

## **PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Aitmyte 100 RI og 300 RI sublingvaltabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Standardiserte allergenekstrakter fra husstøvmidd fra: *Dermatophagoides pteronyssinus* og *Dermatophagoides farinae* i like deler, 100 RI\* eller 300 RI\* per sublingvaltablett.

\*RI (reaktivitetsindeks): RI-enheten måler allergenisiteten til et allergenekstrakt. Allergenekstraktet inneholder 100 RI/ml. Når det brukes en Stallerpoint® til hudpricktest fremkalles et utslett med diameter på 7 mm hos 30 pasienter som er sensibilisert for dette allergenet (geometrisk gjennomsnitt). Hudreaktiviteten hos disse pasientene vises samtidig som en positiv hudpricktest for enten 9 % kodeinfosfat eller 10 mg/ml histamindihydroklorid. RI-enheten fra Stallergenes kan ikke sammenlignes med andre enheter brukt av andre allergenprodusenter.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver sublingvaltablett på 100 RI inneholder 82,8–83,3 mg laktosemonohydrat.

Hver sublingvaltablett på 300 RI inneholder 80,8–82,3 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett.

Tablettene er hvite til beige, runde og bikonvekse, brunspettede, med «SAC» gravert på ene siden og «100» på den andre.

Tablettene er hvite til beige, runde og bikonvekse, brunspettede, med «SAC» gravert på ene siden og «300» på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Aitmyte brukes hos ungdom (12–17 år) og voksne diagnostisert med sykehistorie og en positiv test for husstøvmiddsensibilisering (hudpricktest og/eller spesifikt IgE) til behandling av moderat til alvorlig husstøvmiddindusert allergisk rhinitt eller rhinokonjunktivitt.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### *Behandlingsstart*

Dosen av Aitmyte skal økes over en tredagersperiode for å nå vedlikeholdsdosen, etter følgende skjema:

|       |                                |
|-------|--------------------------------|
| Dag 1 | 1 tablett på 100 RI            |
| Dag 2 | 2 tabletter på 100 RI samtidig |
| Dag 3 | 1 tablett på 300 RI            |

Doseøkingsperioden kan forlenges dersom legen anser det nødvendig ut fra pasientens tilstand.

#### *Vedlikeholdsbehandling*

Dosen for voksne og ungdom er 300 RI daglig.

#### *Behandlingsvarighet*

Klinisk effekt er forventet 8–16 uker etter behandlingsstart.

Internasjonale retningslinjer for behandling viser til en behandlingsperiode på 3 år for allergenimmunoterapi for å oppnå sykdomsmodifisering, men det finnes ingen tilgjengelige effektdata for mer enn 12 måneders behandling med Aitmyte hos ungdom (12–17 år) og voksne (se pkt. 5.1). Seponering bør vurderes hvis ingen forbedring observeres i løpet av det første behandlingsåret med Aitmyte.

#### *Pediatrisk populasjon*

Doseringen er den samme for ungdom (12–17 år) og voksne. Effekt av Aitmyte hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

#### *Eldre populasjon*

Klinisk erfaring med immunoterapi med Aitmyte hos voksne > 65 år har ikke blitt fastslått. Aitmyte er ikke tiltenkt bruk hos voksne > 65 år (se pkt. 5.1).

#### Administrasjonsmåte

Aitmyte skal skrives ut til pasienter med en dokumentert diagnose og skal initieres av leger med erfaring i behandling av allergiske sykdommer.

Legen skal gi pasienten nødvendig informasjon om behandlingen og mulige bivirkninger.

Første tablett med Aitmyte bør tas under medisinsk tilsyn, og pasienten bør overvåkes i minst 30 minutter.

Aitmyte skal tas på dagtid i en tom munn.

Aitmyte skal legges og holdes under tungen inntil tablettene er oppløst før svelging. Mat og drikke skal ikke inntas før etter 5 minutter.

#### Seponering av behandling

Pasienten kan gjenoppta behandlingen hvis den kun har vært avbrutt i en periode på opptil 7 dager.

Det anbefales å kontakte en lege før behandlingen gjenopptas hvis behandlingen har vært avbrutt i mer enn 7 dager.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

Alvorlig, ukontrollert eller ustabil astma ( $FEV_1 < 80\%$  av forventet verdi) eller alvorlig forverring av astma de siste 3 månedene.

