

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acarizax 12 SQ-HDM, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gestandaardiseerd allergeenextract van de huisstofmijten *Dermatophagoides pteronyssinus* en *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM* per lyofilisaat voor sublinguaal gebruik.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

* [SQ-HDM is de dosiseenheid voor Acarizax. SQ is een methode voor standaardisatie ten aanzien van biologische sterkte, hoeveelheid van belangrijkste allergeen, en complexiteit van het allergeenextract. HDM is een Engelse afkorting voor huisstofmijt].

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyofilisaat voor sublinguaal gebruik

Wit tot gebroken wit, rond gevriesdroogd lyofilisaat voor sublinguaal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acarizax is geïndiceerd voor volwassen patiënten (18-65 jaar) met minimaal één van de onderstaande aandoeningen, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt:

- aanhoudende matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie
- allergisch astma door huisstofmijt die niet goed onder controle is met geïnhaleerde corticosteroiden en in verband wordt gebracht met milde tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt. De astmastatus van de patiënt dient zorgvuldig te worden geëvalueerd voordat de behandeling wordt gestart (zie rubriek 4.3).

Acarizax is geïndiceerd voor adolescenten (12-17 jaar) gediagnosticeerd op basis van klinische relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en / of specifiek IgE op huisstofmijt met aanhoudende matige tot ernstige huisstofmijt allergische rhinitis ondanks gebruik van symptoom verlichtende medicatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen en adolescenten (12-17 jaar) is dagelijks één lyofilisaat voor sublinguaal gebruik (12 SQ-HDM).

Het klinisch effect treedt naar verwachting 8-14 weken na aanvang van de behandeling op. Internationale behandelrichtlijnen geven aan dat met allergie immunotherapie een gunstig effect op het natuurlijke beloop van de aandoening kan worden bereikt na een behandelperiode van 3 jaar. Gegevens m.b.t. de werkzaamheid van Acarizax bij volwassenen zijn beschikbaar voor een behandelperiode van 18 maanden; er zijn geen gegevens bekend over een behandeling van 3 jaar (zie rubriek 5.1). Indien er geen verbetering wordt

waargenomen in het eerste jaar van de behandeling met Acarizax, is er geen indicatie om de behandeling voort te zetten.

Pediatrische patiënten

Allergische rhinitis: De dosering is voor volwassenen en adolescenten (12-17 jaar) gelijk. Er is geen klinische ervaring met de behandeling van allergische rhinitis met Acarizax bij kinderen jonger dan 12 jaar. Acarizax is niet bedoeld voor de behandeling van allergische rhinitis bij kinderen jonger dan 12 jaar. De huidige beschikbare gegevens over gebruik zijn beschreven in rubriek 5.1.

Allergisch astma: Er is geen ervaring met de behandeling van allergisch astma met Acarizax bij kinderen jonger dan 18 jaar. Acarizax is niet bedoeld voor de behandeling van allergisch astma bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Ouderen

Er is geen klinische ervaring met immunotherapie met Acarizax bij volwassenen ouder dan 65 jaar. Acarizax is niet bedoeld voor gebruik bij volwassenen ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Behandeling met Acarizax dient te worden gestart door artsen met ervaring in de behandeling van allergische aandoeningen.

Het eerste lyofilisaat dient onder medisch toezicht te worden ingenomen, en de patiënt dient gedurende ten minste een half uur te worden gemonitord, zodat mogelijke bijwerkingen besproken kunnen worden en de bijwerkingen die direct zijn opgetreden kunnen worden behandeld.

Acarizax is een lyofilisaat voor sublinguaal gebruik. Het lyofilisaat dient met droge vingers uit de blisterverpakking te worden genomen en direct onder de tong te worden geplaatst, alwaar het zal smelten. Slikken dient te worden vermeden gedurende één minuut. Daarna dient er niets te worden gegeten of gedronken gedurende 5 minuten.

Indien de behandeling met Acarizax gedurende een periode van maximaal 7 dagen wordt onderbroken, kan de patiënt zelf opnieuw de behandeling hervatten. Indien de behandeling gedurende meer dan 7 dagen wordt onderbroken, wordt aanbevolen contact op te nemen met een arts voordat de behandeling weer wordt hervat.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een $FEV_1 < 70\%$ van de voorspelde waarde (na adequate farmacologische behandeling) bij aanvang van de behandeling.

Patiënten bij wie in de afgelopen 3 maanden sprake was van een ernstige verergering van astma.

Bij patiënten met astma die een acute luchtweginfectie krijgen, dient behandeling met Acarizax te worden uitgesteld totdat de infectie over is.

Patiënten met actieve of slecht onder controle gebrachte auto-immuunziekten, immuundeficiënties, immunodeficiënties, immunosuppressie of maligne neoplastische ziekten met huidige klinische relevantie.

Patiënten met een acute ernstige mondontsteking of wonden in de mond (zie rubriek 4.4.).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

Astma is een bekende risicofactor voor ernstige systemische allergische reacties.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat Acarizax niet is bedoeld voor de behandeling van acute exacerbaties van astma. In geval van een acute exacerbatie van astma dient een kortwerkende bronchodilatator te worden gebruikt. Indien patiënten een behandeling met een kortwerkende bronchodilatator niet effectief vinden, of indien ze meer inhalaties nodig hebben dan gebruikelijk, dient een arts te worden geraadpleegd.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat zij onmiddellijk een arts moeten raadplegen indien hun astma plotseling verergert.

