

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ACARIZAX 12 SQ-HDM tabletti, kylmäkuivattu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Huonepölypunkeista *Dermatophagoides pteronyssinus* ja *Dermatophagoides farinae* standardisoitu allergeeniute, 12 SQ-HDM* yhtä kylmäkuivattua tablettia kohden

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

* [SQ-HDM on Acarizax-valmisteen annosyksikkö. SQ on vakiointimenetelmä, joka perustuu valmisteen biologisen vaikutuksen, pääallergeenin määrän ja allergeeniutteen kompleksisuuden määrittämiseen. HDM on huonepölypunkkeja (house dust mite) tarkoittava lyhenne.]

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu

Valkoinen tai harmahtava, kylmäkuivattu tabletti, jossa on kaiverrus.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Acarizax on tarkoitettu aikuisille (18–65-vuotiaat) potilaille, joilla on todettu esitietojen ja huonepölypunkeille herkistämisen yhteydessä (ihopistokokeessa ja/tai erityisessä IgE-testissä) saadun positiivisen tuloksen perusteella ainakin yksi seuraavista tiloista:

- sitkeä kohtalainen tai vaikea huonepölypunkkien aiheuttama allerginen nuha, joka jatkuu oireita lievittävästä lääkityksestä huolimatta
- huonepölypunkeista johtuva allerginen astma, jota ei ole saatu hyvään hoitotasapainoon inhaloitavilla kortikosteroideilla ja johon liittyy lievä, kohtalainen tai vaikea huonepölypunkeista johtuva allerginen nuha. Potilaiden astman status on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Acarizax on tarkoitettu nuorille (12–17-vuotiaat), joilla on todettu esitietojen ja huonepölypunkeille herkistämisen yhteydessä (ihopistokokeessa ja/tai spesifisessä IgE-testissä) saadun positiivisen tuloksen perusteella sitkeä kohtalainen tai vaikea huonepölypunkkien aiheuttama allerginen nuha, joka jatkuu oireita lievittävästä lääkityksestä huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos aikuisille ja nuorille (12–17-vuotiaat) on yksi kylmäkuivattu tabletti (12 SQ-HDM) päivittäin.

Kliinisen vaikutuksen odotetaan alkavan 8–14 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan allergian siedätyshoitoon tarvitaan 3 vuoden hoitajakso, jotta sairaudessa saavutettaisiin muutosta. Tehoa mittaavia tuloksia on saatavana 18 kuukauden Acarizax-hoidosta aikuisilla: kolmen vuoden hoidosta ei ole tuloksia (ks. kohta 5.1). Jos ensimmäisen Acarizax-hoitovuoden aikana ei havaita lainkaan paranemista, hoitoa ei ole aihetta jatkaa.

Pediatriset potilaat

Allerginen nuha: Annostus on sama aikuisille ja nuorille (12–17-vuotiaat). Acarizax-valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 12-vuotiaiden lasten allergisen nuhan hoidossa. Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaiden lasten allergisen nuhan hoitoon. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdassa 5.1.

Allerginen astma: Acarizax-valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 18-vuotiaiden lasten allergisen astman hoidossa. Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten allergisen astman hoitoon.

Iäkkäät potilaat

Acarizax valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta yli 65-vuotiailla siedätyshoidossa. Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu yli 65-vuotiaiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Acarizax-hoidon saa aloittaa allergisten sairauksien hoitoon perehtynyt lääkäri.

On suositeltavaa, että ensimmäinen kylmäkuivattu tabletti otetaan lääkärin vastaanotolla, ja että potilasta tarkkaillaan vähintään puolen tunnin ajan. Tällöin on mahdollisuus keskusteluun ja mahdollisten välittömien haittavaikutusten hoitamiseen.

Acarizax on kylmäkuivattu tabletti. Kylmäkuivattu tabletti otetaan ulos läpipainopakkauksesta kuivin sormin heti läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen. Tabletti asetetaan kielen alle, missä se sulaa. Nielemistä pitää välttää noin yhden minuutin ajan. Ruuan ja juoman nauttiminen on kielletty seuraavien 5 minuutin ajan.

Jos Acarizax-hoito keskeytyy enintään 7 vuorokauden ajaksi, potilas voi jatkaa hoitoa omalla päätöksellään. Jos hoito keskeytyy yli 7 vuorokauden ajaksi, on suositeltavaa ottaa yhteyttä lääkäriin ennen hoidon jatkamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys apuaineille (täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1).

Potilaat, joilla FEV₁ on < 70 % viitearvosta (riittävän farmakologisen hoidon jälkeen) hoidon alussa.

Potilaat, joilla on ilmennyt vaikea astman pahenemisvaihe kolmen viime kuukauden aikana.

Akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla astmapotilailla Acarizax-hoidon aloittamista on siirrettävä, kunnes infektio on ohi.

Potilaat, joilla on kliinisesti relevantti aktiivinen tai huonossa hoitotasapainossa oleva autoimmuunisairaus, immuunijärjestelmän puutteita, immuunivajavuuksia, immunosuppressiota tai pahanlaatuisia neoplastisia sairauksia.

Potilaat, joilla on akuutti vaikea suun tulehdus tai suun haavaumia (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Astma on tunnettu vaikeiden systeemisten allergisten hättävähäikutusten riskitekijä.

Potilaita on neuvottava, että Acarizax ei ole tarkoitettu astman akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon. Jos astma pahenee äkillisesti, on käytettävä lyhytvaikutteista bronkodilaattoria. Jos potilaan mielestä hoito lyhytvaikutteisella bronkodilaattorilla ei tehoa tai jos sitä on inhaloitava tavallista enemmän, hänen on hakeuduttava lääkärin hoitoon.

Potilaille on kerrottava, että heidän on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos astma pahenee äkillisesti.

