

ACARIZAX

M R F

ALK Nordic

Frystorkad sublingual tablett 12 SQ-HDM

(Vit till benvit rund präglad frystorkad sublingual tablett, 12 mm)

Allergenspecifik immunterapi för behandling av allergisk rinit och allergisk astma orsakade av husdammskvalster

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Allergen, husdammskvalster *Dermatophagoides farinae*

Allergen, husdammskvalster *Dermatophagoides pteronyssinus*

ATC-kod:

V01AA03

Läkemedel från ALK Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05-26.

Indikationer

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

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

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Patienter med $FEV_1 < 70\%$ av det förväntade värdet (efter adekvat farmakologisk behandling) vid initiering av behandlingen.

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

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

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

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

Dosering

Dosering

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

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

Pediatrisk population

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

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

Äldre population

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

Administreringssätt

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

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

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

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

Varningar och försiktighet

Astma

Astma är en känd riskfaktor för svåra systemiska allergiska reaktioner.

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

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

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

Svåra systemiska allergiska reaktioner

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

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

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

Detta bör beaktas innan allergenspecifik immunterapi påbörjas.

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

Oral inflammation

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

Lokala allergiska reaktioner

Vid behandling med Acarizax utsätts patienten för det allergen som orsakar de allergiska symtomen. Man kan därför förvänta sig lokala allergiska reaktioner under behandlingsperioden. Reaktionerna är vanligen

milda till måttliga, men allvarligare orofaryngala reaktioner kan förekomma. Om patienten upplever svåra lokala biverkningar vid behandlingen bör symtomlindrande läkemedel (t.ex. antihistamin) beaktas.

Eosinofil esofagit

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

Autoimmuna sjukdomar i remission

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

Födoämnesallergi

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

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

Interaktioner

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Patienter som tar Acarizax bör i första hand förvänta sig att milda till måttliga lokala allergiska reaktioner kan inträffa inom de första dagarna för att sedan avta under fortsatt behandling (1-3 månader) (se avsnitt

Varningar och försiktighet). För majoriteten av händelser förväntas reaktionen starta inom 5 minuter efter intag av Acarizax varje dag den förekommer och sedan avta efter några minuter till timmar. Mer allvarliga orofaryngala allergiska reaktioner kan förekomma (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Tabellerad sammanställning av biverkningar

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

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

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	<i>Mycket vanliga</i>	Nasofaryngit
	<i>Vanliga</i>	Bronkit, faryngit, rinit, sinuit
	<i>Mindre vanliga</i>	Laryngit
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga</i>	Anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i>	Dysgeusi
	<i>Mindre vanliga</i>	Yrsel, parestesi
Ögon	<i>Vanliga</i>	Ögonklåda
	<i>Mindre vanliga</i>	Allergisk konjunktivit
Öron och balansorgan	<i>Mycket vanliga</i>	Öronklåda
	<i>Mindre vanliga</i>	Obehag i öronen
Hjärtat	<i>Mindre vanliga</i>	Palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket vanliga</i>	Halsirritation
	<i>Vanliga</i>	Astma, hosta*, dysfoni, dyspné, orofaryngal smärta, faryngalt ödem
	<i>Mindre vanliga</i>	Nästäppa, obehag i näsan, nasalt ödem, faryngalt erytem, rinorré, nysningar, trånghet i halsen, tonsillär hypertrofi
	<i>Sällsynta</i>	Laryngalt ödem, nasal obstruktion, trakealt ödem
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga</i>	Läppödem, ödem i munnen, oral klåda
	<i>Vanliga</i>	Magsmärta, diarré, dysfagi, dyspepsi, gastroesofagal refluxsjukdom, glossodyn, glossit, läppklåda, sår i munnen, oral smärta, tungklåda, illamående, oralt obehag, erytem i munslemhinnan, oral parestesi, stomatit, tungödem, kräkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
	<i>Mindre vanliga</i>	Muntorrhet, smärta i läpparna, sår på läpparna, esofagusirritation, blåsor i munslemhinnan, förstörade spottkörtlar, hypersalivation
	<i>Sällsynta</i>	Eosinofil esofagit
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga</i>	Klåda, urtikaria
	<i>Mindre vanliga</i>	Erytem
	<i>Sällsynta</i>	Angioödem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga</i>	Obehag från bröstet, trötthet
	<i>Mindre vanliga</i>	Sjukdomskänsla, känsla av främmande kropp