Acarizax dient in eerste instantie te worden gebruikt als aanvullende behandeling en niet als vervanging van reeds gebruikte astmamedicatie. Het wordt niet aanbevolen abrupt te stoppen met het gebruik van ‘controller’-medicatie voor astma na aanvang van een behandeling met Acarizax. Het gebruik van ‘controller’-medicatie voor astma dient geleidelijk te worden afgebouwd onder toezicht van een arts in overeenkomst met de richtlijnen voor de behandeling van astma.

Ernstige systemische allergische reacties

Behandeling dient te worden stopgezet en een arts dient onmiddellijk te worden geraadpleegd in geval van ernstige allergische reacties, een ernstige exacerbatie van astma, angio-oedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, stemveranderingen, hypotensie of een vol gevoel in de keel. Systemische symptomen kunnen beginnen met flushing, pruritus, gevoel van warmte, algeheel gevoel van ongemak en agitatie/onrust.

Ernstige systemische allergische reacties kunnen worden behandeld met adrenaline. De effecten van adrenaline kunnen worden versterkt indien patiënten tricyclische antidepressiva, monoamino-oxidaseremmer (MAOI's) en/of COMT-remmers gebruiken met mogelijk fatale gevolgen. De effecten van adrenaline kunnen verminderd zijn bij patiënten die worden behandeld met bètablokkers.

Patiënten met een hartziekte kunnen een verhoogd risico hebben in geval van systemische allergische reacties. Klinische ervaring met Acarizax bij patiënten met een hartziekte is beperkt. Hiermee dient rekening te worden gehouden voordat allergie immunotherapie wordt gestart.

Voorzichtigheid is geboden bij het starten van Acarizax bij patiënten die eerder een systemische allergische reactie hebben gehad op subcutane immunotherapie voor huisstofmijtallergie, en maatregelen om mogelijke reacties te kunnen behandelen dienen beschikbaar te zijn. Dit is gebaseerd op postmarketing ervaring met een vergelijkbare sublinguale immunotherapie voor graspollen in tabletvorm, waaruit naar voren kwam dat het risico op een ernstige allergische reactie kan zijn verhoogd bij patiënten die eerder een systemische allergische reactie hebben gehad op subcutane immunotherapie voor graspollen.

Ontsteking in de mond

Bij patiënten met een ernstige ontsteking (bijv. lichen planus in de mond, mondzweren of candidiasis), wonden in de mond of na een operatie aan de mond, waaronder het trekken van tanden of kiezen, of na het verlies van tanden, dient behandeling met Acarizax te worden uitgesteld of lopende behandeling tijdelijk te worden onderbroken om de mond te laten genezen.

Lokale allergische reacties

Bij een behandeling met Acarizax wordt de patiënt blootgesteld aan het allergeen dat de allergische klachten veroorzaakt. Daarom zijn lokale allergische reacties te verwachten tijdens de behandelperiode. Deze reacties zijn meestal mild tot matig van ernst, maar ernstigere orofaryngeale reacties kunnen optreden. Indien de patiënt last krijgt van significante lokale bijwerkingen van de behandeling, dient anti-allergische medicatie (bijv. antihistaminica) te worden overwogen.

Eosinofiele oesofagitis

Gevallen van eosinofiele oesofagitis zijn gemeld in combinatie met de behandeling van Acarizax. Bij patiënten met ernstige of aanhoudende gastro-oesofageale symptomen zoals dysfagie of dyspepsie, moet de behandeling met Acarizax worden onderbroken en moet een medische evaluatie plaatsvinden.

Auto-immuunziekten die in remissie zijn

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de behandeling met allergie immunotherapie bij patiënten met een auto-immuunziekte die in remissie zijn. Bij het voorschrijven van Acarizax aan deze patiënten is daarom voorzichtigheid geboden.

Voedselallergie

Acarizax kan sporen van vis-eiwit bevatten. Beschikbare data tonen geen verhoogd risico op allergische reacties bij patiënten met een visallergie.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interactie uitgevoerd, niets wijst op een mogelijke interactie met andere geneesmiddelen. Gelijktijdige behandeling met anti-allergische medicatie kan bij de patiënt de tolerantiegrens op de immunotherapie verhogen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het staken van dergelijke medicatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de klinische ervaring van het gebruik van Acarizax bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren wijst niet op een verhoogd risico voor de foetus. Een behandeling met Acarizax dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap. Indien een patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, mag de behandeling worden voortgezet na beoordeling van de algehele gezondheidstoestand (inclusief longfunctie) van de patiënt en de respons op eerdere toediening van Acarizax. Goede begeleiding tijdens de zwangerschap bij patiënten met astma wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Acarizax tijdens het geven van borstvoeding. Er worden geen effecten verwacht bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij gebruik van Acarizax. In een toxiciteitsonderzoek met herhaaldelijke doses bij muizen werden geen effecten waargenomen op de geslachtsorganen van beide geslachten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Acarizax heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Patiënten die met Acarizax worden behandeld, kunnen in eerste instantie milde tot matige lokale allergische reacties verwachten in de eerste paar dagen. Deze reacties verdwijnen bij voortzetting van de behandeling (1-3 maanden) (zie rubriek 4.4.). In de meeste gevallen zal de reactie binnen 5 minuten na het innemen van Acarizax optreden en na enkele minuten tot uren afnemen. Ernstigere orofaryngeale allergische reacties kunnen optreden (zie rubriek 4.4).

