

 20. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sublivac Birk, mundhuledråber, opløsning**

**▼** Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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

34183

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sublivac Birk

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Styrken af produktet angives i biologiske aktivitetsenheder (AUN).

1 ml Sublivac Birk indeholder i alt 40.000 AUN (Allergy Units Native). Sammensætningen af allergenpræparatet er fastlagt. Det indeholder allergenekstrakter fra birkepollen.

1 ml Sublivac Birk svarer til 22 dråber.

1 dråbe Sublivac Birk indeholder i gennemsnit 1.820 AUN.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Produktet indeholder pebermynteolie (0,125 mikroliter pr. milliliter).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Mundhuledråber, opløsning

Klar, viskøs opløsning med smag af pebermynte til sublingual anvendelse, farveløs til gullig-brun med en pH-værdi på 7,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Sublingual immunterapi til voksne patienter til behandling af moderat til svær allergisk rhinitis eller rhinokonjunktivitis med kontrolleret, allergisk bronkial astma eller uden allergisk bronkial astma udløst af birkepollen.

Diagnosen kræver en allergologisk anamnese og dokumentation for klinisk relevant allergen-specifik sensibilisering over for birkepollen hos patienten (hudpriktest og/eller specifik IgE).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Sublivac Birk må kun igangsættes af læger med erfaring i behandling af allergiske sygdomme. Lægen skal give patienten hensigtsmæssig information om behandlingen og vejledning om mulige bivirkninger. Den første dosis skal administreres under lægeligt tilsyn, og patienten skal overvåges i mindst 30 minutter derefter, så eventuelt opståede bivirkninger kan drøftes, og yderligere behandling kan planlægges.

Dosering

*Indledende behandling*

Den indledende behandlings første dag begynder med sublingual administration af én dråbe. Dråben skal holdes under tungen i to til tre minutter, før den synkes.

Hvis dette tolereres godt, øges dosis med én dråbe dagligt, indtil en maksimal dosis på fem dråber pr. dag opnås. Hvis dosis ikke tolereres godt under den indledende behandling, skal patienten oplyse den behandlende læge om det inden næste administration af medicinen. Lægen vil derefter beslutte, hvordan der skal fortsættes.

*Vedligeholdelsesbehandling*

Behandlingen fortsættes med en daglig dosis på fem dråber.

En enkelt pipetteflaske rækker til et forbrug på cirka tre måneder.

Det anbefales, at behandlingen påbegyndes uden for pollensæsonen og fortsættes i bestøvningsperioden. Hvis der foretages grundig overvågning, kan behandlingen også påbegyndes i pollensæsonen, idet der ved forekomst af bivirkninger her er mulighed for midlertidigt at reducere dosis. Europæiske og/eller nationale retningslinjer for brug af sublingual immunterapi skal følges, når det er relevant.

Behandlingen forventes at få virkning tre til seks måneder efter behandlingsstart, hvis behandlingen påbegyndes senest 12 uger før den forventede start på bestøvningsperioden og herefter fortsættes gennem pollensæsonen. Internationale behandlingsretningslinjer anbefaler, at allergenimmunterapi (også kendt som specifik immunterapi eller hyposensibilisering) gennemføres med et forløb på tre år med henblik på at opnå en varig forbedring.

Effektdata er tilgængelige for en behandlingsperiode på 6 til 9 måneder med Sublivac Birk hos voksne. Hvis der ikke observeres en forbedring af symptomerne inden for det første års behandling, er fortsættelse af behandlingen ikke indiceret.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen hos børn og unge under 18 år er endnu ikke fastlagt. Sublivac Birk er ikke godkendt til behandling af børn og unge.

*Ældre population*

Brugen af præparatet er ikke blevet testet på voksne over 65 år.

**Dosisreduktion ved midlertidig afbrydelse af behandling**

Ved midlertidig afbrydelse af behandlingen, der varer mere end én uge (fx på grund af sygdom), skal dosis reduceres efter konsultation med lægen.

