

# PREPARATOMTALE

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Acarizax 12 SQ-HDM sublingvalt lyofilisat

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

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

## 3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvalt lyofilisat

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

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

Acarizax er indisert for ungdom (12-17 år) diagnostisert med sykehistorie og en positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE test mot husstøvmidd med vedvarende moderat til alvorlig allergisk rhinitt forårsaket av husstøvmidd til tross for bruk av symptomlindrende legemidler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose for voksne og ungdom (12-17 år) er et sublingvalt lyofilisat (12 SQ-HDM) daglig.

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

*Pediatrisk populasjon*

Allergisk rhinitt: Doseringen er den samme for voksne og ungdom (12-17 år). Klinisk erfaring fra behandling av allergisk rhinitt med Acarizax hos barn <12 år er ikke blitt etablert. Acarizax er ikke ment for behandling av allergisk rhinitt hos barn <12 år. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Allergisk astma: Klinisk erfaring fra behandling av allergisk astma med Acarizax hos barn <18 år er ikke blitt etablert. Acarizax er ikke ment for behandling av allergisk astma hos barn <18 år.

#### *Eldre populasjon*

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

#### Administrasjonsmåte

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

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

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

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

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

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

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

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

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Astma

Astma er en kjent risikofaktor for alvorlige systemiske allergiske reaksjoner.

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

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

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

#### Alvorlige systemiske allergiske reaksjoner

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

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

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

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

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

#### Betennelse i munnen

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

#### Lokale allergiske reaksjoner

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

#### Eosinofil øsofagitt

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

#### Autoimmune sykdommer i bedring

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

#### Matallergi

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

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

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

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

##### Amming

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*

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

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

##### *Tabellarisk liste over bivirkninger*

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

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

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

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

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

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

#### Pediatrisk populasjon

Acarizax er ikke indisert hos barn <12 år (se pkt. 4.2). Kun begrensede data fra barn 5-11 år er tilgjengelig og det finnes ingen data for behandling med Acarizax hos barn <5 år. Rapporterte bivirkninger hos ungdom har tilsvarende frekvens, type og alvorlighet som hos voksne.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Allergenekstrakter, husstøvmidd  
ATC-kode: V01AA03

#### Virkningsmekanisme

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

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

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

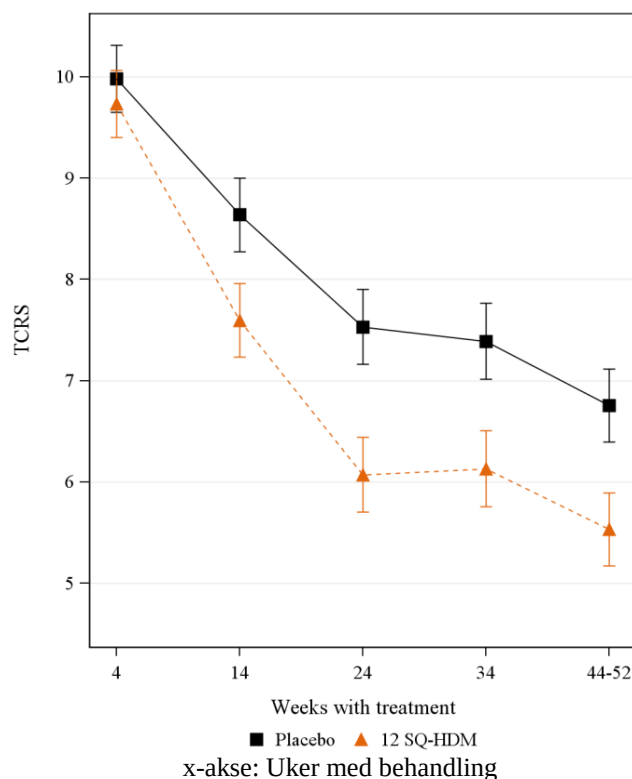
### Klinisk effekt hos voksne

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

### **Allergisk rhinitt**

#### MERIT-forsøket (MT-06)

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



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

TCRS: total kombinert rhinittscore (symptomer + medisineringscore).