Afzonderlijke gevallen van ernstige acute verslechtering van astmasymptomen zijn gerapporteerd. Patiënten met bekende risicofactoren dienen geen behandeling met Acarizax te starten (zie rubriek 4.3).

Tabel met bijwerkingen

De tabel met bijwerkingen is gebaseerd op gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar Acarizax bij volwassen en adolescenten patiënten met allergische rhinitis en/of allergisch astma door huisstofmijt en spontane meldingen.

Bijwerkingen zijn ingedeeld in groepen in overeenstemming met de MedDRA-conventie voor frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Bronchitis, faryngitis, rhinitis, sinusitis
	Soms	Laryngitis
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Dysgeusie
	Soms	Duizeligheid, paresthesie
Oogaandoeningen	Vaak	Oog pruritus
	Soms	Allergische conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer vaak	Jeukende oren
	Soms	Onaangenaam gevoel van de oren
Hartaandoeningen	Soms	Hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Irritatie van de keel
	Vaak	Astma, hoesten*, dysfonie, dyspneu, orofaryngeale pijn, faryngeaal oedeem
	Soms	Verstopte neus, onaangenaam gevoel in de neus, neusoedeem, faryngeaal erytheem, rinorroe, niezen, beklemmend gevoel in de keel, hypertrofie van de tonsillen
	Zelden	Laryngeaal oedeem, neus obstructie, tracheaal oedeem
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Gezwellen lippen, oedeem in de mond, pruritus van de mond
	Vaak	Buikpijn, diarree, dysfagie, dyspepsie, gastro-oesofagiale refluxziekte, glossitis, glossodynie, jeukende lippen, mondzweren, pijn in de mond, jeukende tong, misselijkheid, onaangenaam gevoel in de mond, erytheem van het mondslijmvlies, orale paresthesie, stomatitis, oedeem van de tong, braken
	Soms	Droge mond, pijnlijke lippen, lipzweren, oesofageale irritatie, blaarvorming van het mondslijmvlies, speekselkliervergroting, hypersecretie van speeksel
	Zelden	Eosinofiele oesofagitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus, urticaria
	Soms	Erytheem
	Zelden	Angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Onaangenaam gevoel op de borst, vermoeidheid
	Soms	Malaise, gevoel van een vreemd lichaam

Omschrijving van enkele bijwerkingen

Indien de patiënt significante bijwerkingen heeft van de behandeling, dient anti-allergische medicatie te worden overwogen.

Tijdens post marketing ervaringen zijn ernstige systemische allergische reacties, inclusief anafylaxie, gemeld. Medisch toezicht tijdens de inname van het eerste lyofilisaat is dan ook een belangrijke voorzorgsmaatregel (zie rubriek 4.2). Er zijn echter gevallen van ernstige systemische allergische reactie opgetreden op doseringen volgend op de eerste dosering.

Indien astmasymptomen acuut verslechteren of er ernstige systemische allergische reacties, angio-oedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, verandering van stem, hypotensie of een vol gevoel in de keel optreden, dient onmiddellijk contact te worden opgenomen met een arts. Hypertensieve crisis gevolgd door ademhalingsproblemen zijn gemeld kort na inname van Acarizax. In dergelijke gevallen dient de behandeling te worden stopgezet of te worden uitgesteld tot een nader tijdstip op advies van de arts.

*Tijdens klinische onderzoeken werd hoest met dezelfde frequentie waargenomen voor Acarizax en placebo.

Pediatrische patiënten

Acarizax is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen in de leeftijd van 5-11 jaar en er zijn geen gegevens beschikbaar over behandeling van Acarizax bij kinderen jonger dan 5 jaar. Gerapporteerde allergische reacties bij adolescenten zijn vergelijkbaar met die gemeld in volwassenen in aantal, aard en ernst.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten.

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

In Fase I-onderzoeken zijn volwassen patiënten met een allergie voor huisstofmijt blootgesteld aan doseringen tot 32 SQ-HDM. Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling van adolescenten aan een dosering boven de aanbevolen dagelijkse dosering van 12 SQ-HDM.

Bij gebruik van doseringen die hoger zijn, dan wordt aanbevolen, neemt het risico op bijwerkingen toe. Waaronder het risico op systemische allergische reacties of ernstige lokale allergische reacties. In geval van ernstige reacties zoals angio-oedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, verandering van stem of een vol gevoel in de keel, dient onmiddellijk medische zorg te worden ingeschakeld. Deze reacties dienen te worden behandeld met relevante symptomatische medicatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: allergeenextracten, huisstofmijt, ATC-code: V01AA03

Werkingsmechanisme

Acarizax is een allergie immunotherapie. Allergie immunotherapie houdt in dat er herhaaldelijk allergenen worden toegediend aan allergische personen met het doel de immunologische reactie op het allergeen te veranderen.