Acarizax-valmistetta pitää aluksi käyttää lisähoitona eikä sillä pidä korvata jo käytössä olevaa astmahoittoa. Astman ylläpito hoidon äkillinen keskeyttäminen Acarizax-hoidon aloittamisen jälkeen ei ole suositeltavaa. Astman ylläpito hoidon vähentäminen on tehtävä asteittain lääkärin valvonnassa astman hoitosuosituksen mukaisesti.

Voimakas systeeminen allerginen reaktio

Hoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos esiintyy voimakkaita systeemisiä allergisia reaktioita, astman vaikeaa pahenemista, angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänen muutoksia, hypotensiota tai täysinäisyyden tunnetta nielussa. Systeemisten oireiden ilmaantumisvaiheessa voi esiintyä punoitusta, kutinaa, kuumuuden tunnetta, yleistä huonoa oloa ja agitaatiota/ahdistuneisuutta.

Yksi vaihtoehto voimakkaiden systeemisten allergisten reaktioiden hoidossa on adrenaliini. Potilailla, joita hoidetaan trisyklisillä masennuslääkkeillä, monoamiinioksidaasin estäjillä (MAO:n estäjillä) ja/tai COMT-entsyymien estäjillä, adrenaliinin vaikutukset saattavat voimastua mahdollisin fataalein seurauksin. Adrenaliinin vaikutukset voivat heikentyä potilailla, joita hoidetaan beetasalpaajilla.

Sydäntautipotilaille systeemisten allergisten reaktioiden ilmaantuminen saattaa aiheuttaa suuremman vaaran. Kliinistä kokemusta sydäntautipotilaiden Acarizax-hoidosta on vain vähän.

Tämä on otettava huomioon ennen allergian siedätushoidon aloittamista.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt systeeminen allerginen reaktio ihon alle annettua huonepölypunkkisiedätushoitoa vastaan, Acarizax-hoidon aloittamista on harkittava huolellisesti, ja toimenpiteisiin mahdollisten reaktioiden varalta on varauduttava. Tämä perustuu heidän siitepölyallergian siedätushoidossa käytetystä vastaavasta resoribletistä markkinoilletulon jälkeen saatuihin kokemuksiin, jotka osoittavat, että voimakkaan allergisen reaktion riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt systeeminen allerginen reaktio ihon alle annettavaa heidän siitepölyallergian siedätushoitoa vastaan.

Suun tulehdus

Potilaille, jolla on vaikea suun tulehdus (esim. suun jäkälätauti, suun haavaumia tai sammast), haavoja suussa tai joille on äskettäin tehty suun kirurgisten toimenpiteitä, mukaan lukien hampaanpoisto, tai jotka ovat äskettäin menettäneet hampaan, Acarizax-hoidon aloittamista on lykättävä ja meneillään oleva hoito on keskeytettävä siksi aikaa, että suuontelo voi parantua.

Paikalliset allergiset reaktiot

Acarizax-hoidon yhteydessä potilas altistuu allergeenille, joka aiheuttaa allergiset oireet. Siksi paikallisia allergisia reaktioita on odotettavissa hoitojakson aikana. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta vaikeampiakin suunielun reaktioita voi esiintyä. Jos potilaalla ilmenee hoidon johdosta huomattavia paikallisia hättävähäikutuksia, on harkittava allergialääkitystä (esim. antihistamiineja).

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Acarizax-hoidon yhteydessä on ilmoitettu yksittäisiä eosinofiilisen esofagiitin tapauksia. Potilaiden, joilla on vaikeita tai pitkittyneitä gastroesofageaalisia oireita, kuten dysfagiaa tai dyspepsiaa, on syytä hakeutua lääkärin hoitoon.

Remissiossa olevat autoimmuunisairaudet

Immunoterapiavalmisteiden käytöstä potilaille, joilla on remissioissa oleva autoimmuunisairaus, on vain vähän tietoa. Acarizax-valmisteen määräämisessä tällaisille potilaille tulee noudattaa varovaisuutta.

Ruoka-allergia

Acarizax-valmisteesa voi olla kalaproteiinijäämiä. Saatavissa olevat tiedot eivät ole viitanneet suurentuneeseen allergisten reaktioiden riskiin potilailla, joilla on kala-allergia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä ei ole tehty eikä potentiaalisia lääkeyhteisvaikutuksia ole tunnistettu mistään lähteestä. Samanaikainen hoito oireenmukaisilla allergialääkkeillä voi lisätä potilaan toleranssia siedätyshoidolle. Tämä on otettava huomioon tällaista lääkitystä lopetettaessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Acarizax-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kliinistä kokemusta. Eläintutkimukset eivät osoita lisääntyntä riskiä sikiölle. Acarizax-hoitoa ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoitoa voidaan jatkaa, kun potilaan yleinen terveydentila (mukaan lukien keuhkojen toiminta) ja aikaisemmat reaktiot Acarizax-valmisteele on arvioitu. Astmapotilaiden tilaa raskauden aikana suositellaan seurattavan tarkoin.

Imetys

Acarizax-valmisteen käytöstä imettäville naisille ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Rintaruokintaa saaville lapsille ei ole odotettavissa mitään vaikutuksia.

Hedelmällisyys

Saatavana ei ole kliinisiä tutkimustietoja Acarizax-valmisteen käytön vaikutuksista hedelmällisyyteen. Hiirillä tehdyssä toistuvien annosten toksisuustutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia kummankaan sukupuolen lisääntymiselimiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Acarizax-hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Acarizax-valmistetta käyttävät potilaat voivat ensisijaisesti odottaa lieviä tai kohtalaisia paikallisia allergisia reaktioita, joita esiintyy muutaman ensimmäisen päivän aikana ja jotka lievenevät jälleen hoidon jatkuessa (1-3 kuukautta) (ks. kohta 4.4). Kun tällainen reaktio esiintyy, useimmiten se alkaa 5 minuutin kuluessa Acarizax-valmisteen ottamisesta ja laantuu muutaman minuutin tai tunnin kuluessa. Vaikeampia suunielun allergisia reaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.4).

