****

 9. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Acarizax, frysetørrede tabletter (2care4)**

**0. D.SP.NR.**

 29519

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Acarizax

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Standardiseret allergenekstrakt fra husstøvmider, *Dermatophagoides pteronyssinus* og *Dermatophagoides farinae* 12 SQ-HDM\* per frysetørret tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

\* [SQ-HDM er dosisenheden for Acarizax. SQ er en metode til standardisering via allergenekstraktets biologiske potens, største allergenindhold og kompleksitet. HDM er en forkortelse for house dust mite (husstøvmide).]

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Frysetørrede tabletter. (2care4)

Hvid til cremefarvet præget frysetørret tablet.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Acarizax er indiceret til voksne patienter (18-65 år) diagnosticeret via klinisk anamnese og en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudpriktest og/eller specifik IgE) med mindst en af følgende tilstande:

* Vedvarende moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis trods brug af symptomlindrende behandling.
* Husstøvmideudløst allergisk astma, som ikke er velkontrolleret ved inhalationscorticosteroider og forbundet med let til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis. Patientens astmastatus skal nøje vurderes, før behandlingen indledes (se pkt. 4.3).

Acarizax er indiceret til unge (12-17 år) diagnosticeret via klinisk anamnese og positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudpriktest og/eller specifik IgE) med vedvarende moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis trods brug af symptomlindrende behandling.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Den anbefalede dosis for voksne og unge (12-17 år) er én frysetørret tablet (12 SQ-HDM) daglig.

Den kliniske effekt kan forventes at sætte ind 8-14 uger efter initiering. Internationale retningslinjer for behandling henviser til en behandlingsperiode på 3 år med allergi-immunterapi for at opnå modifikation af sygdommen. Effektdata er tilgængelige for 18 måneders behandling med Acarizax til voksne: ingen data er tilgængelige for 3 års behandling (se pkt. 5.1). Hvis der ikke observeres forbedring i løbet af det første års behandling med Acarizax, er der ingen indikation for at fortsætte behandlingen.

*Pædiatrisk population*

Allergisk rhinitis: Doseringen er den samme for voksne og unge (12-17 år). Den kliniske erfaring med behandling af allergisk rhinitis med Acarizax hos børn <12 år er endnu ikke dokumenteret. Acarizax er ikke indiceret til behandling af allergisk rhinitis hos børn <12 år. De aktuelt tilgængelige oplysninger er beskrevet i pkt. 5.1.

Allergisk astma: Den kliniske erfaring med behandling af allergisk astma med Acarizax til børn <18 år er endnu ikke dokumenteret. Acarizax er ikke indiceret til behandling af allergisk astma hos børn <18 år.

*Ældre population*

Klinisk erfaring med immunterapi med Acarizax til voksne >65 år findes ikke. Acarizax er ikke anbefalet til voksne >65 år (se pkt. 5.1).

Administration

Acarizax-behandling skal initieres af læger med erfaring i behandling af allergiske sygdomme.

Den første frysetørrede tablet bør tages under lægeligt opsyn, og patienten bør overvåges i mindst en halv time for at patient og læge i den forbindelse kan få lejlighed til at diskutere evt. umiddelbare bivirkninger og mulige tiltag.

Acarizax er en frysetørret tablet. Den frysetørrede tablet skal tages med tørre fingre fra blister-enheden, umiddelbart efter åbning af blisteren og placeres under tungen, hvor den vil blive opløst. Synkning af præparatet bør undgås i cirka 1 minut. Der bør ikke indtages mad og drikke i de efterfølgende 5 minutter.

Hvis behandlingen med Acarizax afbrydes i en periode på op til 7 dage, kan behandlingen genoptages af patienten. Hvis behandlingen afbrydes i mere end 7 dage, anbefales det at kontakte en læge, før behandlingen genoptages.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med FEV1 < 70 % af den forventede værdi (efter tilstrækkelig farmakologisk behandling) ved initiering af behandlingen.

Patienter, der har oplevet en svær astma-eksacerbation inden for de seneste 3 måneder.

Hos patienter med astma, som oplever en akut luftvejsinfektion, bør initiering af Acarizax-behandling udsættes, indtil infektionen er ovre.

Patienter med aktiv eller dårligt kontrolleret autoimmune sygdomme, immundefekter, nedsat immunforsvar, immunosuppression og maligne neoplastiske sygdomme med aktuel sygdomsrelevans.