Het farmacodynamische effect van immunotherapie richt zich op het immuunsysteem, maar het volledige en precieze werkingsmechanisme ten aanzien van het klinische effect is nog niet geheel duidelijk. Van behandeling met Acarizax is aangetoond dat het een toename van huisstofmijt-specifiek IgG₄ opwekt, en een systemische antistofrespons die competitief is met IgE wat betreft het binden van huisstofmijtallergenen induceert. Dit effect wordt al waargenomen na een behandeling van 4 weken.

Met Acarizax wordt de oorzaak van een allergie voor huisstofmijt aangepakt, en het klinische effect tijdens de behandeling is aangetoond voor zowel de onderste als de bovenste luchtwegen. De onderliggende bescherming die Acarizax biedt, zorgt voor een betere controle van de ziekte en een verbetering van de kwaliteit van leven, zoals blijkt uit verlichting van de symptomen, afname van de behoefte aan andere medicatie en een vermindering van het risico van exacerbaties.

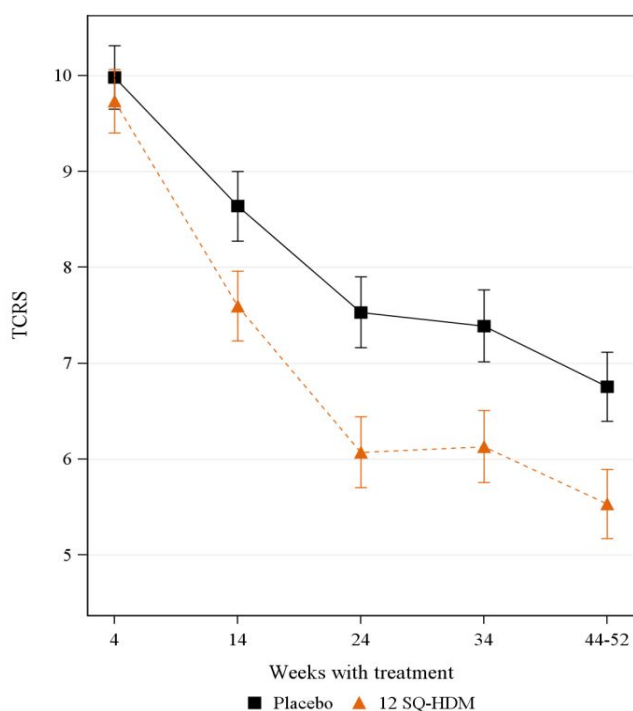
Klinische werkzaamheid bij volwassenen

De werkzaamheid van behandeling met Acarizax 12 SQ-HDM bij allergie voor huisstofmijt is onderzocht in twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met verschillende eindpunten en bij verschillende patiëntgroepen. Twee derde van de proefpersonen was overgevoelig voor meerdere allergenen dan alleen huisstofmijt. De onderzoeksresultaten werden niet beïnvloed door het overgevoelig zijn voor alleen huisstofmijt of voor huisstofmijt en een of meer andere allergenen. Ondersteunend bewijs uit een onderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van een ruimte waarin patiënten werden blootgesteld aan allergenen evenals een onderzoek waarin lagere doses werden gebruikt, worden ook gepresenteerd.

Allergische rhinitis

Het MERIT-onderzoek (MT-06)

- Aan het MERIT-onderzoek deden 992 volwassenen mee met matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van een symptomatische medicatie voor rhinitis. Proefpersonen werden gerandomiseerd voor een dagelijkse behandeling met 12 SQ-HDM, 6 SQHDM of een placebo gedurende ongeveer één jaar, en hadden vrij beschikking tot symptomatische medicatie voor rhinitis. Tijdens het hele onderzoek werden proefpersonen ongeveer iedere twee maanden onderzocht door een behandelend arts.
- Het primaire eindpunt was de gemiddelde dagelijkse totale gecombineerde rhinitis-score (TCRS), die werd geëvalueerd gedurende de laatste 8 weken van de behandeling.
 - De TCRS was de som van de score voor rhinitissymptomen en de score voor rhinitismedicatie. De score voor rhinitissymptomen was gebaseerd op de dagelijkse beoordeling van 4 nasale symptomen (loopneus, verstopte neus, jeukende neus, niezen) op een schaal van 0-3 (geen, milde, matige, ernstige symptomen), d.w.z. dat het bereik van de schaal van 0-12 liep. De score voor rhinitismedicatie bestond uit de som van de score voor het gebruik van nasale steroïden (2 punten per pufje, maximaal 4 pufjes per dag) en het gebruik van orale antihistaminica (4 punten/tablet, maximaal 1 tablet/dag), d.w.z. een bereik van 0-12. Het TCRS-bereik liep zodoende van 0-24.
- De belangrijkste vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten waren de totale gecombineerde score voor rhinoconjunctivitis en de kwaliteit van leven voor rhinoconjunctivitis (RQLQ).
- Post-hoc-analyses van de dagen waarop een exacerbatie van rhinitis optrad, werden eveneens uitgevoerd om de klinische relevantie van de resultaten nader te illustreren.
 - Een exacerbatie van rhinitis was gedefinieerd als een dag waarop de symptomen van de proefpersoon weer net zo heftig waren als nodig was om aan het onderzoek te kunnen deelnemen: een score voor rhinitissymptomen van ten minste 6 of ten minste 5 waarbij één symptoom als ernstig werd beoordeeld.