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

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

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

Klinisk effekt hos vuxna

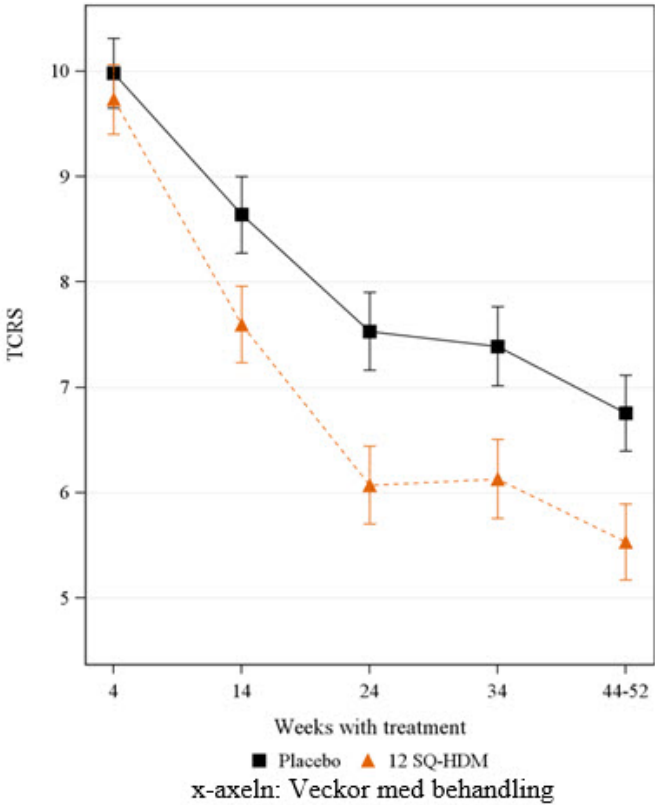
Effekten av behandling med Acarizax 12 SQ-HDM vid respiratorisk husdammskvalsterallergisk sjukdom undersöktes i två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier med olika effektmått och olika patientpopulationer. Två tredjedelar av patienterna var sensibiliserade för fler allergen än just husdammskvalster. Sensibilisering för enbart husdammskvalster eller husdammskvalster och ett eller flera andra allergen påverkade inte resultatet i studierna. Stödande belägg från en studie i allergenexponeringskammare och en studie med lägre doser presenteras också.

Allergisk rinit

MERIT-studien (MT-06)

- MERIT-studien inkluderade 992 vuxna med måttlig till svår husdammskvalsterallergisk rinit trots användning av rinitläkemedel. Patienterna randomiserades till ca 1 års daglig behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM eller placebo och fick fri tillgång till standardiserad behandling med rinitläkemedel. Patienterna träffade en specialist ungefär varannan månad under hela studien.
- Primärt effektmått var den genomsnittliga dagliga totala kombinerade rinitpoängen (TCRS) utvärderad under de 8 sista behandlingsveckorna.
 - TCRS var summan av rinitssymtomoängen och rinitmedicineringspoängen. Rinitssymtomoängen utvärderade 4 nässymtom (rinnande näsa, nästäppa, kliande näsa, nysningar) dagligen på en skala mellan 0-3 (inga, milda, måttliga, svåra symtom) dvs. poängintervall: 0-12. Rinitmedicineringspoängen var summan av poängen för intag av nasala steroider (2 poäng per puff, max 4 puffar/dag) och orala antihistaminer (4 poäng/tablett, max 1 tablett/dag) dvs. poängintervall: 0-12. Därmed är poängintervall för TCRS: 0-24.
- Ytterligare fördefinierade viktiga sekundära effektmått var den totala kombinerade rinokonjunktivpoängen och rinokonjunktivlivskvaliteten (RQLQ).