Pasienter med aktiv eller dårlig kontrollert autoimmun sykdom, immundefekter, immunsvikt, immunsuppresjon eller ondartede neoplastiske sykdommer med aktuell sykdomsrelevans.

Alvorlig oral inflammasjon (som oral lichen planus, munnsår eller oral mykose).

Oppstart av allergen immunoterapibehandling under graviditet er kontraindisert (se pkt. 4.6).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Alvorlige allergiske reaksjoner

Som med all sublingval allergenimmunterapi kan det oppstå alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert alvorlige sykdommer i strupehode og svelg eller systemiske allergiske reaksjoner. Pasienter skal gjøres oppmerksomme på tegn og symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner. Ved alvorlige allergiske reaksjoner skal pasientene avbryte behandlingen og oppsøke legehjelp øyeblikkelig, hvor tiltak for behandling av alvorlige allergiske reaksjoner skal være tilgjengelige. Behandlingen skal kun gjenopptas etter instruksjon fra lege.

#### Tidligere systemiske allergiske reaksjoner på allergenimmunterapi

Oppstart med Aitmyte hos pasienter som har hatt en systemisk allergisk reaksjon på tidligere allergenimmunterapi, skal vurderes nøye, og det skal være tiltak tilgjengelig for å behandle mulige reaksjoner.

#### Astma

Astma er en kjent risikofaktor for alvorlige systemiske allergiske reaksjoner. Astmastatusen skal vurderes nøye før oppstart av behandling (se pkt. 4.3).

Pasienter med astma skal kontrolleres ved oppstart og under hele behandlingen med Aitmyte. Brå seponering av astmalegemidler etter oppstart av Aitmyte-behandling er ikke anbefalt.

Pasienter som også har astma, skal informeres om behovet for å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis deres astma plutselig forverres.

#### Kardiovaskulær sykdom

Pasienter med kardiovaskulær sykdom kan ha økt risiko for systemiske allergiske reaksjoner. Dette skal tas i betraktning før oppstart med Aitmyte.

#### Betablokkere

Pasienter som behandles med betablokkere, kan ha manglende respons på de vanlige dosene av adrenalin som brukes for å behandle alvorlige systemiske reaksjoner, inkludert anafylaksi.

Betablokkere motvirker spesifikt de hjertestimulerende og bronkieutvidende effektene av adrenalin.

#### MAO-hemmere, trisykliske antidepressiva og COMT-hemmere

Allergen immunterapi hos pasienter som behandles med monoaminooksidasehemmere (MAO-hemmere), trisykliske antidepressiva eller COMT-hemmere, skal vurderes nøye, da disse behandlingene kan forsterke effekten av adrenalin.

#### Milde til moderate lokale allergiske reaksjoner

Behandlingen består i å eksponere pasienten overfor allergener pasienten er allergisk mot. Det kan derfor forventes milde eller moderate lokale allergiske reaksjoner i det orofaryngeale området (f.eks, munnskylø, halsirritasjon, ørekløe). Dersom pasienten får signifikante reaksjoner på administrasjonsstedet, kan symptomatisk behandling (f.eks. antihistaminer) vurderes.

#### Orale lesjoner

Ved oral kirurgi, inkludert tanntrekking, skal oppstart med Aitmyte utsettes og pågående behandling avbrytes til fullstendig tilheling av munnhulen.

#### Eosinofil øsofagitt

Det er rapportert om tilfeller av eosinofil øsofagitt i forbindelse med behandling med Aitmyte. Dersom det oppstår alvorlige eller vedvarende gastroøsofageale symptomer, inkludert dysfagi eller brystsmerte, skal behandling med Aitmyte avbrytes og pasientene undersøkes av lege. Behandling skal kun gjenopptas etter instruksjon fra lege.

#### Autoimmune sykdommer i remisjon

Aitmyte skal foreskrives med varsomhet hos pasienter med autoimmun sykdom i remisjon.

#### Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig symptomatisk behandling med legemidler mot allergi eller legemidler mot IgE, f.eks. omalizumab, kan øke pasientens toleransenivå for immunterapi. Dette skal tas i betraktning ved seponering av slike legemidler.

Det er ingen data tilgjengelig om mulige risikoer ved samtidig immunterapi med andre allergener under behandling med Aitmyte.

