhalert kortikosteroid. Analysene så på score for astmasymptomer på dag og natt, oppvåkning om natten og SABA-inntak. Post-hoc-analysene viste tallmessige forskjeller konsekvent i favør av 12 SQ-HDM mot placebo for alle undersøkte parametere i løpet av

de siste 4 uker før reduksjon av inhalerte kortikosteroider. Forskjellene var kun statistisk signifikant for score av astmasymptomer om dagen ($p=0,0450$) og odds for å ikke våkne om natta ($p=0,0409$).

Støttende bevis – allergisk astma

I en dobbel-blind, randomisert, placebokontrollert fase II-studie, ble 604 personer ≥ 14 år med allergisk astma mot husstøvmidd kontrollert ved inhalerte kortikosteroider (100-800 μg budesonid) og en sykehistorie med allergisk rhinitt mot husstøvmidd randomisert til ca. 1 års behandling med 1, 3 eller 6 SQ-HDM eller placebo. Effektevalueringsperioden ved 4 ukers avsluttet forsøk, var gjennomsnittlig endring fra grunnlinjen i daglig ICS-dose 207,6 μg budesonid i 6 SQ-HDM-gruppen og 126,3 μg i placebogruppen tilsvarende en absolutt forskjell på 81 μg budesonid per dag (95 % konfidensintervall [27;136], $p=0,004$). Relative middel og mediane ICS-reduksjoner fra grunnlinjen var 42 % og 50 % for 6 SQ-HDM og 15 % og 25 % for placebo. I en post-hoc analyse av en undergruppe ($N=108$) personer med lavere astmakontroll og ICS ≥ 400 μg budesonid, var middels endring fra grunnlinjen i daglig ICS-dose 384,4 μg budesonid i 6 SQ-HDM-gruppen og 57,8 μg i placebogruppen tilsvarende en absolutt forskjell mellom 6 SQ-HDM og placebo på 327 μg budesonid per dag (95 % CI [182;471], $p<0,0001$, post-hoc-analyse).

Pediatrisk populasjon

Klinisk effekt hos barn

Effekten av behandling med Acarizax 12 SQ-HDM ved husstøvmiddrelatert allergisk luftveissykdom hos barn ble undersøkt i to dobbeltblindede, randomiserte, placebokontrollerte studier. Det primære målet med studiene var å undersøke effekten ved allergisk rhinitt i MT-12-studien og undersøke effekten ved allergisk astma i MT-11-studien.

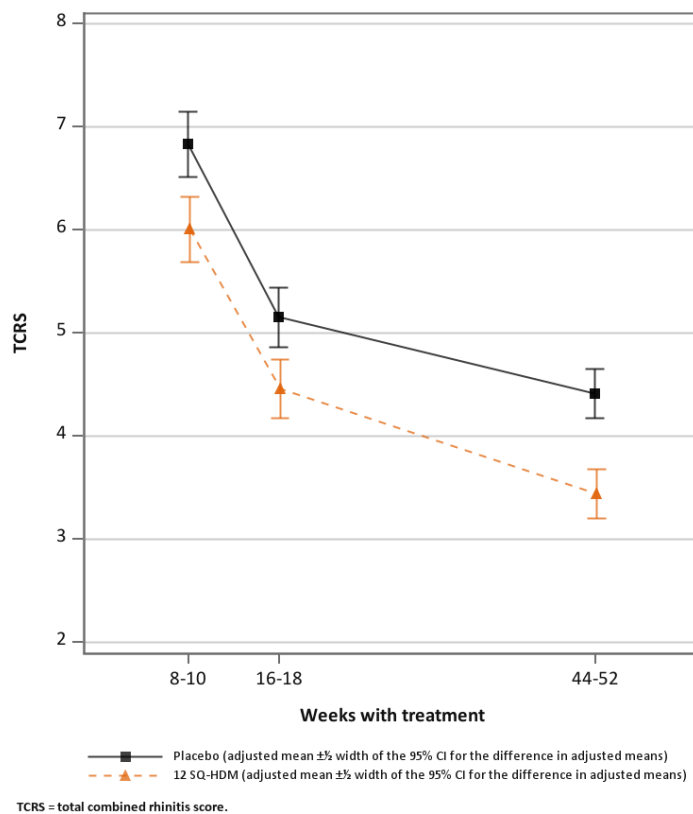
Allergisk rhinitt

Barn i alderen 5-11 år

MATIC-studien (MT-12)

Effekten av behandling med Acarizax 12 SQ-HDM ved husstøvmiddrelatert allergisk rhinitt hos barn 5–11 år ble undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie (MATIC-studien (MT-12)).