On ilmoitettu yksittäisiä tapauksia, joissa astmaoireet ovat pahentuneet voimakkaasti ja äkillisesti. Potilaiden, joilla on tiedossa olevia riskitekijöitä, ei pidä aloittaa Acarizax-hoitoa (ks. kohta 4.3).

Taulukoituu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraava taulukko haittavaikutuksista perustuu plasebo-kontrolloituihin, kliinisiin tutkimuksiin Acarizax-valmisteen käytöstä aikuisille ja nuorille potilaille, joilla on huonepölypunkin aiheuttama allerginen nuha ja/tai allerginen astma sekä spontaaneihin ilmoituksiin.

Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA:n määrittelemien esiintymistiheyksien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	<i>Hyvin yleinen</i>	Nenänielun tulehdus
	<i>Yleinen</i>	Keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, nuha, sivuonteloiden tulehdus
	<i>Melko harvinainen</i>	Kurkunpääntulehdus
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen</i>	Anafylaktinen reaktio
Hermosto	<i>Yleinen</i>	Makuhäiriö
	<i>Melko harvinainen</i>	Huimaus, tuntoaistimushäiriö
Silmät	<i>Yleinen</i>	Silmien kutina
	<i>Melko harvinainen</i>	Allerginen sidekalvotulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Hyvin yleinen</i>	Korvien kutina
	<i>Melko harvinainen</i>	Epämiellyttävä tunne korvissa
Sydän	<i>Melko harvinainen</i>	Sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen</i>	Nielun ärsytys
	<i>Yleinen</i>	Astma, ääntöhäiriö, hengenahdistus, suunielun kipu, nielun turvotus
	<i>Melko harvinainen</i>	Nenän kongestio, epämiellyttävä tunne nenässä, nenän turvotus, nielun punoitus, rinorrea, aivastelu, kurkun ahtaus, nielurisojen liikakasvu
	<i>Harvinainen</i>	Kurkunpään turvotus, nenän tukkoisuus, henkitorven turvotus
Ruuansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen</i>	Huulten turvotus, suun turvotus, suun kutina
	<i>Yleinen</i>	Vatsakipu, ripuli, dysfagia, dyspepsia, gastroesophageaalinen refluksitauti, glossodynia, kielitulehdus, huulten kutina, suun haavaumat, suukipu, kielen kutina, pahoinvointi, epämiellyttävä tunne suussa, suun limakalvon punoitus, suun parestesia, suutulehdus, kielen turvotus, oksentelu
	<i>Melko harvinainen</i>	Suun kuivuminen, huulikipu, huulten haavaumat, ruokatorven ärtyminen, suun limakalvon rakkulat, sylkirauhasten suureneminen, sylkirauhasten liikaeritys
Iho ja ihonalainen kudus	<i>Yleinen</i>	Kutina, nokkosihottuma
	<i>Melko harvinainen</i>	Punoitus
	<i>Harvinainen</i>	Angioedeema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i>	Epämiellyttävä tunne rintakehässä, väsymys
	<i>Melko harvinainen</i>	Sairauden tunne, vierasainetuntemus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jos potilaalla ilmenee hoidon johdosta huomattavia haittavaikutuksia, on harkittava allergialääkitystä.

Systeemisiä allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen ja niitä pidetään luokkavaikutuksena. Tämän vuoksi lääkärin valvonta ensimmäisen kylmäkuivattua tabletin ottokerralla on tärkeä varotoimenpide (ks. kohta 4.2). Joissain tapauksissa vakava systeeminen allerginen reaktio on ilmennyt ensimmäistä annosta seuraavilla annoksilla.

Lääkäriin on otettava välittömästi yhteys, jos ilmenee astmaoireiden tai vaikeiden systeemisten allergisten reaktioiden äkillistä pahenemista, angioedeemaa, niemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia,

äänenmuutoksia, hypotensiota tai täyteläisyyden tunnetta nielussa. Hengitysvaikeutta seuraavaa verenpainekriisiä on raportoitu pian Acarizax-valmisteen ottamisen jälkeen. Näissä tapauksissa hoito pitää keskeyttää pysyvästi tai kunnes lääkäri toisin neuvo.

Yksittäisiä eosinofiilisen esofagiitin tapauksia on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.2). 5–11-vuotiaista lapsista on saatavissa vain suppeasti tietoja ja Acarizax-hoidosta alle 5-vuotiailla lapsilla tietoja ei ole. Nuorilla raportoidut haittavaikutukset ovat olleet toistumistiheyden, laadun ja vakavuuden suhteen samankaltaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Faasin I tutkimuksissa aikuiset huonepölypunkkiaallergikot altistettiin saamaan enintään 32 SQ-HDM:n annoksia. Tietoa nuorten altistamisesta päivittäisen suositusannoksen (12 SQ-HDM) ylittävälle annoksille ei ole saatavilla.

Jos käytetään suositeltuja päiväannoksia suurempia annoksia, haittavaikutusten, mukaan lukien systeemisten allergisten reaktioiden tai vaikeiden paikallisten allergisten reaktioiden riski lisääntyy. Välitöntä lääkärin arviota tarvitaan, jos potilaalla ilmenee vaikeita reaktioita, kuten angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänenmuutoksia tai tunnetta nielun turpoamisesta. Nämä reaktiot pitää hoitaa asiaankuuluvalla, oireenmukaisella lääkehoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: allergeeniuutteet, huonepölypunkki
ATC-koodi: V01AA03

Vaikutusmekanismi

Acarizax on immunoterapiavalmiste eli siedätyshoitovalmiste allergiaan. Siedätyshoito allergeenituotteilla tarkoittaa allergeenien toistettua antoa allergisille henkilöille tarkoituksena muuttaa immunologista vastetta allergeenille.