- Post-hoc analys av dagarna med rinitexacerbation genomfördes också för att ytterligare illustrera den kliniska relevansen av resultaten.
 - En rinitexacerbation definierades som en dag när patienten åter hade den höga grad av symtom som krävdes för att inkluderas i studien: en rinitsymtompoäng på minst 6 eller minst 5 med ett symtom klassat som svårt.



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

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

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

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

MERIT-resultat	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt		
Primärt effektmått	N	Poäng	N	Poäng	Absolut skillnad ^c	Relativ skillnad ^d	p-värde
Total kombinerad rinitpoäng							
FAS-MI ^a (justerat medelvärde)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (justerat medelvärde)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18 %	0,001
FAS ^b (median)	284	5.88	298	7,54	1,66	22 %	-
Fördefinierade viktiga sekundära effektmått	N	Poäng	N	Poäng	Absolut skillnad ^c	Relativ skillnad ^d	p-värde
Rinitsymtompoäng							
	284	2,76	298	3,30		16 %	0,003

MERIT-resultat	12 SQ-HDM		Placebo		Behandlingseffekt		
FAS ^b (justerat medelvärde)					0,54 [0,18;0,89]		
FAS ^b (median)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
Rinitmedicineringspoäng							
FAS ^b (justerat medelvärde)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21 %	0,024
FAS ^b (median)	284	2,83	298	4,00	1,17	29 %	-
Total kombinerad rinokonjunktivitpoäng							
FAS ^b (justerat medelvärde)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13 %	0,029
FAS ^b (median)	241	8,38	257	10,05	1,67	17 %	-
Rinokonjunktivitlivskvalitet frågeformulär (RQLQ(S)) poäng							
FAS ^b (justerat medelvärde)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12 %	0,031
FAS ^b (median)	229	1,25	240	1,46	0,21	14 %	-
Post-hoc effektmått	N	Proportion	N	Proportion	Odds ratio ^f [95 % CL]	p-värde	
Sannolikheten för en dag med rinitexacerbation							
FAS (uppskattning) ^b	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28;0,72]	0,001	
Sanolikheten för en dag med rinitexacerbation trots användning av rinitläkemedel							
FAS (uppskattning) ^b	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32;0,81]	0,005	

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

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

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

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

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

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

MERIT-resultat	12 SQ-HDM	Placebo	Behandlingseffekt
f Odds ratio för att få en rinitexacerbation: 12 SQ-HDM jämfört med placebo.			

Stödande belägg - allergisk rinit

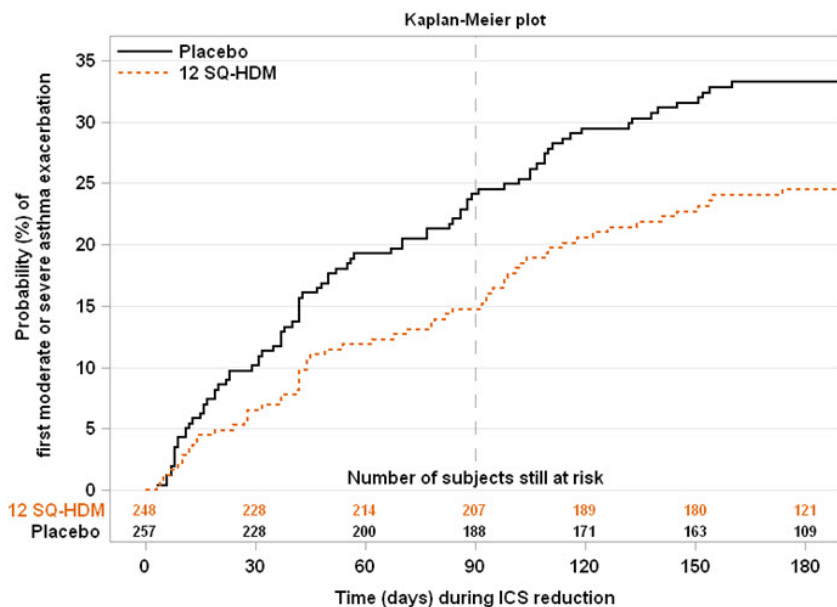
En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie i allergenexponeringskammare genomfördes hos 124 vuxna med husdammskvalsterallergisk rinit. Före varje allergenprovokation utsattes all allergimedicerad. Vid den sista allergenprovokationen efter 24 veckors behandling med 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM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