For hver uge, hvor der har været en afbrydelse, anbefales det, at den daglige dosis reduceres med én dråbe og derefter øges dagligt igen i overensstemmelse med dosisanbefalingen, indtil den tidligere maksimale dosis igen er opnået.

**Dosisjustering ved øget reaktion**

Hver gang patienten oplever en usædvanlig reaktion, skal han/hun konsultere lægen inden næste indtagelse af medicinen. Lægen vil derefter fastlægge den videre dosering.

Ved øget lokal reaktion eller moderate til øgede generelle reaktioner anbefales det, at doseringsskemaet reduceres med én eller flere dråber, enten midlertidigt eller på langt sigt.

Hvis tolerancen bliver bedre, kan dosis gradvist øges til fem dråber igen efter konsultation med lægen.

Administrationsmåde

Sublingual anvendelse.

Forseglingsringen skal fjernes fra det røde beskyttelseslåg inden første anvendelse.

Pipetteflasken skal rystes kortvarigt før hver brug.

Det korrekte antal dråber dryppes under tungen (sublingualt) i den tomme mund og holdes der i to til tre minutter, før de synkes. Alternativt kan dråberne også lægges under tungen ved hjælp af en ske. Mad og drikke må ikke indtages i de følgende 5 minutter.

Det anbefales, at den blå pipette rengøres efter brug, fx med en ren, tør papirserviet. Det røde beskyttelseslåg skal derefter sættes tilbage på den blå pipette.

**4.3 Kontraindikationer**

* Ukontrolleret eller utilstrækkeligt behandlet astma med FEV1 <70% af målværdien.
* Alvorlige autoimmune lidelser, immundefekter og immundeficiens, immunsuppression.
* Ondartede, neoplastiske sygdomme med aktuel klinisk betydning.
* Akut, alvorlig inflammation i mundhulen.
* Igangsættelse af behandling med allergenimmunterapi under graviditet (se pkt. 4.6).
* Overfølsomhed over for et eller flere af de hjælpestoffer, der er anført under pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sublivac Birk må ikke anvendes sammen med et andet immunterapiprodukt, der indeholder birk eller andre homologe allergener.

Tidligere systemisk allergisk reaktion på allergenimmunterapi

Hvis der foreligger tidligere kendte, alvorlige bivirkninger som følge af immunterapi, skal behandling med Sublivac Birk overvejes grundigt og kun igangsættes med særlig forsigtighed, ligesom der skal være mulighed for foranstaltninger til behandling af potentielle reaktioner.

Alvorlige allergiske reaktioner

Som ved enhver sublingual allergenimmunterapi kan der forekomme alvorlige allergiske reaktioner, herunder alvorlige laryngopharyngeale lidelser eller systemiske allergiske reaktioner.

Patienter skal gøres opmærksomme på tegn og symptomer på alvorlige allergiske reaktioner, herunder besvær med at synke eller trække vejret, fornemmelse af stramhed i halsen, ændringer i stemmen, lavt blodtryk eller hurtig puls. I tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner skal patienter afbryde behandlingen og søge omgående lægehjælp. Behandling med adrenalin skal overvejes i sådanne tilfælde.

Brugen af adrenalin som akutmedicin kan udgøre en risiko hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom. Dette skal tages i betragtning inden behandlingens igangsættelse.

Behandlingen må kun genoptages efter anvisning fra en læge.

Milde til moderate, lokale allergiske reaktioner

Behandlingen består i eksponering for allergener, som patienten er allergisk over for. Derfor kan milde eller moderate, lokale allergiske reaktioner i oropharyngealområdet (fx oral kløe, halsirritation og ørekløe) forventes. Hvis patienten oplever signifikante reaktioner på applikationsstedet, kan symptomatisk behandling (fx antihistaminer) overvejes.