Patienter med akut svær oral inflammation eller orale sår (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Astma

Astma er en kendt risikofaktor for svære systemiske allergiske reaktioner.

Patienterne skal advares om, at Acarizax ikke er beregnet til behandling af akutte astma-eksacerbationer. I tilfælde af en akut astma-eksacerbation skal der bruges en korttidsvirkende bronkodilatator. Hvis patienter finder den korttids-virkende bronchodilaterende behandling ineffektiv, eller hvis de behøver flere inhalationer end normalt, skal der søges læge.

Patienterne skal informeres om, at de skal søge lægehjælp omgående, hvis deres astma pludselig forværres.

Acarizax skal i starten bruges som supplerende behandling, ikke som en erstatning for allerede eksisterende astma-lægemidler. Abrupt ophør med astmamedicin efter initiering af Acarizax-behandling anbefales ikke. Reduktion af astmamedicin skal ske gradvist under overvågning af en læge i overensstemmelse med retningslinjer for astmabehandling.

Svære systemiske allergiske reaktioner.

Behandlingen skal seponeres, og en læge skal omgående kontaktes i tilfælde af svære systemiske allergiske reaktioner, svære astma-eksacerbationer, angioødem, synkebesvær, åndedrætsbesvær, stemmeforandringer, hypotension eller følelse af opfyldning i halsen. De indsættende systemiske symptomer kan omfatte rødmen, pruritus, varmefornemmelser, generelt ubehag og uro/angst.

En mulig behandling af svære systemiske allergiske reaktioner er adrenalin. Virkningerne af adrenalin kan forstærkes hos patienter, der behandles med tricykliske antidepressiva, monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) og/eller COMT-hæmmere med mulige fatale følger. Virkningerne af adrenalin kan reduceres hos patienter, der behandles med betablokkere.

Patienter med hjertesygdomme kan være udsat for øget risiko i tilfælde af systemiske allergiske reaktioner. Den kliniske erfaring i behandling med Acarizax hos patienter med hjertesygdomme er begrænset.

Dette skal der tages højde for, før der indledes allergi-immunterapi.

Initiering af Acarizax hos patienter, der tidligere har haft en systemisk allergisk reaktion over for subkutan husstøvmide-immunterapi, skal nøje overvejes, og der skal være foranstaltninger til rådighed til behandling af mulige reaktioner. Dette er baseret på erfaringer efter markedsføring af en tilsvarende sublingual tablet til græspollen-immunterapi, som indikerer, at risikoen for svær allergisk reaktion kan være forøget for patienter, der tidligere har oplevet en systemisk allergisk reaktion over for subkutan græspollen-immunterapi.

Oral inflammation

Hos patienter med svær oral inflammation (f.eks. oral lichen ruber, mundsår eller trøske), orale sår eller efter oral kirurgi, herunder dental ekstraktion eller efter tab af tand, bør initiering af Acarizax-behandling udskydes, og igangværende behandling bør midlertidigt seponeres for at tillade opheling af mundhulen.

Lokale allergiske reaktioner

Ved behandling med Acarizax eksponeres patienten for det allergen, der forårsager allergi-symptomerne. Derfor kan der forventes lokale allergiske reaktioner i behandlingsperioden. Disse reaktioner er i reglen milde til moderate, men der kan forekomme mere alvorlige orofaryngeale reaktioner. Hvis patienten oplever signifikante lokale bivirkninger af behandlingen, bør symptomlindrende medicin (f.eks. antihistaminer) overvejes.

Eosinofil øsofagitis

Der er indberettet tilfælde af eosinofil øsofagitis i forbindelse med behandling med Acarizax. Hos patienter med svær eller vedvarende gastro-øsofageale symptomer som dysfagi eller dyspepsi skal behandlingen med Acarizax afbrydes, og der skal søges lægehjælp.

Autoimmune sygdomme under remission

Der er begrænsede data til rådighed vedrørende behandling med allergi-immunterapi til patienter med autoimmunsygdomme under remission. Acarizax skal derfor ordineres med forsigtighed til disse patienter.

Fødevareallergi

Acarizax kan indeholde spor af fiskeprotein. Tilgængelige data har ikke angivet en øget risiko for allergiske reaktioner hos patienter med fiskeallergi.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført interaktionsstudier på mennesker, og der er ikke identificeret nogen potentielle lægemiddelinteraktioner fra nogen kilder. Samtidig behandling med symptomlindrende medicin kan øge patientens toleranceniveau over for immunterapi. Der skal tages højde for dette ved seponering af sådanne lægemidler.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data med hensyn til fertilitet ved anvendelse af Acarizax. I et toksicitetsstudie med gentagen dosering på mus blev der ikke observeret nogen virkninger på reproduktionsorganerne for begge køns vedkommende.

