

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ACARIZAX 12 SQ-HDM, lyofilisaat voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acarizax is geïndiceerd voor volwassen en adolescenten patiënten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, 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.

De astma-status van de patiënt dient zorgvuldig te worden geëvalueerd voordat de behandeling wordt gestart (zie rubriek 4.3).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen en adolescenten (12-17 jaar) is dagelijks één lyofilisaat voor oraal 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

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 het gebruik zijn beschreven in rubriek 5.1.

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 oraal 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, 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 zij onmiddellijk een arts moeten raadplegen indien hun astma plotseling vererbert.

Het wordt niet aanbevolen abrupt te stoppen met het gebruik van astmamedicatie na aanvang van een behandeling met Acarizax.

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, geheel 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 postmarketingervaring 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

Afzonderlijke gevallen van eosinofiele oesofagitis zijn gerapporteerd tijdens een behandeling met Acarizax. Bij patiënten met ernstige of aanhoudende gastro-oesofageale symptomen zoals dysfagie of dyspepsie, dient medische zorg te worden gezocht.

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.

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 adolescente 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	<i>Zeer vaak</i>	Nasofaryngitis
	<i>Vaak</i>	Bronchitis, faryngitis, rhinitis, sinusitis
	<i>Soms</i>	Laryngitis
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms</i>	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Dysgeusie
	<i>Soms</i>	Duizeligheid, paresthesie
Oogaandoeningen	<i>Vaak</i>	Jeukende ogen
	<i>Soms</i>	Allergische conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Jeukende oren
	<i>Soms</i>	Onaangenaam gevoel van de oren
Hartaandoeningen	<i>Soms</i>	Hartkloppingen

Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Irritatie van de keel
	Vaak	Astma, 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, glossodynie, glossitis, 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
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Jeuk, 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.

Afzonderlijke gevallen van eosinofiele oesofagitis zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Acarizax is niet geïndiceerd voor gebruik bij patiënten jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij patiënten 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 het Nederlands bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

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.

Klinische werkzaamheid bij volwassenen

De werkzaamheid van behandeling met Acarizax 12 SQ-HDM bij allergische rhinitis voor huisstofmijt is onderzocht in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek. Tweederde van de proefpersonen was overgevoelig voor meerdere allergenen dan alleen huisstofmijt. De onderzoeksresultaten werden niet beïnvloed door het alléén overgevoelig zijn voor huisstofmijt of voor huisstofmijt en één of meer andere allergenen. Ondersteunend bewijs, uit een onderzoek verricht in een expositiekamer waarin patiënten werden blootgesteld aan allergenen, wordt ook gepresenteerd.

Allergische rhinitis

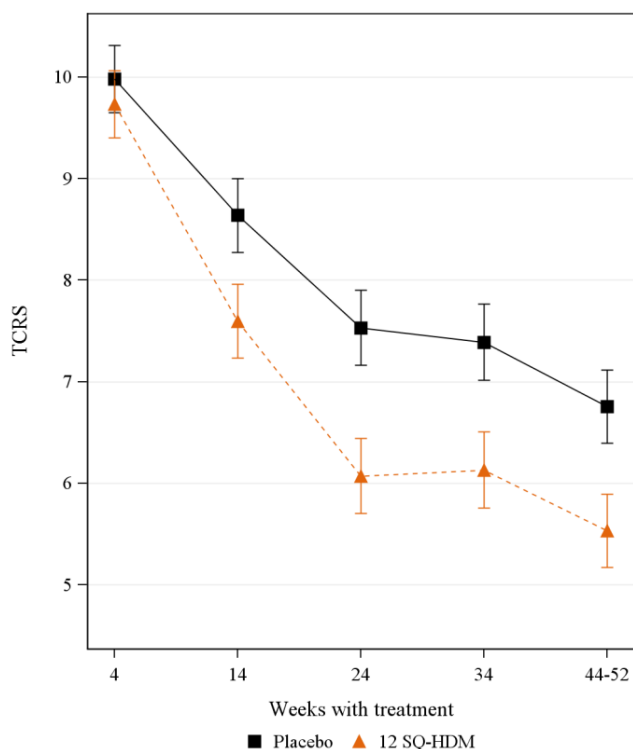
Het MERIT-onderzoek (MT-06)

- 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 SQ-HDM 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.



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. Niet-overlappende intervallen geven een statistisch significant verschil aan tussen de groepen.

MERIT-resultaten	12 SQ-HDM		Placebo		Behandeleffect		
	N	Score	N	Score	Absoluut verschil ^c	Relatief verschil ^d	p-waarde
Primair eindpunt							
<i>Totale gecombineerde score voor rhinitis</i>							
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							
<i>Score voor rhinitissymptomen</i>							
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%	-
<i>Score voor rhinitismedicatie</i>							
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%	-
<i>Totale gecombineerde score voor rhinitis</i>							

MERIT-resultaten	12 SQ-HDM		Placebo		Behandeleffect		
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	20%	-
Score voor kwaliteit van leven bij rhinoconjunctivitis (RQLQ(S))							
FAS ^b (aangepast gemiddelde)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^c [0,02;0,37]	12%	0,031
FAS ^b (mediaan)	229	1,25	240	1,46	0,21	14%	-
Post-hoc-eindpunten	N	Propor- tie	N	Propor- tie	Odds ratio ^f [95% CL]		p- waarde
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 SQ-HDM 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%], $p = 0,007$).

Pediatrische patiënten

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							
<i>P001</i>							
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
<i>TO-203-3-2</i>							
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

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 gelden 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 oraal 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

RVG 118889

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2016

Datum van laatste verlenging: 30 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 3, 4.2, 4.8, 5.1 en 9: 10 mei 2020