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

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

| MERIT-resultater                                                                            | 12 SQ-HDM |             | Placebo |             | Behandlingseffekt                   |                                |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|---------|-------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------|
| Primært endepunkt                                                                           | N         | Score       | N       | Score       | Absolutt forskjell <sup>c</sup>     | Relativ forskjell <sup>d</sup> | p-verdi |
| Total kombinert rhinittscore                                                                |           |             |         |             |                                     |                                |         |
| FAS-MI <sup>a</sup> (justert middelverdi)                                                   | 318       | 5,71        | 338     | 6,81        | 1,09<br>[0,35;1,84]                 | -                              | 0,004   |
| FAS <sup>b</sup> (justert middelverdi)                                                      | 284       | 5,53        | 298     | 6,76        | 1,22<br>[0,49;1,96]                 | 18 %                           | 0,001   |
| FAS <sup>b</sup> (median)                                                                   | 284       | 5,88        | 298     | 7,54        | 1,66                                | 22 %                           | -       |
| Forhåndsdefinerte sekundære hovedendepunkter                                                | N         | Score       | N       | Score       | Absolutt forskjell <sup>c</sup>     | Relativ forskjell <sup>d</sup> | p-verdi |
| Rhinittsymptomscore                                                                         |           |             |         |             |                                     |                                |         |
| FAS <sup>b</sup> (justert middelverdi)                                                      | 284       | 2,76        | 298     | 3,30        | 0,54<br>[0,18;0,89]                 | 16 %                           | 0,003   |
| FAS <sup>b</sup> (median)                                                                   | 284       | 2,98        | 298     | 3,98        | 1,00                                | 25 %                           | -       |
| Rhinittmediniseringscore                                                                    |           |             |         |             |                                     |                                |         |
| FAS <sup>b</sup> (justert middelverdi)                                                      | 284       | 2,22        | 298     | 2,83        | 0,60<br>[0,08;1,13]                 | 21 %                           | 0,024   |
| FAS <sup>b</sup> (median)                                                                   | 284       | 2,83        | 298     | 4,00        | 1,17                                | 29 %                           | -       |
| Total kombinert rhinittkonjunktivittscore                                                   |           |             |         |             |                                     |                                |         |
| FAS <sup>b</sup> (justert middelverdi)                                                      | 241       | 7,91        | 257     | 9,12        | 1,21<br>[0,13;2,28]                 | 13 %                           | 0,029   |
| FAS <sup>b</sup> (median)                                                                   | 241       | 8,38        | 257     | 10,05       | 1,67                                | 17 %                           | -       |
| Spørreskjemaet "rhinoconjunctivitis quality of life" (RQLQ(S)) score                        |           |             |         |             |                                     |                                |         |
| FAS <sup>b</sup> (justert middelverdi)                                                      | 229       | 1,38        | 240     | 1,58        | 0,19 <sup>e</sup><br>[0,02;0,37]    | 12 %                           | 0,031   |
| FAS <sup>b</sup> (median)                                                                   | 229       | 1,25        | 240     | 1,46        | 0,21                                | 14 %                           | -       |
| Post-hoc endepunkter                                                                        | N         | Propor-sjon | N       | Propor-sjon | Odds forhold <sup>f</sup> [95 % CL] |                                | p-verdi |
| Sannsynlighet for å ha en dag med en rhinitteksaserbasjon                                   |           |             |         |             |                                     |                                |         |
| FAS (estimat) <sup>b</sup>                                                                  | 284       | 5,33 %      | 298     | 11,14 %     | 0,45 [0,28;0,72]                    |                                | 0,001   |
| Sannsynlighet for å ha en dag med en rhinitteksaserbasjon uten bruk av rhinittfarmakoterapi |           |             |         |             |                                     |                                |         |
| FAS (estimat) <sup>b</sup>                                                                  | 284       | 3,43 %      | 298     | 6,50 %      | 0,51 [0,32;0,81]                    |                                | 0,005   |

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

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

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

<sup>c</sup> Absolutt forskjell: placebo minus 12 SQ-HDM, 95 % konfidensgrenser.