 Graviditet

Der foreligger ingen oplysninger om klinisk erfaring ved anvendelse af Acarizax til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer ingen tegn på risiko for fosteret. Behandling med Acarizax bør ikke påbegyndes under graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, kan behandlingen fortsætte efter evaluering af patientens almentilstand (herunder lungefunktion) og reaktioner på tidligere administration af Acarizax. Hos patienter med eksisterende astma anbefales en nøje overvågning under graviditeten.

Amning

Der foreligger ingen kliniske data på anvendelse af Acarizax under amning. Der forventes ingen virkninger på børn, der ammes.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Acarizax påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 *Resumé af sikkerhedsprofil*

Personer, der tager Acarizax, bør primært forvente at milde til moderate lokale allergiske reaktioner kan opstå inden for de første få dage, og at disse aftager igen ved fortsat behandling (1-3 måneder) (se pkt. 4.4). For de fleste bivirkningers vedkommende kan reaktionen forventes at sætte ind inden for 5 minutter efter indtagelse af Acarizax efter hver daglige indtagelse og ophøre efter minutter til timer. Der kan forekomme mere alvorlige orofaryngeale allergiske reaktioner (se pkt. 4.4).

Der er indberettet isolerede tilfælde af svær akut forværring af astmasymptomer. Patienter med kendte risikofaktorer bør ikke indlede behandling med Acarizax (se pkt. 4.3).

*Tabuleret liste over bivirkninger*

Følgende tabel over bivirkninger er baseret på data fra placebo-kontrollerede kliniske studier med undersøgelse af Acarizax hos voksne og unge patienter med husstøvmideallergisk rhinitis og/eller allergisk astma og spontan rapportering.

Bivirkninger er opdelt i grupper i henhold til MedDRA-konventionens frekvenser: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 to <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | ***Meget almindelig*** | Nasofaryngitis |
| ***Almindelig*** | Bronkitis, faryngitis, rhinitis, sinusitis |
| ***Ikke almindelig*** | Laryngitis |
| Immunsystemet | ***Ikke almindelig*** | Anafylaktisk reaktion |
| Nervesystemet | ***Almindelig*** | Dysgeusi |
| ***Ikke almindelig*** | Svimmelhed, paræstesi |
| Øjne | ***Almindelig*** | Øjenpruritus |
| ***Ikke almindelig*** | Allergisk konjunktivitis |
| Øre og labyrint | ***Meget almindelig***  | Ørepruritus |
| ***Ikke almindelig*** | Øre-ubehag |
| Hjerte | ***Ikke almindelig*** | Palpitationer |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | ***Meget almindelig***  | Halsirritation |
| ***Almindelig***  | Astma, hoste\*, dysfoni, dyspnø, orofaryngeale smerter, faryngealt ødem |
| ***Ikke almindelig*** | Nasal kongestion, nasalt ubehag, nasalt ødem, faryngealt erytem, rinorré, nysen, lukkethed i halsen, tonsillær hypertrofi |
| ***Sjælden*** | Laryngealt ødem, nasal obstruktion, trachealt ødem |
| Mave-tarm-kanalen | ***Meget almindelig***  | Læbeødem, mundødem, oral pruritus  |
| ***Almindelig***  | Mavesmerter, diarré, dysfagi, dyspepsi, gastroøsofageal reflux, glossodyni, glossitis, læbepruritus, mundsår, mundsmerter, tungepruritus, kvalme, oralt ubehag, erytem i mundslimhinden, oral paræstesi, stomatitis, tungeødem, opkastning |
| ***Ikke almindelig*** | Mundtørhed, læbesmerter, læbesår øsofageal irritation, blærer i mundslimhinden, forstørret spytkirtel, hypersekretion af spyt |
| ***Sjælden*** | Eosinofil øsofagitis |
| Hud og subkutane væv | ***Almindelig*** | Pruritus, urticaria |
| ***Ikke almindelig*** | Erytem |
| ***Sjælden*** | Angioødem |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | ***Almindelig*** | Ubehag i brystet, træthed |
| ***Ikke almindelig*** | Utilpashed, følelse af fremmedlegeme |

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Hvis patienten oplever signifikante bivirkninger af behandlingen, bør det overvejes at anvende symptomlindrende medicin.