Det er ingen klinisk erfaring tilknyttet vaksinerings samtidig med behandling med Aitmyte.

Vaksinerings kan gis uten å avbryte behandlingen med Aitmyte, etter en medisinsk evaluering av pasientens tilstand.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det er en begrenset mengde data på bruk av husstøvmiddallergenekstrakter hos gravide kvinner.

Utførte dyrestudier indikerer ingen økt risiko for fosteret. Relevansen av disse dyrestudiene for human bruk er imidlertid begrenset, da tilførselsveien hos de undersøkte artene var forskjellig fra den sublingvale administrasjonen hos mennesker.

Behandling med Aitmyte skal ikke startes under graviditet (se pkt. 4.3). Hvis graviditet oppstår under behandling, kan behandlingen fortsette etter en evaluering av pasientens generelle tilstand og reaksjoner på tidligere administrering av Aitmyte.

##### Amming

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av Aitmyte ved amming. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av Aitmyte er minimal hos ammende mødre.

##### Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av Aitmyte på fertilitet hos mennesker.

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført på dyr med Aitmyte-virkestoffer. I en toksisitetstest ved gjentatt dosering med allergenekstrakter fra midd, ble imidlertid ingen effekter observert i forplantningsorganene hos begge kjønn.

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

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

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurdering av bivirkninger fra kliniske studiedata er basert på studier der 3007 pasienter fikk minst én dose med sublingvaltablett for husstøvmidd. De hyppigste bivirkningene var reaksjoner på administrasjonsstedet: munnekløe, munnødem, halsirritasjon og ørekløe.

Bivirkningene var generelt milde eller moderate. De oppstod vanligvis de første behandlingsdagene og avtok i løpet av de neste 3 månedene.

##### Bivirkningstabell

Blant 1583 voksne og ungdom med husstøvmiddindusert allergisk rhinitt som fikk Aitmyte i 300 RI-behandlingsgruppen, rapporterte 909 (57 %) bivirkninger. Disse er listet opp nedenfor etter organklasser og MedDRA-frekvens [svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ )]; innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad:

| Organklasser | Frekvens | Bivirkninger |
|--------------|----------|--------------|
|--------------|----------|--------------|

|                                                        |                       |                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                    | <b>Mindre vanlige</b> | Gastroenteritt, nasofaryngitt, oral candidiasis                                                                                                                                                     |
|                                                        | <b>Sjeldne</b>        | Bronkitt, parodontitt                                                                                                                                                                               |
| Forstyrrelser i immunsystemet                          | <b>Mindre vanlige</b> | Oralt allergisyndrom                                                                                                                                                                                |
|                                                        | <b>Sjeldne</b>        | Sesongallergi                                                                                                                                                                                       |
| Psykiatriske lidelser                                  | <b>Mindre vanlige</b> | Angst                                                                                                                                                                                               |
|                                                        | <b>Sjeldne</b>        | Irritabilitet                                                                                                                                                                                       |
| Nevrologiske sykdommer                                 | <b>Vanlige</b>        | Dysgeusi                                                                                                                                                                                            |
|                                                        | <b>Mindre vanlige</b> | Svimmelhet, hodepine, parestesier                                                                                                                                                                   |
|                                                        | <b>Sjeldne</b>        | Oppmerksomhetsforstyrrelse, hypoestesi, søvnighet, taleforstyrrelse, skjelving                                                                                                                      |
| Øyesykdommer                                           | <b>Vanlige</b>        | Øyekløe                                                                                                                                                                                             |
|                                                        | <b>Mindre vanlige</b> | Konjunktivitt, øyeødem, økt tåreflom                                                                                                                                                                |
|                                                        | <b>Sjeldne</b>        | Okulær hyperemi, blefaritt, blefarospasme, øyeirritasjon                                                                                                                                            |
| Sykdommer i øre og labyrint                            | <b>Svært vanlige</b>  | Ørekløe                                                                                                                                                                                             |
|                                                        | <b>Mindre vanlige</b> | Vertigo, øresmerte, parestesier i øret                                                                                                                                                              |
|                                                        | <b>Sjeldne</b>        | Tetthet i øret, tinnitus                                                                                                                                                                            |
| Hjertesykdommer                                        | <b>Sjeldne</b>        | Takykardi, palpitasjoner                                                                                                                                                                            |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | <b>Svært vanlige</b>  | Halsirritasjon                                                                                                                                                                                      |
|                                                        | <b>Vanlige</b>        | Faryngealt ødem, dyspné, hoste                                                                                                                                                                      |
|                                                        | <b>Mindre vanlige</b> | Laryngealt ødem, faryngeal lidelse, astma, bronkospasme, hvesing, tetthet i halsen, dysfoni, epistakse, laryngealt ubehag, faryngeale parestesier, rhinitt (nesetetthet, nesekløe, rhinoré, nysing) |
|                                                        | <b>Sjeldne</b>        | Hyperventilering, laryngeal irritasjon, neseubehag, faryngeal hypoestesi, tette bihuler                                                                                                             |
| Gastrointestinale sykdommer                            | <b>Svært vanlige</b>  | Munnødem, munnkløe                                                                                                                                                                                  |
|                                                        | <b>Vanlige</b>        | Tungeødem, leppeødem, munnsår, stomatitt, diaré, magesmerter, dyspepsi, dysfagi, kvalme, orofaryngeal smerte, orofaryngealt ubehag, oral parestesi, tungekløe, leppekløe                            |