Allergiske reaktioner på pebermynteolie

Hos sensibiliserede patienter kan Sublivac Birk udløse hypersensitivitetsreaktioner (herunder respirationsbesvær).

Autoimmune sygdomme i remission

Hos patienter med autoimmune sygdomme i remission bør Sublivac Birk ordineres med forsigtighed.

Mundlæsioner

Ved mundkirurgi, herunder tandudtrækning og infektioner i mundhulen, skal igangsættelse af Sublivac Birk udsættes, og igangværende behandling skal afbrydes, indtil mundhulen er fuldstændigt helet.

Infektioner

Administration af Sublivac Birk skal udsættes i tilfælde af akutte, febrile infektioner eller systemiske infektioner (se "Dosisreduktion ved midlertidig afbrydelse af behandling").

Eosinofil øsofagitis

Der er blevet rapporteret tilfælde af eosinofil øsofagitis i forbindelse med behandling med Sublivac Birk. Patienter med alvorlige eller vedvarende gastroøsofageale symptomer såsom dysfagi eller dyspepsi skal konsultere en læge. Hvis der opstår alvorlige eller vedvarende gastroøsofageale symptomer, herunder dysfagi eller brystsmerter, skal behandlingen med Sublivac Birk afbrydes, hvorefter patienten skal vurderes af en læge. Behandlingen må kun genoptages efter lægens anvisning.

Astma

Astma er en kendt risikofaktor for alvorlige, systemiske, allergiske reaktioner. Patientens astmastatus skal vurderes nøje, inden behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.3).

Patienter med associeret astma skal holdes under kontrol ved behandlingsstart og gennem hele perioden, i hvilken der behandles med Sublivac Birk. Pludselig seponering af astmamedicin efter påbegyndelse af behandling med Sublivac Birk anbefales ikke.

Patienter med associeret astma skal informeres om behovet for straks at søge lægehjælp, hvis deres astma pludselig forværres.

Kardiovaskulære sygdomme

Patienter med kardiovaskulære sygdomme kan være udsatte for øget risiko i tilfælde af systemiske, allergiske reaktioner. Dette skal tages i betragtning inden igangsættelse af Sublivac Birk.

Beta-adrenerge blokkere

Der kræves særlig forsigtighed ved samtidig behandling med betablokkere, herunder øjendråber, der indeholder betablokkere (se pkt. 4.5).

Patienter, der tager beta-adrenerge blokkere, kan være ufølsomme over for de sædvanlige doser adrenalin, der anvendes til behandling af alvorlige, systemiske reaktioner, herunder anafylaksi. Beta-adrenerge blokkere modvirker specifikt de kardiostimulerende og bronkodilaterende virkninger af adrenalin (se pkt. 4.5).

MAO-hæmmere og tricykliske antidepressiva

Allergenimmunterapi hos patienter, der behandles med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere), tricykliske antidepressiva eller COMT-hæmmere, skal nøje overvejes, da disse behandlinger kan forstærke virkningen af adrenalin (se pkt. 4.5).

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

Der er ikke gennemført interaktionsstudier.

Samtidig brug af antihistaminer, mastcellestabilisatorer, kortikosteroider eller andre lægemidler med antihistaminvirkning (f.eks. visse psykoaktive lægemidler) eller anti-IgE-lægemidler, fx omalizumab, kan øge patientens toleranceniveau over for immunterapi.

Dette skal tages i betragtning ved seponering af sådanne lægemidler.

Yderligere allergeneksponering (eksogen eller iatrogen) kan øge sensibiliteten (se pkt. 4.2).

Der bør generelt ikke udføres immunterapi parallelt med immunsuppressiv behandling. Særlig forsigtighed skal udvises, hvis der udføres sublingual immunterapi parallelt med behandling med betablokkere (herunder øjendråber, der indeholder betablokkere) (se pkt. 4.4).