Der er indberettet tilfælde af alvorlige systemiske allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi efter markedsføring. Den medicinske overvågning ved første indtagelse af frysetørrede tabletter er derfor en vigtig forsigtighedsforanstaltning (se pkt. 4.2). Tilfælde af alvorlige systemiske allergiske reaktioner er dog forekommet ved doser efter den indledende dosis.

I tilfælde af akut forværring af astmasymptomer eller svære systemiske allergiske reaktioner, angioødem, synkebesvær, åndedrætsbesvær, stemmeforandringer, hypotension eller følelse af opfyldning i halsen, skal en læge omgående kontaktes. Der er indberettet hypertensiv krise efter respiratoriske problemer kort efter indtagelse af Acarizax. Isådanne tilfælde bør behandlingen seponeres permanent, eller indtil lægen giver besked om andet.

\*I kliniske forsøg er der observeret hoste med samme frekvens for Acarizax som for placebo.

Pædiatrisk population

Acarizax er ikke indiceret til børn <12 år (se pkt. 4.2). Der foreligger kun begrænsede tilgængelige data fra børn i alderen 5-11 år og ingen data vedrørende behandling med Acarizax hos børn <5 år. Indberettede bivirkninger hos unge har været svarende til voksnes i frekvens, type og sværhedsgrad.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 I fase I-studier blev voksne patienter med husstøvmideallergi eksponeret for doser på op til 32 SQ-HDM. Der er ingen tilgængelige data for unge vedrørende eksponering for doser over den anbefalede daglige dosis på 12 SQ-HDM.

Hvis der tages højere daglige doser end anbefalet, øges risikoen for bivirkninger, herunder risikoen for systemiske allergiske reaktioner eller svære lokale allergiske reaktioner. I tilfælde af svære reaktioner som angioødem, synkebesvær, åndedrætsbesvær, stemmeforandringer eller følelse af opfyldning i halsen behøves omgående lægelig vurdering. Disse reaktioner skal behandles med relevante symptomatiske lægemidler.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: V 01 AA 03. Allergenekstrakter, husstøvmider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Acarizax er allergi-immunterapi. Allergi-immunterapi med allergenprodukter er gentagen administration af allergener til allergiske personer med det formål at modificere den immunologiske reaktion på allergenet.

Immunsystemet er målet for den farmakodynamiske virkning af allergi-immunterapi, men den komplette og nøjagtige virkemekanisme vedrørende den kliniske effekt forstås ikke fuldt ud. Behandling med Acarizax har vist sig at fremkalde en forøgelse af husstøvmidespecifikt IgG4 og at fremkalde en systemisk antistofrespons, der kan konkurrere med IgE i bindingen af husstøvmide-allergener. Denne effekt observeres allerede efter 4 ugers behandling.

Acarizax virker ved at tage fat på årsagen til husstøvmideallergien i luftvejene, og klinisk effekt under behandlingen er påvist for såvel øvre som nedre luftveje. Den bagvedliggende beskyttelse, der ydes af Acarizax, medfører en forbedring af sygdomskontrollen og forbedret livskvalitet, som viser sig via symptomlindring, reduceret behov for andre medikamenter og en nedsat risiko for eksacerbation.

Klinisk effekt hos voksne

Effekten af behandlingen med Acarizax 12 SQ-HDM ved husstøvmideallergi i luftvejene blev undersøgt i to dobbeltblindede, randomiserede, placebo-kontrollerede studier med forskellige endepunkter samt hos forskellige patientpopulationer. To tredjedele af forsøgspersonerne var sensibiliserede over for flere allergener end blot husstøvmider. Sensibilisering over for husstøvmider alene eller husstøvmider og et eller flere andre allergener påvirkede ikke studieresultaterne. Understøttende resultater fra et allergenekspo­neringskammer samt et studie gennemført med lavere doser fremlægges ligeledes.