Error bars: 1/2 width of a 95% confidence interval for the difference in adjusted means

Het MERIT-onderzoek: ontwikkeling van de gecombineerde score voor rhinitis na verloop van tijd

TCRS: totale gecombineerde score voor rhinitis (symptomen + medicatie).

Het primaire eindpunt was de gemiddelde dagelijkse TCRS tijdens de laatste ca. 8 weken van de behandeling (weken ~44-52).

Aangepaste gemiddelden van de gemiddelde TCRS na verloop van tijd met foutbalken voor het verschil in aangepaste gemiddelden. Nietoverlappende intervallen geven een statistisch significant verschil aan tussen de groepen.

MERIT-resultaten	12 SQ-HDM		Placebo		Behandeleffect		p-waarde
Primair eindpunt	N	Score	N	Score	Absoluut verschil ^c	Relatief verschil ^d	
Totale gecombineerde score voor rhinitis							
FAS-MI ^a (aangepast gemiddelde)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (aangepast gemiddelde)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18%	0,001
FAS ^b (mediaan)	284	5,88	298	7,54	1,66	22%	-
Van tevoren gedefinieerde secundaire hoofdeindpunten	N	Score	N	Score	Absoluut verschil^c	Relatief verschil^d	p-waarde
Score voor rhinitissymptomen							
FAS ^b (aangepast gemiddelde)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16%	0,003
FAS ^b (mediaan)	284	2,98	298	3,98	1,00	25%	-
Score voor rhinitismedicatie							
FAS ^b (aangepast gemiddelde)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21%	0,024
FAS ^b (mediaan)	284	2,83	298	4,00	1,17	29%	-
Totale gecombineerde score voor rhinitis							
FAS ^b (aangepast gemiddelde)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13%	0,029
FAS ^b (mediaan)	241	8,38	257	10,05	1,67	17%	-
Score voor kwaliteit van leven bij rhinoconjunctivitis (RQLQ(S))							
FAS ^b (aangepast gemiddelde)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12%	0,031
FAS ^b (mediaan)	229	1,25	240	1,46	0,21	14%	-
Post-hoc-eindpunten	N	Proportie	N	Proportie	Odds ratio^f [95% CL]		p-waarde

MERIT-resultaten	12 SQ-HDM		Placebo		Behandeleffect	
Waarschijnlijkheid van een dag waarop sprake is van een exacerbatie van rhinitis						
FAS (schatting) ^b	284	5,33%	298	11,14%	0,45 [0,28;0,72]	0,001
Waarschijnlijkheid van een dag waarop sprake is van een exacerbatie van rhinitis ondanks medicamenteuze behandeling						
FAS (geschatte waarde) ^b	284	3,43%	298	6,50%	0,51 [0,32;0,81]	0,005

N: aantal proefpersonen in de behandelgroep van wie gegevens beschikbaar zijn voor analyse. CL: betrouwbaarheidslimieten

^a FAS-MI: volledige analyseset met meerdere imputaties. In de analyse werden proefpersonen die met het onderzoek stopten vóór beoordeling van de werkzaamheid beschouwd als placebo-proefpersonen. Voor de primaire analyse (FAS-MI) werd alleen het absolute verschil van tevoren gespecificeerd.

^b FAS: volledige analyseset. Alle beschikbare gegevens volledig gebruikt, d.w.z. proefpersonen die tijdens de beoordeling van de werkzaamheid gegevens aanleverden.

^c Absoluut verschil: placebo minus 12 SQ-HDM, 95%-betrouwbaarheidsinterval.

^d Relatief verschil ten opzichte van placebo: placebo minus 12 SQ-HDM gedeeld door placebo.

^e Het verschil tussen 12 SQ-HDM en placebo werd primair bepaald door verschillen op drie gebieden: slaapproblemen, praktische problemen en neusklachten.

^f Odds ratio voor het optreden van een exacerbatie van rhinitis: 12 SQ-HDM ten opzichte van placebo.

Ondersteunend bewijs – allergische rhinitis

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd Fase II-onderzoek werd uitgevoerd in een expositiekamer waarin 124 volwassenen met allergische rhinitis door huisstofmijt werden blootgesteld aan allergenen. Vóór iedere provocatietest vond er een wash-out plaats bij de proefpersonen van alle symptomatische medicatie voor rhinitis. Bij de provocatietest aan het eind van het onderzoek na een behandeling van 24 weken met 12 SQ-HDM, 6 SQHDM of een placebo was de gemiddelde score voor rhinitissymptomen 7,45 [6,57;8,33] in de placebogroep en 3,83 [2,94;4,72] in de 12 SQ-HDM-groep, wat overeenkwam met een absoluut verschil van 3,62 en een relatief verschil van 49% (95%-betrouwbaarheidsinterval [35%;60%], $p < 0,001$). Het verschil tussen 12 SQ-HDM en placebo was ook statistisch significant na 16 weken (gemiddelde scores van 4,82 en 6,90, verschil van 2,08 corresponderend met 30%, 95%-betrouwbaarheidsinterval [17%;42%], $p < 0,001$) en na 8 weken (gemiddelde scores van 5,34 en 6,71, verschil van 1,37 corresponderend met 20%, 95%-betrouwbaarheidsinterval [7%;33%], $p = 0,007$).