I sjældne tilfælde kan en alvorlig anafylaktisk reaktion behandles med adrenalin. Der kan forekomme øget virkning af adrenalin hos patienter, der er blevet behandlet med tricykliske antidepressiva, monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) og lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom, såsom Catechol-O-methyltransferase (COMT)-hæmmere. Ved brug af alfa- og betareceptorblokkere kan virkningen af adrenalin være reduceret. Dette skal der tages højde for, inden specifik immunterapi igangsættes. Hvis gentagne doser af adrenalin ikke har den ønskede virkning, bør brug af dopamin eller glukagon overvejes.

Hvis yderligere immunterapi er påkrævet, anbefales det at overholde et interval på mindst 30 minutter mellem indtagelserne af medicin for bedre at kunne genkende den kausale sammenhæng ved potentielle bivirkninger.

Der er ikke dokumenteret kliniske erfaringer med samtidig vaccination og behandling med Sublivac Birk. Vaccination kan gennemføres, uden at behandlingen afbrydes, når patientens almene tilstand er vurderet af lægen, og det er konstateret, at den højeste dosis tolereres godt.

Sublivac Birk sammen med mad og alkohol

Der er ikke påvist interaktioner med alkohol, og dette kan ikke forventes ud fra virkningsmekanismen. Patienten skal informeres om, at der kan udvikle sig et oralt allergisyndrom, hvor symptomer som hævelse af læber eller tunge kan forekomme. Dette kan især forekomme ved indtagelse af æbler og nødder.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen klinisk erfaring med brugen af Sublivac Birk under graviditet. Gennemførte dyreforsøg er utilstrækkelige til vurdering af reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Behandling med Sublivac Birk må ikke igangsættes under graviditet (se pkt. 4.3). Hvis graviditet opstår under vedligeholdelsesbehandling, kan vedligeholdelses­behandlingen fortsætte efter en nøje vurdering af patientens almene tilstand (herunder lungefunktion) og reaktioner på tidligere administration af Sublivac Birk. Hos patienter med allerede konstateret astma anbefales nøje overvågning under graviditet.

Amning

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af Sublivac Birk under amning. Der forventes ingen virkninger på ammede spædbørn. Der bør træffes beslutning om enten at undlade at amme eller undlade immunterapi, idet de forventede fordele ved amning for barnet skal sammenholdes med fordelene ved behandling for moderen.

Fertilitet
Der foreligger ingen data om påvirkning af fertilitet hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Behandling med Sublivac Birk forventes ikke at påvirke en persons evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Let træthed kan lejlighedsvis forekomme ved indtagelse af disse lægemidler. Dette skal der tages højde for ved kørsel af motorkøretøjer eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Øgede allergiske reaktioner kan forekomme efter indtagelse af Sublivac Birk. Disse opstår normalt inden for 30 minutter efter indtagelse. Bivirkninger kan dog også forekomme op til flere timer senere. Sublingual immunterapi kan udløse lokale reaktioner i mund, ører og mave-tarm-kanalen. De hyppigst observerede lokale reaktioner efter indtagelse af Sublivac Birk er halsirritation, hævelse af halsen samt reaktioner i munden, såsom hævelse eller kløe på læber og tunge samt smerter i halsen og mundhulen. Andre hyppigt observerede, lokale reaktioner omfatter kløe i ørerne, kvalme og mavesmerter. Ud over lokale reaktioner kan der forekomme systemiske reaktioner som rhinitis, kløe i øjnene, dyspnø eller nysen.

Som med andre sublingual-specifikke immunterapier kan der desuden i sjældne tilfælde forekomme anafylaktiske reaktioner. Denne hændelse er beskrevet under "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

I det dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-studie og den efterfølgende åbne fase var størstedelen af bivirkningerne af mild til moderat intensitet. De hyppigst observerede bivirkninger var oral kløe og pharyngeal irritation. Alle bivirkninger, som produktet forårsager under den kliniske udviklingsfase, er anført i tabel 1 i dette afsnit.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Frekvensen af bivirkninger, som er anført i tabel 1 i henhold til MedDRA-klassifikationen, er baseret på data fra to kliniske studier, hvor i alt 436 patienter blev behandlet med Sublivac Birk, samt kliniske erfaringer efter markedsføring.