- MATIC-studien (MT-12) omfattet 1458 barn (5–11 år) med moderat til alvorlig husstøvmiddrelatert allergisk rhinitt / rhinokonjunktivitt (baseline gjennomsnittlig total kombinert rhinittscore (TCRS) 18,3). Ca. 40 % av studiepopulasjonen rapporterte samtidig astma ved baseline. Forsøkspersonene ble randomisert til ca. 1 års daglig behandling med 12 SQ-HDM eller placebo, og fikk fri tilgang til standardisert rhinitt- og konjunktivittfarmakoterapi.
- Det primære endepunktet var gjennomsnittlig daglig total kombinert rhinittscore (TCRS) evaluert i løpet av de 8 siste behandlingsukene.
 - Daglig TCRS er summen av daglig symptomscore (DSS) for rhinitt og daglig medisineringscore (DMS) for rhinitt. Symptomscoren for rhinitt evaluerte 4 nasalsymptomer (rennende nese, tett nese, nysing, kløende nese) daglig på en skala fra 0 til 3 (ingen, milde, moderate, alvorlige symptomer), dvs. skalaens område er 0–12. Medisineringscoren for rhinitt var summen av scoren for nasalt steroidinntak (maks. 8 poeng/dag) og oralt antihistamininntak (maks. 4 poeng/dag), dvs. område: 0–12. Dermed er TCRS-området: 0–24.
- Etter 1 års behandling med 12 SQ-HDM ble det funnet en absolutt forskjell i justerte middelveier på 0,97 (95 % konfidensintervall [0,50;1,44]) og en relativ forskjell på 22 % ($p<0,0001$) sammenlignet med placebo. Behandlingseffekten kan variere mellom pasienter avhengig av deres allergiske sykdomsstatus.
- Den kliniske effekten ble først observert etter 8 ukers behandling ($p=0,01$).



x-akse: Uker med behandling

MATIC-studien: Utviklingen over tid av den totale kombinerte rhinittscore

TCRS: total kombinert rhinittscore (symptomer + medisineringscore).

TCRS målt som et gjennomsnitt over 2 uker med vurdering fra uke 8 og uke 16.

Det primære endepunktet var gjennomsnittlig daglig TCRS i løpet av de ca. 8 siste behandlingsukene (uke ~44–52).

Justerte middelerverdier av de gjennomsnittlige TCRS over tid med error bars for forskjellen i justerte middelerverdier. Ikke-overlappende intervaller indikerer en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene.

MATIC-resultater	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt		
Primært endepunkt	N	Score	N	Score	Absolutt forskjell ^b	Relativ forskjell ^c	p-verdi
Total kombinert rhinittscore							
FAS ^a (justert middelerverdi)	693	3,44	706	4,41	0,97 [0,50; 1.44]	22,0 %	< 0,0001
Sensitivitetsestimatør 1 ^e	727 ^f	3,45	731 ^f	4,42	0,97 [0,49; 1.44]	21,9 %	< 0,0001
Forhåndsdefinerte sekundære hovedendepunkter	N	Score	N	Score	Absolutt forskjell ^b	Relativ forskjell ^c	p-verdi
Rhinittsymptomscore							
FAS (justert middelerverdi)	693	1,50	706	1,92	0,3 [0,23; 0,62]	22,2 %	< 0,0001
Rhinittmedisineringsscore							
FAS (justert middelerverdi)	693	1,44	706	1,94	0,49 [0,18; 0,80]	25,3 %	0,0016
Total kombinert rhinokonjunktivittscore							
FAS (justert middelerverdi)	693	4,01	706	5,16	1,15 [0,58; 1,71]	22,2 %	< 0,0001
Forhåndsdefinerte sekundære endepunkter	N	Score	N	Score	Absolutt forskjell ^b	Relativ forskjell ^c	p-verdi
Livskvalitetsspørreskjema for pediatrik rhinokonjunktivitt (PRQLQ)							
FAS (justert middelerverdi)	695	0,84	690	1,01	0,17 [0,08; 0,25]	16,6 %	< 0,0001
Forhåndsdefinerte sekundære endepunkter	N	Propor-sjon	N	Propor-sjon	Oddsratio ^d [95 %CL]		p-verdi
Dager med rhinitteksaserbasjon							
FAS (estimat)	693	0,025	706	0,044	0,56 [0,42; 0,74]		< 0,0001
Dager med mild rhinitt							
FAS (estimat)	693	0,318	706	0,209	1,77 [1,27; 2,47]		0,0008
Forhåndsdefinerte eksplorative endepunkter	N	Propor-sjon	N	Propor-sjon	Oddsratio ^d [95 %CL]		p-verdi
Dager med symptomfri rhinitt							
FAS (estimat)	693	0,200	706	0,116	1,90 [1,37; 2,66]		0,0002

N: antall forsøkspersoner med observasjoner som bidrar til analysen. CL: konfidensgrenser

^aFAS: fullstendig analysesett. Alle tilgjengelige data brukes i sin helhet, dvs. forsøkspersoner som leverte data i løpet av effektvurderingsperioden.