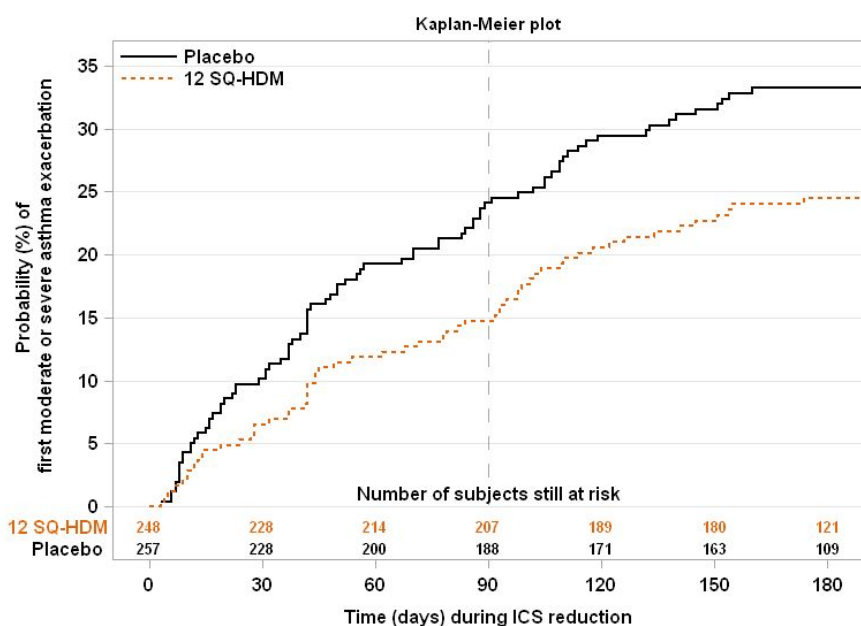
Allergisch astma

Het MITRA-onderzoek (MT-04)

Aan het MITRA-onderzoek deden 834 volwassenen mee met allergisch astma door huisstofmijt die niet goed onder controle was met dagelijks gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS), overeenkomend met 400-1200 µg budesonide. Alle proefpersonen volgden een behandeling van 712 maanden met 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM of placebo in aanvulling op ICS en een kortwerkende bèta-agonist voordat ICS werd verminderd. Er vond geen titratiefase plaats om de laagste onderhoudsdosis van ICS vast te stellen voorafgaand aan de randomisatie. Werkzaamheid werd beoordeeld op basis van de tijd dat het duurde voordat er een matige of ernstige exacerbatie van astma optrad bij vermindering van ICS gedurende de laatste 6 maanden van een behandeling van 13-18 maanden.

- Aan de definitie van een matige exacerbatie van astma werd voldaan indien bij de proefpersoon sprake was van een of meer van de 4 onderstaande criteria, en dit resulteerde in verandering van de behandeling:
 - Nachtelijk ontwaken of toename van de symptomen: nachtelijk ontwaken vanwege astma waarbij gebruik van een kortwerkende β_2 -agonist (SABA) noodzakelijk was gedurende twee opeenvolgende nachten of toename van $\geq 0,75$ ten opzichte van baseline in de score voor dagelijkse symptomen op twee achtereenvolgende dagen.
 - Toename van het gebruik van SABA: toename ten opzichte van baseline in het gebruik van SABA op twee opeenvolgende dagen (minimale toename: 4 puffjes/dag).
 - Verslechtering van de longfunctie: afname van $\geq 20\%$ PEF ten opzichte van baseline op ten minste twee opeenvolgende ochtenden/avonden of een afname van $\geq 20\%$ in FEV1 ten opzichte van baseline.

- Bezoek aan een arts: bezoek aan de Spoedeisende Hulp /onderzoekslocatie voor behandeling van astma waarbij het gebruik van systemische corticosteroïden niet nodig was.
- Een ernstige exacerbatie van astma was gedefinieerd als de noodzaak tot ten minste een van de onderstaande zaken:
 - Systemische corticosteroïden gedurende ≥ 3 dagen.
 - Bezoek aan de Spoedeisende Hulp waarbij systemische corticosteroïden moesten worden gebruikt of een ziekenhuisopname van ≥ 12 uur noodzakelijk was.



Het MITRA-onderzoek – illustratie van primaire werkzaamheidseindpunten: ontwikkeling van het risico op het optreden van een matige of ernstige exacerbatie van astma tijdens het verminderen/stopzetten van ICS na verloop van tijd.

In de grafiek staat tijdstip = 0 voor het moment waarop ICS met 50% werd verminderd. Na ongeveer 3 maanden, d.w.z. op tijdstip = 90 dagen, was ICS volledig stopgezet bij die proefpersonen waarbij geen exacerbatie was opgetreden.