Allergisk astma

MITRA-studien (MT-04)

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

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



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

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

Kaplan-Meier kurva

y-axeln: Sannolikheten (%) för första måttliga eller svåra astmaexacerbationen

x-axeln: Tid (dagar) för ICS reduktion

MITRA-resultat	12 SQ-HDM		Placebo		Effekt 12 SQ-HDM mot placebo		p-värde
	N	n (%)	N	n (%)	Riskkvot [95 % CL]	Risk-reduktion ^a	
Primärt effektmått							
Exacerbation, måttlig till svår (FAS-MI) ^b	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	0,69 [0,50;0,96]	31 %	0,027
Exacerbation, måttlig till svår (FAS) ^c	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	0,66 [0,47;0,93]	34 %	0,017
Predefinierade analyser av komponenter av primärt effektmått							
Nattligt uppvaknande eller ökade symtom ^c	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	0,64 [0,42;0,96]	36 %	0,031
Ökad SABA användning ^c	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	0,52 [0,29;0,94]	48 %	0,029
Försämring av lungfunktion ^c	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	0,58 [0,36;0,93]	42 %	0,022
Svår exacerbation ^c	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	0,49 [0,23;1,08]	51 %	0,076
N: antal patienter i behandlingsgruppen med data tillgänglig för analys.							

MITRA-resultat	12 SQ-HDM		Placebo		Effekt 12 SQ-HDM mot placebo		p-värde
	N	n (%)	N	n (%)	Riskkvot [95 % CL]	Risk-reduktion ^a	

n (%): antal och procent av patienterna i behandlingsgruppen som mötte kriterierna.
CL: konfidensgränser
^a Skattat av riskkvot
^b FAS-MI: fullständigt analyset med multipla imputeringar. I analysen hanteras patienter som avbröt studien före effektbedömningsperioden som placebo patienter.
^c FAS: fullständigt analyset. Alla tillgängliga data använda fullt ut, dvs. patienter som lämnade data under effektbedömningsperioden.

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

Stödjande belägg - allergisk astma

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

Pediatrik population

Allergisk rinit:

Barn i åldern 5-11 år

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

Ungdomar 12-17 år

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

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

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

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

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

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

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

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

TCRS: total kombinerad rinitpoäng

^a: ANCOVA

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

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

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

Allergisk astma:

Pediatrik population i åldern 5-17 år

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

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

Äldre population

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

Långtidsbehandling

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

Farmakokinetik

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

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

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

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

Förteckning över hjälpämnen

Gelatin (från fisk)

Mannitol

Natriumhydroxid (för pH justering)

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Allergen, husdammskvalster Dermatophagoides farinae

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Allergen, husdammskvalster Dermatophagoides pteronyssinus

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Frystorkad sublingual tablett

Vit till benvit rund präglad frystorkad sublingual tablett

Förpackningsinformation

Frystorkad sublingual tablett 12 SQ-HDM Vit till benvit rund präglad frystorkad sublingual tablett, 12 mm

30 tablett(er) blister, 1049:09, F

90 tablett(er) blister, 2689:78, F