Frekvensen er klassificeret som følger: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) eller sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000).

Tabel 1: Andre bivirkninger ved Sublivac Birk 40.000 AUN/ml

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organsystemklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Rhinitis |
|  | Almindelig | Konjunktivitis, oral herpes, faryngitis, nasofaryngitis |
| Blod- og lymfesystem | Almindelig | Eosinofili, lymfadenopati |
| Immunsystemet | Almindelig | Oralt allergisyndrom  |
|  | Almindelig | Fødevareallergi Sæsonbetinget allergi |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Nedsat appetit |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Søvnløshed |
| Nervesystemet | Almindelig | Smagsforstyrrelse, hovedpine, paræstesi |
| Øjne | Almindelig | Kløe i øjnene |
| Almindelig | Allergisk konjunktivitis, øjeninflammation, øjenirritation, øjensmerter, øjenlågsødem, øget tåreflåd, okulær hyperæmi. |
| Øre og labyrint | Almindelig | Kløe i ørerne |
|  | Almindelig | Tinnitus, ørelidelser |
| Hjerte | Almindelig | Takykardi |
| Vaskulære sygdomme | Ukendt | Hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Faryngeal irritation |
| Almindelig | Dyspnø, hoste, smerter i oropharynx, faryngealt ødem, symptomer i næsen, rhinoré, nysen  |
| Almindelig | Astma, hostesyndrom i de øvre luftveje, tør hals, dysfoni, laryngeale symptomer, laryngealt ødem, laryngeal irritation, faryngeal erytem, hævelse i oropharynx, nedsat følsomhed i faryngealområdet, stramhed i halsen, allergisk rhinitis, obstruktion af de øvre luftveje |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Oral kløe |
| Almindelig | Mavesmerter, dyspepsi, opkastning, kvalme, dysfagi, orale symptomer, ødem i munden, glossodyni, nedsat følsomhed i munden, hævede læber, oral paræstesi, hævet tunge, kløe på tungen |
| Almindelig | Abdominal udspiling, epigastriske symptomer, diarré, kvalme, gastroduodenitis, øsofagealt ødem, øsofageale smerter, øsofagitis, smerter i munden, mundsår, aftøs ulceration, tør mund, rødmen af mundslimhinden, blærer på mundslimhinden, kløe i tandkødet, hævelse af tandkødet, gingivalt ødem, cheilitis, ødem i læberne, kløe på læberne, stomatitis, symptomer på tungen, glossitis, blærer på tungen, tungeødem, hævede spytkirtler |
| Ukendt  | Eosinofil øsofagitis |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Kløe i huden |
| Almindelig | Angioødem, hævelse i ansigtet, urticaria, atopisk dermatitis, eksem, erytem, hyperhidrose, udslæt  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ukendt | Trismus |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Reaktion på administrationsstedet  |
| Almindelig | Brystsymptomer, ansigtsødem, træthed, globulusfornemmelse i svælget |
| Ukendt | Feber |
| Undersøgelser | Almindelig | Forhøjet antal eosinofiler, vægttab |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der kan i sjældne tilfælde forekomme en anafylaktisk reaktion efter indtagelse af Sublivac Birk. De typiske advarselssymptomer omfatter brændende, kløende og varm fornemmelse på og under tungen, i halsen samt på håndflader og fodsåler. Anafylaktisk chok er karakteriseret ved blålig cyanose, hypotension, takykardi, bronkial obstruktion og bevidsthedstab. Der skal straks iværksættes akutbehandling.