MITRA-resultaten	12 SQ-HDM		Placebo		Werkzaamheid van 12 SQ-HDM boven placebo		p-waarde
	N	n (%)	N	n (%)	Hazard ratio [95% CL]	Risicovermindering ^a	
Primair eindpunt							
Matige of ernstige exacerbatie (FAS-MI) ^b	282	59 (21%)	277	83 (30%)	0,69 [0,50;0,96]	31%	0,027
Matige of ernstige exacerbatie (FAS) ^c	248	59 (24%)	257	83 (32%)	0,66 [0,47;0,93]	34%	0,017
Vooraf gedefinieerde analyses van componenten van het primaire eindpunt							
Nachtelijk ontwaken of een toename van de symptomen ^c	248	39 (16%)	257	57 (22%)	0,64 [0,42;0,96]	36%	0,031
Toegenomen SABA-gebruik ^c	248	18 (7%)	257	32 (12%)	0,52 [0,29;0,94]	48%	0,029
Verslechtering van de longfunctie ^c	248	30 (12%)	257	45 (18%)	0,58 [0,36;0,93]	42%	0,022
Ernstige exacerbatie ^c	248	10 (4%)	257	18 (7%)	0,49 [0,23;1,08]	51%	0,076

MITRA-resultaten	12 SQ-HDM		Placebo		Werkzaamheid van 12 SQ-HDM boven placebo		p-waarde
	N	n (%)	N	n (%)	Hazard ratio [95% CL]	Risicovermindering ^a	

N: aantal proefpersonen in de behandelgroep van wie gegevens beschikbaar waren voor analyse.

n (%): aantal en percentage proefpersonen die voldeden aan het criterium. CL: betrouwbaarheidslimieten.

^a Geschat op basis van het hazard ratio.

^b FAS-MI: volledige analyseset met meerdere imputaties. In de analyse werden proefpersonen die stopten met het onderzoek voordat de werkzaamheid werd beoordeeld, beschouwd als placebo-proefpersonen.

^c FAS: volledige analyseset. Alle beschikbare gegevens zijn volledig gebruikt, d.w.z. omvatten alle proefpersonen die gedurende de beoordeling van de werkzaamheid gegevens aanleverden.

Post-hoc-analyses van de astmasymptomen en symptomatisch gebruik van medicatie in de laatste 4 weken van de behandelperiode voordat de inhalatiecorticosteroïden werden verminderd, werden eveneens uitgevoerd om het effect te onderzoeken van Acarizax als aanvulling op inhalatiecorticosteroïden. Bij de analyses werd gekeken naar de scores voor de symptomen van astma overdag en 's nachts en het gebruik van SABA. Uit de post-hoc-analyses kwamen numerieke verschillen naar voren die consistent ten gunste waren van 12 SQ-HDM ten opzichte van een placebo voor alle onderzochte parameters gedurende de laatste 4 weken voordat de inhalatiecorticosteroïden werden verminderd. De verschillen waren alleen statistisch significant voor de score voor astmasymptomen gedurende de dag ($p=0,0450$) en de kans dat er geen sprake was van nachtelijk ontwaken ($p=0,0409$).

Ondersteunend bewijs – allergisch astma

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase II-onderzoek werden 604 proefpersonen van ≥ 14 jaar met allergisch astma door huisstofmijt die onder controle was met inhalatiecorticosteroïden (100800 μg budesonide) en een klinische voorgeschiedenis van allergische rhinitis door huisstofmijt gerandomiseerd voor een behandeling van ongeveer één jaar met 1, 3 of 6 SQ-HDM of een placebo. Aan het einde van de 4 weken durende beoordelingsperiode van de werkzaamheid bedroeg de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de dagelijkse ICS-dosis 207,6 μg budesonide in de 6 SQHDMgroep en 126,3 μg in de placebo-groep, wat overeenkwam met een absoluut verschil van 81 μg budesonide per dag (95%-betrouwbaarheidsinterval [27;136], $p=0,004$). De relatieve gemiddelde en mediane ICS-verminderingen ten opzichte van baseline waren 42% en 50% voor 6 SQ-HDM en 15% en 25% voor de placebo. In een post-hoc-analyse van een subgroep ($N=108$) van proefpersonen bij wie astma minder goed onder controle was en $\text{ICS} \geq 400$ μg budesonide, bedroeg de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de dagelijkse ICS-dosis 384,4 μg budesonide in de 6 SQ-HDM-groep en 57,8 μg in de placebogroep, wat overeenkwam met een absoluut verschil tussen 6 SQ-HDM en placebo van 327 μg budesonide per dag (95% CI [182;471], $p<0,0001$, post-hoc-analyse).

Pediatrische patiënten

Allergische rhinitis

Kinderen 5-11 jaar

Er is geen klinische ervaring voor de behandeling van allergische rhinitis met Acarizax bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Adolescenten 12-17 jaar

De werkzaamheid van de behandeling met Acarizax 12 SQ-HDM in huisstofmijt allergische rhinitis bij adolescenten werd onderzocht in twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies (P001 en TO-203-3-2). In deze studies waren een deel van de proefpersonen adolescenten.

- De P001-studie omvatte 189 adolescenten (van totaal 1482 gerandomiseerde patiënten) met een matige tot ernstige huisstofmijt allergische rhinitis/rhinoconjunctivitis met of zonder astma. Proefpersonen werden gerandomiseerd voor een dagelijkse behandeling met 12 SQ-HDM of placebo gedurende ongeveer één jaar en hadden vrij beschikking tot symptomatische medicatie voor rhinitis.