Allergian siedätys­hoidon farmakodynaaminen vaikutuskohde on immuunijärjestelmä, mutta hoidon klinisen vaikutuksen täydellistä ja täsmällistä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Acarizax-hoidon on osoitettu indusoivan huonepölypunkki-spesifisen IgG₄ :n lisääntymistä ja indusoivan systeemisen vasta-aine­vasteen, joka pystyy kilpailemaan IgE:n kanssa huonepölypunkin allergeenien sitomisessa. Tämä vaikutus havaitaan yleensä jo 4 viikon hoidon jälkeen.

Acarizax-valmisteen vaikutus kohdistuu huonepölypunkkien aiheuttaman allergisen hengitystiesairauden syyhyn, ja kliininen vaikutus on hoidon aikana todettu sekä ylä- että alahengitysteissä. Acarizax-valmisteen antama suojajohtaa sairauden parempaan hoitotasapainoon ja elämänlaadun paranemiseen, jotka ilmenevät oireiden lievittymisenä, muun lääkityksen tarpeen vähenemisenä ja oireiden pahenemisriskin pienentymisenä.

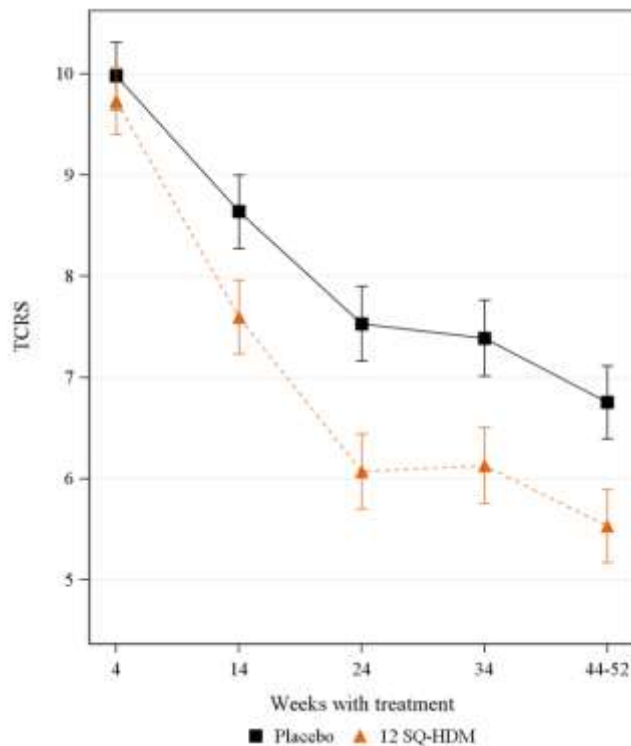
Kliininen teho aikuisilla

Acarizax 12 SQ-HDM -hoidon tehoa huonepölypunkkien aiheuttamassa allergisessa hengitystiesairaudessa tutkittiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli eri päätetapahtumia ja eri väestöryhmiä. 2/3 tutkimushenkilöstä oli herkistynyt useammalle allergeenille kuin pelkästään huonepölypunkille. Herkistyminen pelkästään huonepölypunkille tai huonepölypunkille ja yhdelle tai useammalle muulle allergeenille ei vaikuttanut tutkimuksen tuloksiin. Tukea antavaa näyttöä on saatu myös allergeenialtistuskammiokoosteesta sekä pienemmillä annoksilla tehdystä tutkimuksesta.

Allerginen nuha (riniitti)

MERIT-tutkimus (MT-06)

- MERIT-tutkimukseen osallistui 992 aikuista, joilla oli kohtalainen tai vaikea huonepölypunkkien aiheuttama allerginen nuha huolimatta nuhalääkkeiden käytöstä. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin saamaan noin 1 vuoden ajan päivittäistä hoitoa valmisteilla 12 SQ-HDM, 6 SQ-HDM tai lumelääkettä. He saivat vapaasti käyttää tavanomaisia nuhalääkkeitä. Tutkimushenkilöt kävivät erikoislääkäriin vastaanotolla noin kahden kuukauden välein koko tutkimuksen ajan.
- Ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen päivittäinen nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä (total combined rhinitis score, TCRS), joka arvioitiin 8 viimeisen hoitoviikon aikana.
 - TCRS oli nuhaoirepisteiden ja nuhalääkepisteiden summa. Nuhaoirepisteet saatiin arvioimalla 4 nenään liittyvää oiretta (vuotava nenä, tukkeutunut nenä, kutiseva nenä, aivastelu) päivittäin asteikolla 0–3 (ei oireita, lieviä, kohtalaisia vaikeita oireita), toisin sanoen pistemäärän vaihteluväli on 0–12. Nuhalääkepisteet muodostuivat sieraimien annosteltujen steroidilääkkeiden (2 pistettä/painallus, maks. 4 painallusta/vrk) ja suun kautta otettavien antihistamiinien käytöstä (4 pistettä/tabletti, maks. 1 tabletti/vrk), käytön summasta, eli vaihteluväli oli 0–12. Täten TCRS-pistemäärän vaihteluväli on 0–24.
- Ylimääräiset etukäteen määritetyt tärkeät toissijaiset päätetapahtumat olivat rinokonjunktiviitin yhdistetty kokonaispistemäärä ja rinokonjunktiviitti-elämänlaatu (RQLQ).
- Niiltä päiviltä, jolloin nuha paheni, tehtiin myös post-hoc-analyysit, joiden avulla pyrittiin saamaan lisätietoa tulosten kliinisestä merkityksestä.
 - Nuhan pahenemispäiviksi määriteltiin päivät, jolloin tutkimushenkilön oireet palautuivat samalle tasolle, joka oli tutkimuksen sisäänottokriteerinä: nuhaoirepisteitä piti olla vähintään 6 tai, jos yksi oireista oli arvioitu vaikeaksi, vähintään 5.



x-akseli: Hoitoviikot

MERIT-tutkimus: nuhan yhdistetyn kokonaispistemäärän kehittyminen ajan myötä

TCRS: nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä (oireiden + lääkityksen pisteet).

Ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen päivittäinen TCRS viimeisten noin 8 hoitoviikon aikana (viikot ~44–52).

Keskimääräisen TCRS-pistemäärän vakioitu keskiarvo ajan funktiona, virhepylväät kuvaavat vakioidun keskiarvon eroa. Ei-päällekkäiset välit osoittavat tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.

MERIT-tutkimuksen tulokset	12 SQ-HDM		Lumelääke		Hoidon vaikutus		
Ensisijainen pääte tapahtuma	N	Pistemäärä	N	Pistemäärä	Absoluutt. ero ^c	Suhteell. ero ^d	p-arvo
Nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä							
FAS-MI ^a (vakioitu keskiarvo)	318	5,71	338	6,81	1,09 [0,35;1,84]	-	0,004
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	284	5,53	298	6,76	1,22 [0,49;1,96]	18 %	0,001
FAS ^b (mediaani)	284	5,88	298	7,54	1,66	22 %	-
Etukäteen määritetyt tärkeimmät toissijaiset pääte tapahtumat							
Nuhaoirepisteet							
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	284	2,76	298	3,30	0,54 [0,18;0,89]	16 %	0,003
FAS ^b (mediaani)	284	2,98	298	3,98	1,00	25 %	-
Nuhan lääkehoitopisteet							
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	284	2,22	298	2,83	0,60 [0,08;1,13]	21 %	0,024
FAS ^b (mediaani)	284	2,83	298	4,00	1,17	29 %	-
Rinokonjunktiviitti-lääkehoidon kokonaispisteet							
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	241	7,91	257	9,12	1,21 [0,13;2,28]	13 %	0,029
FAS ^b (mediaani)	241	8,38	257	10,05	1,67	20 %	-
Rinokonjunktiviitti-elämänlaatukyselyn (RQLQ(S)) pisteet							
FAS ^b (vakioitu keskiarvo)	229	1,38	240	1,58	0,19 ^e [0,02;0,37]	12 %	0,031
FAS ^b (mediaani)	229	1,25	240	1,46	0,21	14 %	-

MERIT-tutkimuksen tulokset	12 SQ-HDM		Lumelääke		Hoidon vaikutus	
Post-hoc-päätetapahtumat	N	Osuus	N	Osuus	(Kerroinsuhde (OR) ^f [95 %:n CL])	p-arvo
<i>Sellaisen päivän todennäköisyys, jolloin nuha ei pahene</i>						
FAS (arvio) ^b	284	5,33 %	298	11,14 %	0,45 [0,28;0,72]	0,001
<i>Sellaisen päivän todennäköisyys, jolloin nuha ei pahene nuhalääkkeiden käytöstä huolimatta</i>						
FAS (arvio) ^b	284	3,43 %	298	6,50 %	0,51 [0,32;0,81]	0,005

N: niiden hoitoryhmässä olleiden tutkimushenkilöiden määrä, joista oli analyysia varten dataa saatavissa. CL: luottamusväli

^a FAS-MI: täydellinen analyysisarja, jossa useita paikkauksia. Henkilöt, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen ennen tehon arviointijaksota, katsotaan analyysissa lumelääkepotilaiksi. Ensisijaisista analyysia (FAS-MI) varten vain absoluuttinen ero oli määritetty etukäteen.

^b FAS: täydellinen analyysisarja (full analysis set). Kaikki saatavissa ollut data käytettiin täydellisesti, t.s. tehon arviointijakson aikana tutkimushenkilöiltä saatavissa ollut data.

^c Absoluuttinen ero: lumelääke miinus 12 SQ-HDM, 95 %:n luottamusrajat.

^d Suhteellinen ero lumelääkkeeseen: lumelääke miinus 12 SQ-HDM jaettuna lumelääkkeellä.

^e Eroa 12 SQ-HDM-valmisteen ja lumelääkkeen välillä syntyi ensisijaisesti kolmella alueella: univaikeudet, käytännön ongelmat ja nenään liittyvät oireet.

^f Kerroinsuhde (odds ratio, OR) nuhan pahenemiselle: 12 SQ-HDM lumelääkkeeseen nähden.

Tukea antavaa näyttöä – allerginen nuha

Satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumelääkekontrolloitu faasin II tutkimus suoritettiin allergeenien altistuskammiossa 124 aikuisella, joilla oli huonepölypunkin aiheuttama allerginen nuha. Ennen jokaista allergeenialtistusta tutkimuspotilaat olivat lopettaneet allergialääkityksen käytön niin, että sen vaikutus oli poistunut elimistöstä. Tutkimuksen lopussa, sen jälkeen kun tutkimushenkilöt olivat saaneet 24 viikkoa 12 SQ-HDM-, 6 SQ-HDM-tai lumelääkehoitoa, suoritettiin allergeenialtistus, jossa keskimääräiset nuhaoirepisteet olivat 7,45 [6,57;8,33] lumelääkeryhmässä ja 3,83 [2,94;4,72] 12 SQ-HDM-ryhmässä, ja vastaava absoluuttinen ero oli 3,62 ja suhteellinen ero 49 % (95 %:n luottamusväli [35 %;60 %], p<0,001). 12 SQ-HDM-valmisteen ja lumelääkkeen välinen ero oli myös tilastollisesti merkitsevä 16. viikon kohdalla (keskimääräiset pistemäärät 4,82 ja 6,90; ero 2,08, joka vastaa 30 %:n suhteellista eroa, 95 %:n CI [17 %;42 %], p<0,001) ja 8. viikon kohdalla (keskimääräiset pistemäärät 5,34 ja 6,71; ero 1,37 joka vastaa 20 %:n suhteellista eroa, 95 %:n CI [7 %;33 %], p=0,007).