Der er i kliniske studier rapporteret enkelte tilfælde af dysfagi, dyspepsi og øsofagitis i forbindelse med behandling med Sublivac Birk.

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**

En overdosis kan føre til en øget allergisk reaktion.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Allergenekstrakter fra træpollen, ATC-kode: Allergens, allergenekstrakter – V01AA05

Virkningsmekanisme

Følgende immunologiske ændringer drøftes i forbindelse med virkningsmekanismen: Ændring af T-celleresponsen med øget dannelse af allergenspecifikke Treg- eller Th1-lymfocytter med nedsat IgE-produktion.

Dette omfatter også en nedsat følsomhed i de mediatorfrigivende celler.

Produktionen af blokerende, inflammationshæmmende IgG- eller IgA-antistoffer øges.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den underliggende beskyttelse, som SUBLIVAC® Birk giver, fører til forbedret sygdomskontrol og øget livskvalitet, hvilket er påvist gennem reduktion af symptomernes sværhedsgrad og nedsat behov for symptomatisk medicin (orale antihistaminer eller intranasale kortikosteroider).

Da der ikke foreligger tilgængelige data for behandlinger, der varer længere end 12 måneder, er den langsigtede effektivitet og sygdomsmodificerende effekt endnu ikke fastslået.

Der blev udført et dobbeltblindet, placebokontrolleret og kombineret dosistolerance-/dosisbestemmende studie (DT-DRF) med voksne patienter med fire forskellige doser for at fastlægge den optimale dosis. 40.000 AUN/ml er blevet valgt som den dosis, der repræsenterer det bedste fordel/risiko-forhold, baseret på en kombination af effekt- og sikkerhedsdata.

Bivirkningerne hos alle patienter blev dokumenteret og sammenlignet med placebogruppen for hermed at undersøge sikkerheden ved de forskellige doser. Der blev dog ikke observeret væsentlige forskelle mellem de forskellige doser af Sublivac Birk. Ingen systemiske bivirkninger af grad III eller IV forekom, og størstedelen af bivirkningerne var af mild intensitet.

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret fase III-parallelgruppestudie med 406 voksne med moderat til svær allergisk rhinitis/rhino­konjunktivitis forårsaget af birkepollen, med eller uden kontrolleret allergisk bronkial astma (FEV1 > 70% af målværdien). Behandlingen med Sublivac Birk 40.000 AUN/ml eller placebo blev påbegyndt tre til seks måneder før den forventede start på birkepollensæsonen og herefter fortsat gennem hele sæsonen. Den dobbeltblindede fase blev efterfulgt af en åben fase, hvor 382 patienter modtog yderligere behandling med Sublivac Birk over en periode på seks måneder.

Det primære endepunkt for den dobbeltblindede fase bestod af den gennemsnitlige, kombinerede symptom- og medicinscore (CSMS) i pollensæsonen.

De primære effektresultater efter behandling, som blev påbegyndt tre til seks måneder før birkepollensæsonen og herefter fortsat gennem hele sæsonen, viser en signifikant (p <0,0001) og klinisk relevant (32%) reduktion i CSMS hos patienter behandlet med Sublivac Birk 40.000 AUN/ml sammenlignet med placebo.

Ud over den samlede CSMS viste alle sekundære endepunkter i løbet af (hoved)pollensæsonen en statistisk signifikant forbedring i gruppen med aktivt stof sammenlignet med placebogruppen (se tabel 2).