^bAbsolutt forskjell: placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % konfidensintervall.

^cRelativ forskjell fra placebo: placebo minus 12 SQ-HDM delt på placebo.

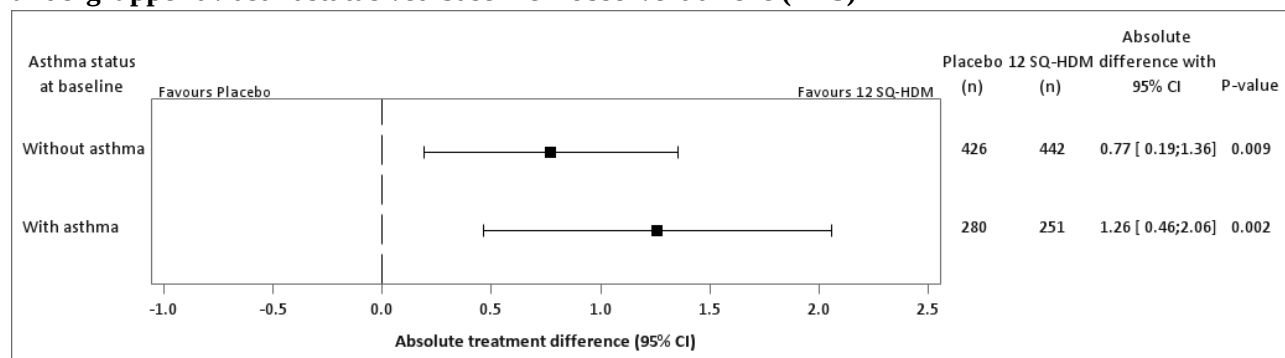
^dOddsratio for å ha dager med rhinitteksaserbasjon, mild rhinitt og symptomfri rhinitt: 12 SQ-HDM over placebo. Dager med rhinitteksaserbasjon (dager med en rhinitt-DSS på 6 eller 5 med ett individuelt symptom scoret 3 (symptom som er vanskelig å tolerere, forårsaker forstyrrelser i dagliglivets aktiviteter og/eller søvn)).

^eStudieprodukttestimat: For personer som avbrøt behandlingen på grunn av manglende effekt eller behandlingsrelaterte bivirkninger, ble manglende endepunkter beregnet fra placebogruppen. For behandlingsavbrudd av andre årsaker ble manglende endepunkter beregnet fra deres egen behandlingsgruppe.

^fFor sensitivitetsestimator 1 inkluderer N forsøkspersoner med tilhørende observasjoner.

Undergruppeanalyse av det primære endepunktet (TCRS) etter astmastatus ved baseline viste en absolutt forskjell i justerte middelværddier på 1,26 (95 % konfidensintervall [0,46; 2,06]) hos barn med samtidig astma og på 0,77 (95 % konfidensintervall [0,19; 1,36]) hos barn uten samtidig astma. En gruppert analyse av TCRS i 5 fase III-studie hos pasienter med husstøvmiddrelatert allergisk rhinitt behandlet med 12 SQ-HDM eller placebo viste en absolutt forskjell i justerte middelværddier på 1,27 (95 % konfidensintervall [0,82; 1,72]) hos pasienter med samtidig astma (N = 1450) og på 0,81 (95 % konfidensintervall [0,49; 1,13]) hos pasienter uten samtidig astma (N = 2595).

MATIC-studien: Balansediagram over behandlingsforskjell for gjennomsnittlig daglig TCRS i undergrupper av astmastatus ved baseline – observert tilfelle (FAS)



CI = konfidensintervall, FAS = fullstendig analysesett, n = antall forsøkspersoner med observasjoner som bidrar til analysen, TCRS = total kombinert rhinittscore

Forhåndsspesifiserte analyser av astmarelaterte endepunkter evaluerte daglig astmasymptomscore, SABA-bruk, SABA-frie dager og nattlig oppvåkning som krevde SABA-bruk. Resultatene viste numeriske forskjeller konsekvent til fordel for 12 SQ-HDM fremfor placebo for alle 4 parameterne. Forskjellene var statistisk signifikante for den daglige astmasymptomscoren ($p = 0,0259$) og nattlig oppvåkning som krevde SABA-bruk ($p = 0,0279$).