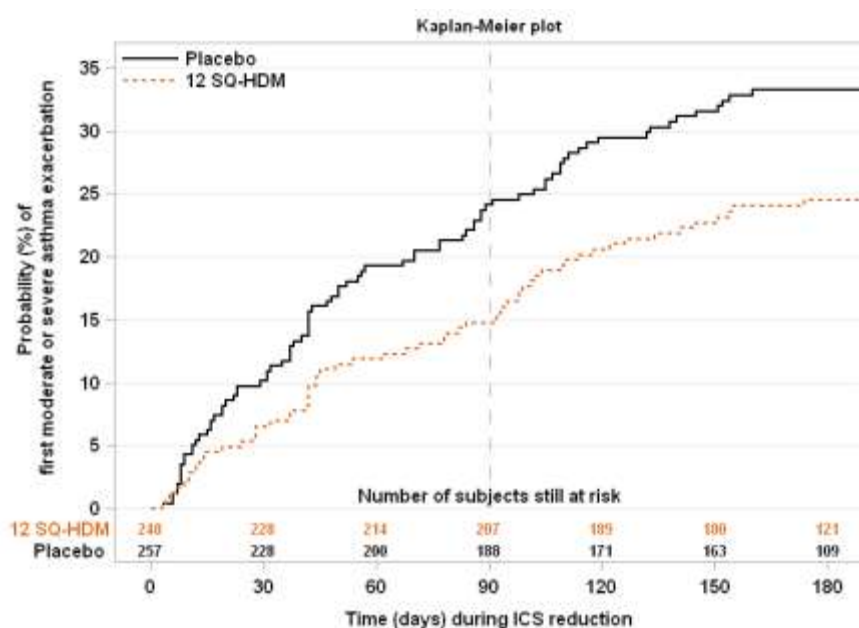
Allerginen astma

MITRA-tutkimus (MT-04)

MITRA-tutkimukseen otettiin 834 aikuista, joilla oli huonepölypunkkien aiheuttama allerginen astma, jota ei ollut saatu hyvään hoitotasapainoon päivittäin inhaloitavilla, 400-1200 µg budesonidia vastaavilla kortikosteroideilla. Kaikki tutkittavat saivat inhaloitavan kortikosteroidin ja lyhytvaikutteisen beta-agonistin lisäksi 7–12 kuukauden Acarizax-hoidon ennen inhaloitavan kortikosteroidin vähentämistä. Ennen satunnaistamista ei toteutettu titraamisvaihetta inhaloitavan kortikosteroidin pienimmän ylläpitoannoksen selvittämiseksi. Tehoa arvioitiin sen ajan mukaan, joka kului ensimmäiseen kohtalaiseen tai vaikeaan astman pahenemisvaiheeseen inhaloitavien kortikosteroidien vähentämisen aikana viimeisten 6 kuukauden kuluessa, kun hoito kesti 13–18 kuukautta.

- Kohtalaisen astman pahenemisvaiheen määritelmä täyttyi, jos tutkimushenkilöllä esiintyi yksi tai useampi alla mainituista kriteereistä, ja se johti muutokseen hoidossa.
 - Yöllä tapahtunut herääminen tai oireiden lisääntyminen: yöllinen herääminen astman vuoksi, joka vaati lyhytvaikutteisia β_2 -agonisteja (SABA) kahtena peräkkäisenä yönä tai päivittäisen oirepistemäärän kohoaminen $\geq 0,75$ lähtötilanteesta kahtena peräkkäisenä päivänä.

- Lisääntynyt lyhytvaikutteisten beeta-agonistien (SABA) käyttö: lyhytvaikutteisten beeta-agonistien (SABA) käyttökertojen lisääntyminen verrattuna lähtötilanteeseen kahtena peräkkäisenä päivänä (minimilisäys: 4 painallusta/vrk).
 - Heikkeneminen keuhkojen toiminnassa: PEF-arvon pieneneminen $\geq 20\%$:lla lähtötilanteeseen verrattuna vähintään kahtena peräkkäisenä aamuna/iltana tai FEV₁-arvon pieneneminen $\geq 20\%$:lla lähtötilanteeseen verrattuna.
 - Hoitokäynti: käynti ensiavussa/tutkimuspaikalla astman sellaisen hoidon vuoksi, joka ei vaatinut systeemisiä kortikosteroideja.
- Vaikkea astman paheneminen määriteltiin sellaiseksi, jossa ilmeni vähintään toinen näistä kahdesta:
- systeemisten kortikosteroidien tarve ≥ 3 päivän ajan
 - ensiapukäynti, joka vaati systeemisiä kortikosteroideja tai sairaalahoitoa ≥ 12 tunnin ajan.



MITRA-tutkimus – ensisijaisen tehoa mittaavien tietojen kuvaus: Astman kohtalaisen tai vaikean pahenemisen ilmaantumisen riskin kehittyminen inhaloitavien kortikosteroidien (ICS) vähentämisen/poistamisen aikana.

Kuvaajan vaaka-akselilla 0 edustaa ajankohtaa, jolloin inhaloitavat kortikosteroidit on vähennetty 50 %:iin. Noin 3 kuukauden kuluttua, (vaaka-akselilla 90 vrk) niillä tutkimushenkilöillä, joilla ei ollut pahenemista, inhaloitavat kortikosteroidit oli jätetty kokonaan pois.

x-akseli: Aika (päivää) ICS-lääkityksen vähentämisen aikana

y-akseli: Astman ensimmäisen kohtalaisen/vaikean pahenemisen todennäköisyys (%)

MITRA-tulokset	12 SQ-HDM		Lumelääke		Teho 12 SQ-HDM lumelääkkeeseen nähden		p-arvo
	N	n (%)	N	n (%)	Riskisuhde (HR) [95 %:n CL]	Riskin pieneneminen ^a	
Ensisijainen pääte tapahtuma							
Paheneminen, kohtalainen tai vaikea (FAS-MI) ^b	282	59 (21 %)	277	83 (30 %)	0,69 [0,50;0,96]	31 %	0,027
Paheneminen, kohtalainen tai vaikea (FAS) ^c	248	59 (24 %)	257	83 (32 %)	0,66 [0,47;0,93]	34 %	0,017