<sup>d</sup> Relativ forskjell fra placebo: placebo minus 12 SQ-HDM dividert med placebo.

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

<sup>f</sup> Odds forhold for å ha en rhinittsaserbasjon: 12 SQ-HDM mot placebo.

### Støttende bevis – allergisk rhinitt

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

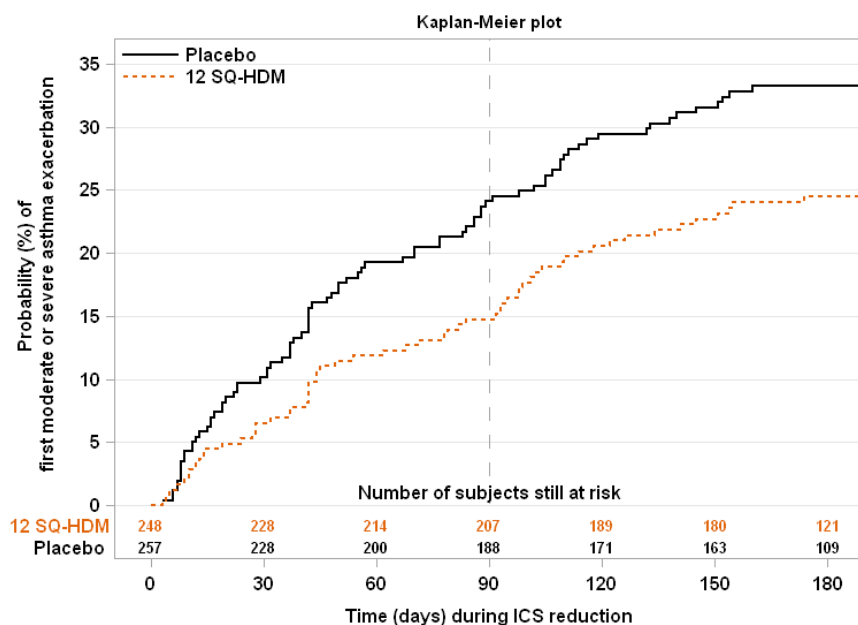


## Allergisk astma

### MITRA-forsøket (MT-04)

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

- Definisjonen av en moderat astmaeksaserbasjon ble definert ved at en person opplevde et eller flere av de 4 kriteriene under, og det førte til behandlingsendring.
  - Oppvåkning om natta eller økning i symptomer: oppvåkning(er) om natta på grunn av astma som krever korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (SABA) for to etterfølgende netter eller økning på  $\geq 0,75$  fra grunnlinjen i daglige symptomscore på to etterfølgende dager.
  - Økt bruk av SABA: økning fra grunnlinjen ved bruk av SABA på to påfølgende dager (minimal økning: 4 doser/dag).
  - Forringelse av lungefunksjon:  $\geq 20$  % reduksjon i PEF fra grunnlinjen på minst to etterfølgende morgener/kvelder eller  $\geq 20$  % reduksjon i FEV1 fra grunnlinjen.
  - Sykehusinnleggelse: innleggelse i akuttrom / forsøkssted for astmabehandling som ikke krever systemiske kortikosteroider.
- En alvorlig astmaeksaserbasjon ble definert som å oppleve minst et av de to følgende:
  - Behov for systemiske kortikosteroider i  $\geq 3$  dager
  - Akuttrombesøk som krever systemiske kortikosteroider eller innleggelse i  $\geq 12$  t.



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

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

Kaplan-Meier kurve

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

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

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

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

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

CL: konfidensgrenser

<sup>a</sup> Estimert ved fareforhold

<sup>b</sup> FAS-MI: fullt analysesett med mange beskyldninger (multiple imputations). Analysen behandler personer som avbrøt forsøket før effektvurderingsperioden som placebopersoner.