Barn 5–17 år

MAPIT-studien (MT-11)

Det primære målet var å demonstrere effekten av Acarizax 12 SQ-HDM sammenlignet med placebo hos barn og ungdom (5–17 år) med allergisk astma som følge av husstøvmidd basert på klinisk relevante astmaeksaserbasjoner etter minst 4 måneders behandling. Acarizax 12 SQ-HDM ble administrert som tilleggsbehandling til astmabakgrunnsbehandling (ICS i lav dose pluss langtidsvirkende β_2 -agonister [LABA] eller ICS i høy/middels dose med eller uten LABA). Studiepopulasjonen hadde også en klinisk historie med husstøvmiddrelatert allergisk rhinitt av enhver alvorlighetsgrad (total kombinert rhinittscore (TCRS) > 0 ved baseline; baselinegjennomsnitt TCRS 9,0). MT-11 var ikke utviklet for å vurdere klinisk effekt ved allergisk rhinitt. Resultatene av rhinittendepunktene TCRS, rhinitt-DSS og rhinitt-DMS er presentert i tabellen nedenfor.

MAPIT-resultater	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt		
Forhåndsdefinerte ytterligere sekundære endepunkter	N	Score	N	Score	Absolutt forskjell ^b	Relativ forskjell ^c	p-verdi ^d
Total kombinert rhinittscore							
FAS ^e (justert middelerverdi)	253	2,16	259	2,46	0,30 [-0,22; 0,81]	12,1 %	0,2597
Rhinittsymptomscore							
FAS (justert middelerverdi)	253	0,55	259	0,67	0,12 [-0,04; 0,28]	18,2 %	0,1349
Rhinittmedisineringsscore							
FAS (justert middelerverdi)	253	1,27	259	1,40	0,12 [-0,24; 0,48]	8,8 %	0,5071

FAS: fullstendig analysesett. N: antall forsøkspersoner med observasjoner som bidrar til analysen.

^aEndepunkter for rhinitt

^bAbsolutt forskjell: placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % konfidensintervall.

^cRelativ forskjell fra placebo: placebo minus 12 SQ-HDM delt på placebo.

^dp-verdiene ble ikke justert for multiplisitet. Derfor må analysene betraktes som utforskende.

^eAlle tilgjengelige data brukes i sin helhet, dvs. forsøkspersoner som leverte data i løpet av effektvurderingsperioden.

Ungdom i alderen 12–17 år

Behandlingseffekten med Acarizax 12 SQ-HDM ved allergisk rhinitt mot husstøvmidd hos ungdom ble undersøkt i to dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte forsøk (P001 og TO-203-3-2). I disse forsøkene var en del av forsøkspersonene ungdommer.

- P001-forsøket omfattet 189 ungdommer (av totalt 1482 randomiserte forsøkspersoner) med moderat-til alvorlig allergisk rhinitt/rhinokonjunktivitt forårsaket av husstøvmidd, med eller uten astma. Forsøkspersonene ble randomisert til ca. 1 år med daglig behandling med 12 SQ-HDM eller placebo og fikk fri tilgang til standardisert rhinittfarmakoterapi.

Det primære endepunktet var den gjennomsnittlige daglige totale kombinerte rhinittscore (TCRS) evaluert i løpet av de 8 siste behandlingsukene. Etter 1 års behandling med 12 SQ-HDM, ble en absolutt forskjell i medianer på 1,0 (95 % konfidensintervall [0,1; 2,0]) og en relativ forskjell på 22 % (p=0,024) sammenlignet med placebo funnet i ungdomsgruppen.

- TO-203-3-2-forsøket omfattet 278 ungdommer (av totalt 851 randomiserte forsøkspersoner) med moderat-til alvorlig allergisk rhinitt forårsaket av husstøvmidd. Forsøkspersonene ble randomisert til ca. 1 år med daglig behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo og fikk fri tilgang til standardisert rhinittfarmakoterapi.

Det primære endepunktet var den gjennomsnittlige daglige TCRS evaluert i løpet av de 8 siste behandlingsukene.