MITRA-tulokset	12 SQ-HDM		Lumelääke		Teho 12 SQ-HDM lumelääkkeeseen nähden		p-arvo
	N	n (%)	N	n (%)	Riskisuhde (HR) [95 %:n CL]	Riskin pienene- minen ^a	
Ensisijaisen päätte tapahtuman komponenttien etukäteen määritetyt analyysit							
Yöllinen herääminen tai oireiden lisääntyminen ^c	248	39 (16 %)	257	57 (22 %)	0,64 [0,42;0,96]	36 %	0,031
Lyhytvaikutteisten β_2 -agonistien (SABA) lisääntynyt käyttö ^c	248	18 (7 %)	257	32 (12 %)	0,52 [0,29;0,94]	48 %	0,029
Heikkeneminen keuhkojen toiminnassa ^c	248	30 (12 %)	257	45 (18 %)	0,58 [0,36;0,93]	42 %	0,022
Vaikea paheneminen ^c	248	10 (4 %)	257	18 (7 %)	0,49 [0,23;1,08]	51 %	0,076

N: niiden hoitoryhmässä olleiden tutkimushenkilöiden määrä, joista oli analyysia varten tietoja saatavissa n (%): hoitoryhmässä olevien, kriteerit täyttävien tutkimushenkilöiden lukumäärä ja prosenttiosuus
CL: luottamusrajat (confidence limits)

^a Arvioitu riskisuhteen (HR, hazard ratio) mukaan

^a FAS-MI: täydellinen analyysisarja, jossa useita paikkauksia. Ne tutkimushenkilöt, jotka keskeyttivät tutkimuksen ennen tehon arviointijaksoa, katsotaan tässä analyysissä lumelääkettä käyttäneiksi tutkimushenkilöiksi.

^c FAS: täydellinen analyysisarja (full analysis set). Kaikki saatavissa ollut data käytettiin täydellisesti, t.s. tehon arviointijakson aikana tutkimushenkilöiltä saatavissa ollut data.

Lisäksi tehtiin post-hoc-analyysejä, joissa tarkasteltiin astmaoireita ja oireenmukaisen lääkityksen käyttöä hoitajakson 4 viimeisen viikon aikana ennen inhaloitavien kortikosteroidien käytön vähentämistä. Tarkoituksena oli Acarizax-valmisteeseen vaikutuksen tutkiminen inhaloitavan kortikosteroidin lisälääkkeenä. Analyyseissa tarkasteltiin päivällä ja yöllä esiintyneiden astmaoireiden pistemääriä, yöllisiä heräämisiä ja lyhytvaikutteisten beeta-agonistien käyttöä. Post-hoc-analyyseissa ilmeni kaikkien parametrien osalta johdonmukaisesti numeerisia eroja 12 SQ-HDM-valmisteeseen verrattuna kaikkien viimeisten 4 viikon aikana, ennen inhaloitavien kortikosteroidien vähentämistä. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä vain astman päiväaikaisten oireiden pistemäärän ($p=0,0450$) ja ”ei yöllisiä heräämisiä” -todennäköisyyden ($p=0,0409$) osalta.

Tukea antavaa näyttöä – allerginen astma

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa faasin II tutkimuksessa satunnaistettiin 604 tutkimushenkilöä, jotka olivat iältään 14-vuotiaita tai vanhempia ja joilla oli huonepölypunkkien aiheuttama allerginen astma, jota kontrolloitiin inhaloitavilla kortikosteroideilla (100-800 μ g budesonidia) ja joilla oli aiemmin todettu huonepölypunkkien aiheuttama allerginen nuha, hoidettavaksi noin yhden vuoden ajan 1 SQ-HDM-, 3 SQ-HDM- tai 6 SQ-HDM-valmisteella tai lumelääkkeellä. 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksen loppuvaiheen tehon arviointijaksossa päivittäisen inhaloitavan kortikosteroidiannoksen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 207,6 μ g budesonidia 6 SQ-HDM-ryhmässä ja 126,3 μ g lumelääkeryhmässä, eli absoluuttinen ero on 81 μ g budesonidia /päivä (95 %:n luottamusväli [27;136], $p=0,004$). Suhteellinen keskimääräinen inhaloitavien kortikosteroidien väheneminen verrattuna lähtötilanteeseen oli 42 % ja mediaani 50 % 6 SQ-HDM-valmisteella ja vastaavasti 15 % ja 25 % lumelääkkeellä. Eräällä alaryhmällä (N=108, heikompi astman hoitotasapaino, ICS-hoito ≥ 400 μ g budesonidia) suoritetussa post-hoc-analyysissä keskimääräinen muutos inhaloitavien kortikosteroidien päivittäisessä annoksessa lähtötilanteesta oli 384,4 μ g budesonidia 6 SQ-HDM-ryhmässä ja 57,8 μ g lumelääkeryhmässä, eli absoluuttinen ero 6 SQ-HDM-valmisteeseen ja lumelääkkeeseen välillä oli 327 μ g budesonidia päivässä (95 %:n CI [182;471], $p<0,0001$, post hoc -analyysi).

Pediatriset potilaat

Allerginen nuha:

5–11-vuotiaat lapset

Acarizax-valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 12-vuotiaiden lasten allergisen nuhan hoidossa.

12–17-vuotiaat nuoret

Acarizax 12 SQ-HDM-hoidon tehoa huonepölyn aiheuttamaan allergiseen nuhaan tutkittiin nuorilla kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (P001 ja TO-203-3-2). Näissä tutkimuksissa osa tutkittavista oli nuoria.