***Allergisk rhinitis***

*MERIT-studiet (MT-06)*

* MERIT-studiet omfattede 992 voksne med moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis trods brug af rhinitis-farmakoterapi. Forsøgspersonerne blev randomiseret til cirka 1 års daglig behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo og fik fri adgang til standardiseret rhinitis-farmakoterapi. Forsøgspersonerne blev set af en specialist cirka hver anden måned under hele studiet.
* Det primære endepunkt var den gennemsnitlige daglige totale kombinerede rhinitis-score (TCRS) evalueret gennem de sidste 8 uger af behandlingen.
* TCRS var summen af rhinitis-symptomscoren og rhinitis-medicinscoren. Rhinitis-symptomscoren vurderede 4 nasale symptomer (rindende næse, tilstoppet næse, kløende næse, nysen) daglig på en skala fra 0-3 skala (ingen, milde, moderate, svære symptomer), dvs. skalaen går fra 0-12. Scoren for rhinitis-medicin var summen af scoren for indtagelse af nasalt steroid (2 point pr. pust, maks. 4 pust pr. dag) og oral antihistaminindtagelse (4 point pr. tablet, maks. 1 tablet pr. dag), dvs. skala: 0-12. TCRS-skalaen er altså: 0-24.
* Yderligere forud definerede vigtige sekundære endepunkter var den samlede kombinerede rinokonjunktivitis-score og rinokonjunktivitis livskvalitet (RQLQ).
* Post-hoc analyser af dage med en rhinitis-forværring blev også gennemført for yderligere at illustrere den kliniske relevans af resultaterne.
* En rhinitis-forværring blev defineret som en dag, hvor forsøgspersonen vendte tilbage til det høje symptomniveau, der krævedes for at deltage i studiet: En rhinitis-symptomscore på mindst 6 eller mindst 5, hvis et symptom blev angivet som svært.



**MERIT-studiet: Udvikling over tid af den samlede rhinitis-score**

TCRS: I alt kombineret rhinitis-score (symptomer + medicineringsscore).

Det primære endepunkt var den gennemsnitlige daglige TCRS i de sidste cirka 8 uger af behandlingen (uge ~44-52).

Justeret middelværdi for gennemsnitlig TCRS over tid med fejlsøjler for forskellen i justeret middelværdi. Ikke-overlappende intervaller angiver en statistisk signifikant difference.

x-akse: Uger med behandling

| **MERIT-resultater** | **12 SQ-HDM** | **Placebo** | **Behandlingseffekt** |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primært endepunkt** | **N** | **Score** | **N** | **Score** | **Absolut difference c** | **Relativ difference d** | **p-værdi** |
| ***I alt kombineret rhinitis-score*** |
| FAS-MIa (justeret middelværdi) | 318 | 5,71 | 338 | 6,81 | 1,09[0,35;1,84] | - | 0,004 |
| FAS b(justeret middelværdi)  | 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 % | - |
| Forud definerede vigtige sekundære endepunkter | N | Score | N | Score | Absolut difference c | Relativ difference d | p-værdi |
| ***Rhinitis-symptomscore*** |
| FAS b(justeret middelværdi)  | 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 % | - |
| ***Rhinitis-medicinscore*** |
| FAS b(justeret middelværdi)  | 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 % | - |
| ***Samlet kombineret rhinokonjunktivitisscore*** |
| FAS b(justeret middelværdi)  | 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 % | - |
| ***Score iht. rhinokonjunktivitis-livskvalitetsspørgeskema (RQLQ(S))*** |
| FAS b(justeret middelværdi)  | 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 endepunkter** | **N** | **Proportion** | **N** | **Proportion** | **Odds-forhold f [95 % CL]** | **p-værdi** |
| ***Sandsynlighed for at få en dag med rhinitis-forværring*** |
| FAS (estimat) b | 284 | 5,33 % | 298 | 11,14 % | 0,45 [0,28;0,72] | 0,001 |
| ***Sandsynlighed for at få en dag med rhinitis-forværring trods brug af rhinitis-farmakoterapi*** |
| FAS (estimat) b | 284 | 3,43 % | 298 | 6,50 % | 0,51 [0,32;0,81] | 0,005 |
| N: Antal forsøgspersoner i behandlingsgruppe med data tilgængelige for analyse. CL: konfidensgrænsera FAS-MI: Komplet analysesæt med multiple påstande. Analysen behandler forsøgspersoner, der ophørte med studiet før effektevalueringsperioden som placebo-forsøgspersoner. For den primære analyse (FAS-MI) alene blev den absolutte difference forud specificeret.b FAS: Komplet analysesæt. Alle tilgængelige data anvendt i fuldt omfang, dvs. forsøgspersoner, der leverede data i effektvurderingsperioden.c Absolut difference: Placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % konfidensgrænser.d Relativ difference ift. placebo: Placebo minus 12 SQ-HDM divideret med placebo.e Differencen mellem 12 SQ-HDM og placebo var primært drevet af differencer på tre områder: Søvnproblemer, praktiske problemer og næsesymptomer.f Odds-forhold for at få en rhinitis-forværring: 12 SQ-HDM over placebo. |