|                                                           |                       |                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | <b>Mindre vanlige</b> | Eosinofil øsofagitt, ganeødem, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, orofaryngeale blemmer, smerte i spiserøret, keilitt, munntørhet, tørr hals, glossitt, glossodyn, oral hypoestesi, orallidelse, spyttkjertellidelse, oppkast |
|                                                           | <b>Sjeldne</b>        | Spiserørsødem, munnblødning, irritabel tarmsyndrom, hyppig avføring, dårlig ånde, oppstøt, flatulens, odynofagi                                                                                                                     |
| Hud- og underhudssykdommer                                | <b>Vanlige</b>        | Kløe                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                           | <b>Mindre vanlige</b> | Angioødem, dermatitt, utslett, urtikaria                                                                                                                                                                                            |
|                                                           | <b>Sjeldne</b>        | Erythema multiforme, blemmer, erytem, prurigo                                                                                                                                                                                       |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | <b>Sjeldne</b>        | Muskelkramper, ubehag i muskler og skjelett                                                                                                                                                                                         |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | <b>Sjeldne</b>        | Sterk vannlatingstrang                                                                                                                                                                                                              |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | <b>Sjeldne</b>        | Smerter i brystene                                                                                                                                                                                                                  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | <b>Vanlige</b>        | Brystmerter                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                           | <b>Mindre vanlige</b> | Ansiktsødem, lokalisert ødem, ubehag i brystet, følelsen av klump i halsen, asteni, sykdomsfølelse, tørste                                                                                                                          |
| Undersøkelser                                             | <b>Mindre vanlige</b> | Unormale laboratorieprøvesvar (hematologi, lever, urinsyre)                                                                                                                                                                         |

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert alvorlig laryngofaryngeal lidelse eller systemiske allergiske reaksjoner som alvorlige anafylaktiske reaksjoner (f.eks. akutt forekomst av sykdom som involverer huden, slimhinnevev, eller begge deler, respirasjonshemming, vedvarende gastrointestinale symptomer eller redusert blodtrykk og/eller relaterte symptomer) kan oppstå (se pkt. 4.4).

#### Pediatrisk populasjon

Aitmyte er ikke indisert til barn (< 12 år). Sikkerhetserfaringen i den pediatriske populasjonen er basert på kliniske studier med 270 barn i alderen 5 til 11 år med husstøvmiddindusert allergisk rhinitt, som fikk Aitmyte i dosen 300 RI. Generelt var sikkerhetsprofilen til Aitmyte i den pediatriske populasjonen lik den hos voksne og ungdom.

I tillegg til reaksjonene listet opp i tabellsammendraget, ble følgende reaksjoner rapportert:

Mindre vanlige: enterokolitt, øyesmerter, nedsatt appetitt, feber og seboré

Videre ble følgende reaksjoner rapportert med en høyere insidens enn hos voksne og ungdom:

Vanlige: laryngealt ubehag, oppkast, urtikaria og unormale laboratorieprøvesvar (hematologi, lever, urinsyre).

Mindre vanlige: okulær hyperemi og laryngeal irritasjon.