Tabel 2: Kliniske resultater af fase III-studiet

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ***Gennemsnitsværdi (SE)******Placebo******(N=178)*** | ***Gennemsnitsværdi (SE)******Sublivac Birk******(N=179)*** | ***Sublivac Birk – Placebo******Forskel (95% CI)*** | ***p-værdi*** |
| ***Primært endepunkt*** |  |  |  |  |
| Kombineret symptom- og medicinscore (CSMS) i pollensæsonen | 1,45 (0,08) | 1,00 (0,08) | -0,46 (-0,66, -0,26) | <0,0001 |
| ***Sekundært endepunkt*** |  |  |  |  |
| Kombineret symptom- og medicinscore i *hoved*pollensæsonen | 1,56 (0,10) | 0,96 (0,10) | -0,60 (-0,87, -0,33) | <0,0001 |
| Symtomscore i *hoved*pollensæsonen | 0,90 (0,05) | 0,53 (0,05) | -0,37 (-0,51, -0,23) | <0,0001 |
| Medicinscore i *hoved*pollensæsonen | 0,66 (0,06) | 0,43 (0,06) | -0,23 (-0,40, -0,06) | 0,008 |
| Procentdel af *symptomfrie* *dage* i pollensæsonen | 52,26 (3,32) | 67,53 (3,31) | 15,26 (7,64, 22,89) | 0,0001 |
| Procentdel af *dage med svære symptomer* i pollensæsonen | 9,47 (1,32) | 4,04 (1,32) | -5,43 (-8,89, -1,97) | 0,002 |
| Rhinokonjunktivitis livskvalitetsspørgeskema-score (RQLQ-S) i pollensæsonen | 1,10 (0,09) | 0,55 (0,09) | -0,55 (-0,77, -0,33) | <0,0001 |
| Almen sundhed livskvalitetsspørgeskema-score (EQ-VAS) i løbet af pollensæsonen | -8,72 (1,27) | -3,95 (1,27) | 4,77 (1,68, 7,86) | 0,0025 |

De specifikke IgE-værdier var signifikant forhøjede i den aktive gruppe efter 12 uger og var faldet igen ved evalueringen i slutningen af studiet (geometrisk gennemsnit, ssIgE, birkepollen (95% CI): Placebo 0,99 (0,83, 1,17); Sublivac Birk 1,31 (1,10, 1,55); p=0,02). Der blev observeret yderligere statistisk signifikante stigninger i birkepollen- og Bet v 1-specifik IgG og IgG4 ved sammenligning med placebo (alle p<0,0001).

Der foreligger ingen data for 3-års behandling.

Pædiatrisk population

Brugen af præparatet hos børn og unge er ikke blevet undersøgt (se også pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er ikke udført studier af farmakokinetiske forhold for Sublivac Birk.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viste ingen specifik risiko for mennesker. Studierne er udført med et sammenligneligt produkt (Sublivac Mixed Grasses). Der foreligger ingen data om reproduktions- og udviklingstoksicitet fra non-kliniske eller kliniske studier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycerol

Aminocapronsyre

Dinatriumhydrogenphosphat

Natriumdihydrogenphosphat

Pebermynteolie

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Sublivac Birk: 3 år.

Før første åbning skal dette lægemiddel opbevares i køleskab (2 ºC – 8 ºC).

Produktet kan anvendes indtil den udløbsdato, der er angivet på emballagen.

Den kemiske og fysiske stabilitet under brug er påvist gennem seks måneder ved opbevaring under 25 °C. Produktets holdbarhed efter åbning må aldrig overstige den generelle holdbarhed for produktet (se udløbsdato).

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar pipetteflasken opretstående i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke fryses.

For opbevaringsbetingelser efter første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Produktet er pakket i en transparent Ph. Eur. type I pipetteflaske fremstillet af klart glas indeholdende 24 ml opløsning. Flasken har en blå pipettehætte af syntetisk gummi og er forseglet med en rød beskyttelseshætte. Flasken er pakket i en papæske. Der findes to pakningsstørrelser: en enkeltpakning og en multipakning. En enkeltpakning indeholder én pipetteflaske, og en multipakning indeholder to pipetteflasker i en papæske.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Eventuelle ubrugte lægemidler eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

HAL Allergy B.V.

J.H. Oortweg 15

NL-2333 CH Leiden

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

72406

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-