*Understøttende evidens – allergisk rhinitis*

Der blev gennemført et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase II-studie i et allergeneksponeringskammer på 124 voksne med allergisk rhinitis over for husstøvmider. Før hver allergeneksponering var der en udvasknings periode for allergi-farmakoterapi. Ved den afsluttende allergeneksponering i slutningen af studiet efter 24 uges behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo var den gennemsnitlige symptomscore 7,45 (6,57;8,33) i placebo-gruppen og 3,93 (2,94;4,72) i 12 SQ-HDM-gruppen svarende til en absolut difference på 3,62 og en relativ difference på 49 % (95 % konfidensinterval [35 %; 60 %], p<0,001). Differencen mellem 12 SQ-HDM og placebo var også statistisk signifikant efter 16 uger (gennemsnitsscorer på 4,82 og 6,90, difference på 2,08 svarende til 30 %, 95 % CI [17 %;42 %], p<0,001) og efter 8 uger (gennemsnitsscorer på 5,34 og 6,71, difference på 1,37 svarende til 20 %, 95 % CI [7 %;33 %], p=0,007).

***Allergisk astma***

*MITRA-studiet (MT-04)*

MITRA-studiet omfattede 834 voksne med allergisk astma pga. husstøvmider, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret ved daglig brug af inhalerede corticosteroider (ICS) svarende til 400-1200 µg budesonid. Alle forsøgspersoner fik 7-12 måneders behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo ud over ICS og korttidsvirkende beta2-agonist før ICS-reduktion. Ingen titreringsfase for at finde den laveste vedligeholdelsesdosis af ICS blev gennemført før randomisering. Effekten blev vurderet efter tid til første moderate eller svære astma-eksacerbation under ICS-reduktion over de sidste 6 måneder ved 13-18 måneders behandling.

* Definitionen på en moderat astma-eksacerbation var opfyldt, hvis forsøgspersonen oplevede et eller flere af de 4 kriterier nedenfor, og det medførte behandlingsændring:
* Natlig opvågning eller forøgelse af symptomer: Natlig(e) opvågning(er) på grund af astma, som krævede korttidsvirkende β2-agonist (SABA) i to på hinanden følgende nætter eller stigning på ≥0,75 fra baseline i daglig symptomscore i to på hinanden følgende dage.
* Øget brug af SABA: Øgning fra baseline i anvendelser af SABA i to på hinanden følgende dage (minimum forøgelse: 4 pust/dag).
* Nedsættelse af lungefunktion: ≥20 % fald i PEF fra baseline i mindst to på hinanden følgende morgener/aftener eller ≥20 % fald i FEV1 fra baseline.
* Lægebesøg: Besøg på skadestuen / studiecenteret mhp. astmabehandling, som ikke krævede systemiske corticosteroider.
* En svær astma-eksacerbation blev defineret som oplevelse af mindst et af følgende:
* Behov for systemiske corticosteroider i ≥3 dage.
* Besøg på skadestue, som krævede systemiske corticosteroider eller indlæggelse i ≥12 h.



**MITRA-studiet – illustration af primære effekt-data: Udvikling over tid af risiko for at opleve en moderat eller svær astma-eksacerbation under ICS- reduktion/seponering.**

På grafen repræsenterer tid = 0 tiden for ICS-reduktion til 50 %. Efter cirka 3 måneder, dvs. ved tid = 90 dage, var ICS komplet seponeret for de forsøgspersoner, der ikke havde haft forværring.