Het primaire eindpunt was de gemiddelde dagelijkse totale gecombineerde rhinitis-score (TCRS) die werd geëvalueerd gedurende de laatste 8 weken van de behandeling.

Na 1 jaar behandeling met 12 SQ-HDM werd er een absoluut verschil in medianen van 1,0 (95% betrouwbaarheidsinterval [0,1; 2,0]) en een relatief verschil van 22% ($p = 0,024$) in vergelijking met placebo in de adolescente groep gevonden.

- De TO-203-3-2 studie omvatte 278 adolescenten (van totaal 851 gerandomiseerde patiënten) met een matige tot ernstige aanhoudende huisstofmijt allergische rhinitis. Proefpersonen werden gerandomiseerd voor een dagelijkse behandeling met 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM of placebo gedurende ongeveer één jaar, en hadden vrij beschikking tot gestandaardiseerde rhinitis farmacotherapie.

Het primaire eindpunt was de gemiddelde dagelijkse TCRS die werd geëvalueerd gedurende de laatste 8 weken van de behandeling.

Aan het einde van de studie, na 1 jaar behandeling met 12 SQ-HDM, werd er een absoluut verschil in gemiddelde van 1,0 (95% betrouwbaarheidsinterval [0,1; 1,9], $p = 0,037$) en een relatief verschil van 20% in vergelijking met placebo gevonden in de adolescenten groep.

Adolescenten subgroep	12 SQ-HDM		Placebo		Behandeleffect		p-waarde
	N	Score	N	Score	Absoluut verschil ^c	Relatief verschil ^d	
Primair eindpunt: TCRS							
P001							
FAS (aangepast gemiddelde)	76	3,6	84	4,8	1.2 ^a [0,1;2,3]	25%	<0,05
FAS (mediaan)	76	3,3	84	4,3	1.0 ^b [0,1;2,0]	22%	0,024
TO-203-3-2							
FAS (aangepast gemiddelde)	99	4,1	92	5,1	1.0 ^c [0,1;1,9]	20%	0,037
FAS (mediaan)	99	4,2	92	5,2	1,0	19%	-

TCRS: total combined rhinitis score (totale gecombineerde rhinitis-score)

a: ANCOVA

b: Hodges-Lehmann schatting van 95% betrouwbaarheidsinterval (primaire analyse in de P001 trial)

c: Lineaire mixed-effects model (primaire analyse in de TO-203-3-2 trial)

d: Relatief verschil ten opzichte van placebo: placebo minus 12 SQ-HDM gedeeld door placebo

Allergisch asthma

Pediatrische patiënten van 5-17 jaar

Er is geen klinische ervaring voor de behandeling van allergisch astma met Acarizax bij kinderen <18 jaar.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van studies met Acarizax bij kinderen onder de 5 jaar met een respiratoire allergie voor huisstofmijt (behandeling van allergische rhinitis, behandeling van astma).

Ouderen

Acarizax is niet geïndiceerd bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar (zie rubriek 4.2). Er zijn beperkte veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens beschikbaar voor patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

Langdurige behandeling

Internationale behandelrichtlijnen geven aan dat met allergie immunotherapie een gunstig effect op het natuurlijke beloop van de aandoening kan worden bereikt na een behandelperiode van 3 jaar. De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid van Acarizax zijn beschikbaar voor een behandelperiode van 18 maanden afkomstig uit het MITRA-onderzoek. Langdurige werkzaamheid is niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd naar het farmacokinetische profiel en metabolisme van Acarizax. Het effect van allergie immunotherapie komt tot stand via immunologische mechanismen, en er zijn beperkte gegevens bekend over de farmacokinetische eigenschappen.

De actieve moleculen van een allergeenextract bestaan voornamelijk uit eiwitten. Onderzoek heeft aangetoond dat er na toediening van sublinguale allergie immunotherapie geen passieve absorptie optreedt van het allergeen via het mondslijmvlies. Er zijn aanwijzingen dat het allergeen via het mondslijmvlies wordt opgenomen door dendritische cellen, in het bijzonder Langerhans-cellen. Allergeen dat niet op deze manier wordt geabsorbeerd, wordt naar verwachting gehydrolyseerd tot aminozuur en kleine polypeptiden in het lumen van het maagdarmkanaal. Er is geen bewijs dat de allergenen die aanwezig zijn in Acarizax na sublinguale toediening in significante mate worden opgenomen in het vasculaire systeem.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit conventioneel onderzoek op het gebied van algemene toxiciteit en reproductietoxiciteit bij muizen blijkt geen speciaal risico voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine (afkomstig van vissen)

Mannitol

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium blisterverpakkingen met verwijderbaar aluminiumfolie in een kartonnen doos. Elke blisterverpakking bevat 10 lyofilisaten voor sublinguaal gebruik.

Verpakkingsgrootten: 10, 30 en 90.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ALK-Abelló A/S
Bøge Alle 6-8
2970 Hørsholm
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE549822

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19-11-2019
Datum van laatste verlenging: 30-08-2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 05/2023