Ved slutten av forsøket, etter 1 års behandling med 12 SQ-HDM, ble en absolutt forskjell i gjennomsnitt på 1,0 (95 % konfidensintervall [0,1; 1,9], p=0,037) og en relativ forskjell på 20 % sammenlignet med placebo funnet i ungdomsgruppen.

Undergruppene av ungdom	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt		
Primært endepunkt: TCRS	N	Score	N	Score	Absolutt forskjell	Relativ forskjell ^d	p-verdi
P001							
FAS (justert gjennomsnitt)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a (0,1; 2,3)	25 %	<0,05

Undergruppene av ungdom	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt		
FAS (median)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1; 2,0]	22 %	0,024
TO-203-3-2							
FAS (justert gjennomsnitt)	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 kombinert rhinittscore

^a: ANCOVA

^b: Hodges-Lehmann estimat med 95 % konfidensintervaller (primæranalyse i P001-forsøket)

^c: Lineær blandet effektmodell (primær analyse i TO-203-3-2-forsøket)

^d: Relativ forskjell fra placebo: placebo minus 12 SQ-HDM dividert med placebo

Allergisk astma

Barn i alderen 5-17 år

MAPIT-studien (MT-11) omfattet 533 barn og ungdom (5–17 år) med allergisk astma som følge av husstøvmidd. Forsøkspersonene hadde hatt tidligere nylige astmaeksaserbasjoner mens de tok astmamedisin (ICS i lav dose pluss LABA eller ICS i middels/høy dose med eller uten LABA). Forsøkspersonene ble randomisert til omtrent 24–30 måneders daglig behandling med 12 SQ-HDM eller placebo som tilleggsbehandling til egen astmamedisin. Det primære endepunktet var den årlige frekvensen av klinisk relevante astmaeksaserbasjoner beregnet som antall eksaserbasjoner per år per forsøksperson i løpet av effektevalueringperioden.

Justert rateforhold (12 SQ-HDM delt på placebo) var i favør av 12 SQ-HDM, men det var ingen statistisk signifikant forskjell i behandlingseffekt mellom behandlingsgruppene (rateforhold = 0,89, 95 % CI [0,60; 1,31], p = 0,54).

For forsøkspersoner som ble registrert i MAPIT-studien (MT-11), var astmaeksaserbasjonsraten generelt lav i begge behandlingsgruppene under studien, og falt med omtrent 67 % under covid-19-pandemien sammenlignet med nivået før covid-19-pandemien, noe som kan ha bidratt til at det ikke var mulig å påvise en statistisk signifikant forskjell (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Acarizax hos barn under 5 år med respiratorisk allergi mot husstøvmidd (behandling av allergisk rhinitt, behandling av astma) (se pkt. 4.2. for informasjon om pediatrik bruk).

Eldre populasjon

Acarizax er ikke indikert hos pasienter >65 år (se pkt. 4.2.). Det er begrensede sikkerhets- og toleransedata for eldre pasienter >65 år.

Langtidsbehandling

Internasjonale retningslinjer viser til en behandlingsperiode på 3 år for immunterapi mot allergi for å oppnå sykdomsmodifisering. Effektdata er tilgjengelig for 18 måneders behandling med Acarizax fra MITRA-forsøk. Langtidseffekt er ikke fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ingen kliniske studier som undersøker farmakokinetikkprofilen og metabolismen for Acarizax har blitt utført. Effekten av immunterapi mot allergi er indirekte gjennom immunologiske mekanismer og det er begrenset informasjon tilgjengelig om farmakokinetiske egenskaper.

De aktive molekylerne av et allergenekstrakt består primært av proteiner. For sublingvalt administrerte immunterapiprodukter mot allergi, har studier vist at ingen passiv absorpsjon av allergenet gjennom

munnslimhinner forekommer. Bevis peker mot at allergenene tas opp gjennom munnslimhinnen av dendritiske celler, spesielt Langerhans celler. Allergener som ikke blir absorbert på denne måten forventes å bli hydrolysert til aminosyrer og små polypeptider i hulrommet i mage-tarmkanalen. Det er ingen bevis for at allergenene som finnes i Acarizax blir absorbert i betydelig grad av karsystemet etter sublingval administrering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av generell toksisitet og reproduksjonstoksitet hos mus viste ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Gelatin (utvunnet fra fisk)
Mannitol
Natriumhydroksid (for pH-justering).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av aluminium med en aluminiumsfolie. Brettene er pakket i en eske. Hvert blisterbrett inneholder 10 sublingvale lyofilisater.

Pakningsstørrelser: 10, 30 og 90

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10408

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.september 2015

Dato for siste fornyelse: 30.august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

10.01.2025