Kaplan-Meier plot

y-akse: Sandsynlighed (%) for første moderate til svære astma-eksacerbation

x-akse: Tid (dage) under ICS-reduktion

| **MITRA-resultater** | **12 SQ-HDM** | **Placebo** | **Effekt****12 SQ-HDM over placebo** | **p-værdi** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **N** | **n (%)** | **N** | **n (%)** | **Fare-forhold****[95 % CL]**  | **Risiko-re-duktiona** |
| **Primært endepunkt** |
| Eventuel eksacerbation, moderat eller svær (FAS-MI) b | 282 | 59 (21 %) | 277 | 83 (30 %) | **0,69** [0,50;0,96] | 31 % | **0,027** |
| Eventuel eksacerbation, moderat eller svær (FAS) c | 248 | 59 (24 %) | 257 | 83 (32 %) | **0,66** [0,47;0,93] | 34 % | **0,017** |
| **Forud definerede analyser af komponenter af det primære endepunkt**  |
| Natlig opvågnen eller forøgelse af symptomer c | 248 | 39 (16 %) | 257 | 57 (22 %) | **0,64** [0,42;0,96] | 36 % | **0,031** |
| Øget brug af SABA c | 248 | 18 (7 %) | 257 | 32 (12 %) | **0,52** [0,k29;0,94] | 48 % | **0,029** |
| Forringelse af lungefunktion c | 248 | 30 (12 %) | 257 | 45 (18 %) | **0,58** [0,36;0,l93] | 42 % | **0,022** |
| Svær eksacerbation c | 248 | 10 (4 %) | 257 | 18 (7 %) | 0,49 [0,23;1,08] | 51 % | 0,076 |
| N: Antal forsøgspersoner i behandlingsgruppe med data tilgængelige for analyse.n (%): Antal og procentdel af forsøgspersoner i behandlingsgruppen, der opfylder kriteriet.CL: konfidensgrænsera Skønnet efter fare-ratiob FAS-MI: Komplet analysesæt med multiple påstande. Analysen behandler forsøgspersoner, der ophørte med forsøget før effektevalueringsperioden som placebo-forsøgspersoner.c FAS: Komplet analysesæt. Alle tilgængelige data anvendt i fuldt omfang, dvs. inklusive forsøgspersoner, der leverede data i effektvurderingsperioden. |

Post-hoc analyser af astmasymptomer og brug af symptomatisk medicinering i de sidste 4 uger af behandlingsperioden før reduktion af inhalerede corticosteroider blev også gennemført for at undersøge effekten af Acarizax som supplement til inhalerede corticosteroider. Analyserne så på astma om dagen og natlige symptomscorer, natlige opvågninger og indtagelse af SABA. Post-hoc analyserne viste numeriske differencer, konsekvent til fordel for 12 SQ-HDM ift. placebo for alle parametre undersøgt i de sidste 4 uger før reduktionen af inhaleret corticosteroid. Differencerne var kun statistisk signifikante for astma-dagsymptomscoren (p=0,0450), og odds for ingen natlige opvågninger (p=0,0409).

*Understøttende evidens – allergisk astma*

I et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase II-studie randomiseredes 604 forsøgspersoner ≥14 år med allergisk astma pga. husstøvmider kontrolleret med inhalerede corticosteroider (100-800 µg budesonid) og husstøvmideudløst allergisk rhinitis i deres kliniske anamnese til cirka1 års behandling med 1, 3 eller 6 SQ-HDM eller placebo. I den 4-ugers effektevalueringsperiode i slutningen af studiet var den gennemsnitlige ændring fra baseline i den daglige ICS-dosis 207,6 µg budesonid i 6 SQ-HDM-gruppen og 126,3 µg i placebo-gruppen svarende til en absolut difference på 81 µg budesonid per dag (95 % konfidensinterval [27;136], p= 0,004). Relativt gennemsnit og middel ICS-reduktioner fra baseline var 42 % og 50 % for 6 SQ-HDM og 15 % og 25 % for placebo. I en post-hoc analyse af en undergruppe (N = 108) af forsøgspersoner med lavere astma-kontrol og ICS ≥400 µg budesonid var den gennemsnitlige ændring fra baseline i den daglige ICS-dosis 384,4 µg budesonid i 6 SQ-HDM-gruppen og 57,8 µg i placebo-gruppen svarende til en absolut difference mellem 6 SQ-HDM og placebo på 327 µg budesonid per dag (95 % CI [182;471], p= 0,001, post-hoc analyse).

Pædiatrisk population

***Allergisk rhinitis:***

*Børn i alderen 5-11år*

Der foreligger ikke dokumenterede kliniske erfaringer med behandling af allergisk rhinitis med Acarizax hos børn <12 år.

*Unge i alderen 12-17 år*

Effekten af behandling med Acarizax 12 SQ-HDM ved husstøvmideallergisk rhinitis hos unge blev undersøgt i to dobbeltblindede, randomiserede, placebo-kontrollerede studier (P001 og TO-203-3-2). I disse studier var en del af forsøgspersonerne unge.