- Tutkimukseen P001 osallistui 189 nuorta (1482 satunnaistetun osallistujan kokonaismäärästä), joilla oli kohtalainen tai vaikea huonepölyn aiheuttama allerginen nuha/rinokonjunktiviitti astman kanssa tai ilman astmaa. Osallistujat jaettiin satunnaisesti saamaan noin vuoden ajan päivittäin 12 SQ-HDM-hoitoa tai lumelääkettä, ja he saivat vapaasti käyttää standardoitua lääkehoitoa allergiseen nuhaan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen päivittäinen nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä (TCRS), jota arvioitiin 8 viimeisen hoitoviikon aikana.

- Vuoden kestäneen 12 SQ-HDM-hoidon jälkeen nuorten ryhmässä todettiin lumelääkkeeseen verrattuna absoluuttinen ero mediaanilla 1,0 (95 %:n luottamusväli [0,1; 2,0]) ja 22 % suhteellinen ero (p=0,024). Tutkimukseen TO-203-3-2 osallistui 278 nuorta (851 satunnaistetun osallistujan kokonaismäärästä), joilla oli kohtalainen tai vaikea, sitkeä huonepölyn aiheuttama allerginen nuha. Osallistujat jaettiin satunnaisesti saamaan noin vuoden ajan päivittäin joko 12 SQ-HDM-hoitoa, 6 SQ-HDM-hoitoa tai lumelääkettä, ja he saivat vapaasti käyttää standardoitua lääkehoitoa allergiseen nuhaan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen päivittäinen TCRS, jota arvioitiin 8 viimeisen hoitoviikon aikana.

Tutkimuksen lopussa, vuoden mittaisen 12 SQ-HDM-hoidon jälkeen nuorten ryhmässä todettiin lumelääkkeeseen verrattuna absoluuttinen ero keskiarvolla 1,0 (95 %:n luottamusväli [0,1; 1,9], p=0,037) ja 20 % suhteellinen ero.

Nuorten alaryhmät	12 SQ-HDM		Lumelääke		Hoitovaikutus		p-arvo
	N	Pisteet	N	Pisteet	Absoluuttinen ero	Suhteellinen ero ^d	
Ensisijainen päätetapahtuma: TCRS							
P001							
FAS (vakioitu keskiarvo)	76	3,6	84	4,8	1,2 ^a [0,1;2,3]	25%	<0,05
FAS (mediaani)	76	3,3	84	4,3	1,0 ^b [0,1;2,0]	22%	0,024
TO-203-3-2							
FAS (vakioitu keskiarvo)	99	4,1	92	5,1	1,0 ^c [0,1;1,9]	20%	0,037
FAS (mediaani)	99	4,2	92	5,2	1,0	19%	-

TCRS: total combined rhinitis score, nuhan yhdistetty kokonaispistemäärä

^a: ANCOVA

^b: Hodges-Lehmannin arvio 95% luottamusvälillä (ensisijainen analyysi P001-tutkimuksessa)

^c: Lineaarinen sekamalli (ensisijainen analyysi TO-203-3-2-tutkimuksessa)

^d: Suhteellinen ero lumelääkkeeseen: lumelääke miinus 12 SQ-HDM jaettuna lumelääkkeellä

Allerginen astma:

Pediatriset potilaat (5–17-vuotiaat)

Acarizax-valmisteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 18-vuotiaiden lasten allergisen astman hoidossa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Acarizax-valmisteen käytöstä alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa huonepölypunkin aiheuttamissa hengitystieallergioissa (allergisen nuhan hoito, astman ehkäisy, astman hoito).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Acarizax-valmisteen käytöstä 5-vuotiaiden tai sitä vanhempien lasten hoidossa huonepölypunkin aiheuttamissa hengitystieallergioissa (allergisen nuhan hoito, astman ehkäisy, astman hoito).

Iäkkäät potilaat

Acarizax-valmistetta ei ole tarkoitettu yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 4.2). Yli 65-vuotiaiden potilaiden osalta on olemassa suppeita turvallisuus- ja siedettävyystietoja.

Pitkäaikainen käyttö

Kansainväliset hoitosuosituksen viittaavat allergian siedätyshoidossa kolmen vuoden hoitoaikaan jotta saavutetaan muutoksia sairaudessa. MITRA-tutkimuksesta on saatavissa tehoa mittaavat tulokset 18 kuukauden Acarizax-hoidosta. Pitkäaikaistehoa ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Kliinisiä tutkimuksia Acarizax-valmisteen farmakokineettisestä profiilista tai metaboliasta ei ole tehty. Allergian immuunihoidon vaikutus välittyy immunologisten mekanismien kautta, ja farmakokineettisistä ominaisuuksista on vain vähän tietoa saatavissa.

Allergeeniutteen aktiiviset molekyylit koostuvat pääasiassa proteiineista. Kielen alle annettavien allergian immuunihoitovalmisteiden tutkimukset ovat osoittaneet, että allergeenin passiivista imeytymistä suun limakalvon läpi ei tapahdu. Näyttö viittaa siihen, että allergeeni siirtyy suun limakalvon läpi dendriittisolujen, varsinkin Langerhansin solujen, toimesta. Sellaisen allergeenin, joka ei imeydy tällä tavalla, odotetaan hydrolysoituvan aminohapoiksi ja pieniksi polypeptideiksi ruuansulatuskanavan ontelossa. Ei ole näyttöä, joka viittaisi siihen, että Acarizax-valmisteessa esiintyvät allergeenit imeytyisivät verenkiertoon merkittävässä määrin sen jälkeen, kun valmiste on asetettu kielen alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Häärillä tehtyjen yleisten toksikologisten ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liivate (kalaperäinen)
Mannitoli
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainolevyt ulkopakkauksessa. Yhdessä läpipainolevyssä on 10 kylmäkuivattua tablettia.

Pakkauskoot: 10, 30 ja 90

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32830

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2018