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

Post-hoc-analyser av astmasymptomene og symptomatisk legemiddelbruk de siste 4 ukene i behandlingsperioden før reduksjon av inhalerte kortikosteroider ble også utført for å undersøke effekten av Acarizax som tillegg til inhalert kortikosteroid. Analysene så på score for astmasymptomer på dag og natt, oppvåkning om natten og SABA-inntak. Post-hoc-analysene viste tallmessige forskjeller konsekvent i favør av 12 SQ-HDM mot placebo for alle undersøkte parametere i løpet av de siste 4 uker før reduksjon av inhalerte kortikosteroider. Forskjellene var kun statistisk signifikant for score av astmasymptomer om dagen (p=0,0450) og odds for å ikke våkne om natta (p=0,0409).

### Støttende bevis – allergisk astma

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

### Pediatrik populasjon

#### **Allergisk rhinitt:**

#### Barn i alderen 5-11 år

Klinisk erfaring fra behandling av allergisk rhinitt med Acarizax hos barn <12 år er ikke blitt etablert.

### Ungdom i alderen 12–17 år

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

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

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

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

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

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

| Undergruppene av ungdom    | 12 SQ-HDM |       | Placebo |       | Behandlingseffekt              |                                |         |
|----------------------------|-----------|-------|---------|-------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| Primært endepunkt: TCRS    | N         | Score | N       | Score | Absolutt forskjell             | Relativ forskjell <sup>d</sup> | p-verdi |
| <b>P001</b>                |           |       |         |       |                                |                                |         |
| FAS (justert gjennomsnitt) | 76        | 3,6   | 84      | 4,8   | 1,2 <sup>a</sup><br>(0,1; 2,3) | 25 %                           | <0,05   |
| FAS (median)               | 76        | 3,3   | 84      | 4,3   | 1,0 <sup>b</sup> [0,1;<br>2,0] | 22 %                           | 0,024   |
| <b>TO-203-3-2</b>          |           |       |         |       |                                |                                |         |
| FAS (justert gjennomsnitt) | 99        | 4,1   | 92      | 5,1   | 1,0 <sup>c</sup><br>(0,1;1,9)  | 20 %                           | 0,037   |
| FAS (median)               | 99        | 4,2   | 92      | 5,2   | 1,0                            | 19 %                           | -       |

TCRS: total kombinert rhinittscore

<sup>a</sup>: ANCOVA

<sup>b</sup>: Hodges-Lehmann estimat med 95 % konfidensintervaller (primæranalyse i P001-forsøket)

<sup>c</sup>: Lineær blandet effektmodell (primær analyse i TO-203-3-2-forsøket)

<sup>d</sup>: Relativ forskjell fra placebo: placebo minus 12 SQ-HDM dividert med placebo

### **Allergisk astma:**

#### Pediatrisk populasjon 5-17 år

Klinisk erfaring fra behandling av allergisk astma med Acarizax hos barn <18 år er ikke blitt etablert.

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

#### Eldre populasjon

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

#### Langtidsbehandling

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

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

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

De aktive molekylerne av et allergenekstrakt består primært av proteiner. For sublingvalt administrerte immunterapiprodukter mot allergi, har studier vist at ingen passiv absorpsjon av allergenet gjennom munnslimhinner forekommer. Bevis peker mot at allergenene tas opp gjennom munnslimhinnen av dendritiske celler, spesielt Langerhans celler. Allergener som ikke blir absorbert på denne måten forventes å bli hydrolysert til aminosyrer og små polypeptider i hulrommet i mage-tarmkanalen. Det er ingen bevis for at allergenene som finnes i Acarizax blir absorbert i betydelig grad av karsystemet etter sublingval administrering.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

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

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Pakningsstørrelser: 10, 30 og 90

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

14-10408

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.september 2015

Dato for siste fornyelse: 30.august 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

12.05.2023