* P001-studiet omfattede 189 unge (ud af i alt 1482 randomiserede forsøgspersoner) med moderat-til-svær husstøvmideallergisk rhinitis/rinokonjunktivitis med eller uden astma. Forsøgspersonerne blev randomiseret til cirka 1 års daglig behandling med 12 SQ-HDM eller placebo og fik fri adgang til standardiseret rhinitis-farmakoterapi.

Det primære endepunkt var den gennemsnitlige daglige totale kombinerede rhinitis-score (TCRS) evalueret gennem de sidste 8 uger af behandlingen.

Efter 1 års behandling med 12 SQ-HDM blev der fundet en absolut difference i medianer på 1,0 (95 % konfidensinterval [0,1; 2,0]) og en relativ difference på 22 % (p=0,024) sammenlignet med placebo i unge-gruppen.

* TO-203-3-2-studiet omfattede 278 unge (ud af i alt 851 randomiserede forsøgspersoner) med moderat-til-svær vedvarende husstøvmideallergisk rhinitis. Forsøgspersonerne blev randomiseret til cirka 1 års daglig behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo og fik fri adgang til standardiseret rhinitis-farmakoterapi.

Det primære endepunkt var den gennemsnitlige daglige TCRS evalueret gennem de sidste 8 uger af behandlingen.

Ved forsøgets afslutning efter 1 års behandling med 12 SQ-HDM, blev der fundet en absolut difference i middeltal på 1,0 (95 % konfidensinterval [0,1; 1,9], p=0,037) og en relativ difference på 20 % sammenlignet med placebo i unge-gruppen.

| **Unge-undergrupper** | **12 SQ-HDM** | **Placebo** | **Behandlingseffekt** |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primært endepunkt: TCRS** | **N** | **Score** | **N** | **Score** | **Absolut difference** | **Relativ difference**d | **p-værdi** |
| ***P001*** |
| FAS(justeret gennemsnit) | 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(justeret gennemsnit) | 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 kombineret rhinitis-scorea: ANCOVAb: Hodges-Lehmann-estimat med 95 % konfidens intervaller (primær analyse i P001-forsøget)c: Model med lineære blandede effekter (primær analyse i TO-203-3-2-forsøgetd: Relativ difference ift. placebo: placebo minus 12 SQ-HDM divideret med placebo |

***Allergisk astma:***

*Pædiatrisk population i alderen 5-17 år*

Der foreligger ikke dokumenteret klinisk erfaring med behandling af allergisk astma med Acarizax hos børn i alderen <18 år.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Acarizax til børn under 5 år for husstøvmideallergi i luftvejene (behandling af allergisk rhinitis, behandling af astma) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Ældre population

Acarizax er ikke indiceret til patienter >65 år (se pkt. 4.2). Der findes begrænsede data mht. sikkerhed og tolerance for ældre patienter >65 år.

Langtidsbehandling

Internationale retningslinjer for behandling henviser til en behandlingsperiode på 3 år for allergi-immunterapi for at opnå sygdomsmodifikation. Effektdata er tilgængelige for 18 måneders behandling med Acarizax fra MITRA-studiet. Langtidseffekten er ikke dokumenteret.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Der er ikke gennemført nogen kliniske studier af Acarizax farmakokinetiske profil og metabolisme. Effekten af allergi-immunterapi formidles via immunologiske mekanismer, og der er kun begrænsede oplysninger til rådighed om de farmakokinetiske egenskaber.

De aktive molekyler i et allergenekstrakt består primært af proteiner. Ved sublingualt administrerede produkter til allergi-immunterapi har studier vist, at der ikke forekommer nogen passiv absorption af allergenet via mundslimhinden. Evidens tyder på, at allergenet optages gennem mundslimhinden af dendritiske celler, specielt Langerhansceller. Allergener, som ikke absorberes på denne måde, forventes at blive hydrolyseret til aminosyrer og små polypeptider i mavetarmkanalens lumen. Der er ingen evidens for, at de allergener, der findes i Acarizax, absorberes i karsystemet efter sublingual administration i noget signifikant omfang.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Konventionelle studier af generel toksikologi og reproduktionstoksicitet hos mus har ikke vist nogen speciel fare for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Gelatine (fiskekilde)

Mannitol

Natriumhydroxid (til justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Aluminium/aluminium-blisterkort i ydre æske.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 62655

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 21. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 9. maj 2022