#### Pasienter inkludert i studier av allergisk astma

Sikkerhetserfaringen hos pasienter med allergisk astma er basert på kliniske studier med 589 pasienter i alderen 6 til 50 år med en sykehistorie med husstøvmiddindusert allergisk astma kontrollert med astmabehandling tilsvarende GINA-behandlingstrinn 2, 3 eller 4 med eller uten flerårig rhinitt, som fikk Aitmyte i doser opptil 2000 RI. Generelt var sikkerhetsprofilen til Aitmyte hos pasienter med husstøvmiddindusert allergisk astma lik den hos pasienter med husstøvmiddindusert allergisk rhinitt. I tillegg til reaksjonene listet opp i tabellsammendraget, ble følgende reaksjon rapportert med Aitmyte 300 RI:

Vanlige: intranasal parestesi

#### Etter markedsføring

Tilfeller av systemiske allergiske reaksjoner, inkludert alvorlige anafylaktiske reaksjoner, har blitt rapportert etter markedsføring og anses som en klasseeffekt.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

Doser opptil 1000 RI ble administrert til pasienter i opptil 28 dager og overdosering på minst 600 RI for opptil 324 dager ble rapportert. Ingen uventede sikkerhetsrisikoer oppstod hos disse pasientene. Doser opptil 2000 RI hos pasienter med astma har blitt undersøkt uten nye sikkerhetsfunn. Bivirkninger bør behandles symptomatisk ved en eventuell overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Allergenekstrakt, husstøvmidd, ATC-kode V01AA03

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Aitmyte er et allergenprodukt til immunterapi. Allergenimmunterapi er gjentatt administrering av allergener til allergiske personer med formål om å stimulere en vedvarende modifikasjon i den immunologiske reaksjonen overfor allergenet under senere naturlig allergeneksponering. De farmakodynamiske effektene av allergenimmunterapi utøves på immunforsvaret, men den nøyaktige virkningsmekanismen som ligger bak klinisk effekt, er ikke fullt ut forstått. Flere studier har vist at immunologisk respons på allergenimmunterapi karakteriseres av en induksjon av allergenspesifikt IgG<sub>4</sub> som konkurrerer med IgE om binding til allergener og dermed reduserer aktivering av immunceller. Behandling med Aitmyte har vist seg å indusere en systemisk antistoffrespons mot allergener fra husstøvmidd, med en tidlig og forbigående økning i spesifikke IgE-antistoffer etterfulgt av en gradvis reduksjon og en økning i spesifikt IgG<sub>4</sub>.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Aitmyte fungerer ved å påvirke årsaken til husstøvmiddindusert respiratorisk allergisk sykdom, og klinisk effekt under behandling har blitt demonstrert. Den underliggende beskyttelsen fra Aitmyte fører til forbedring i sykdomskontroll og forbedret livskvalitet demonstrert gjennom reduksjon av symptomenes alvorlighetsgrad samt redusert behov for symptomatiske legemidler (orale antihistaminer eller intranasale kortikosteroider).

Ettersom ingen data er tilgjengelige for mer enn 12 måneders behandling, har ingen langvarig effekt og sykdomsmodifiserende effekt blitt fastslått.

Effekten av Aitmyte ble demonstrert i to dobbelblinde, randomiserte, placebo-kontrollerte naturlige feltstudier. Totalt 2116 pasienter med husstøvmiddindusert allergisk rhinitt ble randomisert i studiene.

#### Studie SL75.14



Ungdom (alder > 12 år) og voksne med moderat-til-alvorlig diagnostisert HDM-indusert allergisk rhinitt ble inkludert i en internasjonal, dobbelblind, placebo-kontrollert, randomisert fase III-studie med behandling i ca. 12 måneder med placebo eller 300 RI HDM-sublingvaltablett. Totalt 1607 pasienter ble randomisert. Cirka 38 % av pasientene hadde samtidig mild kontrollert astma ved inklusjon og 46 % var multisensibiliserte. Det primære endepunktet var den gjennomsnittlige totale samlede scoren i løpet av 4 uker på slutten av behandlingsperioden.

| SL75.14                                                                                                      | Aitmyte<br>300 RI<br><br>LS-gjennomsnitt                                      | Placebo<br><br>LS-gjennomsnitt           | Absolutt<br>forskjell<br>fra<br>placebo | Relativ*<br>forskjell<br>fra<br>placebo | p-<br>verdi** |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------|
| <b>Primært endepunkt<br/>(modifisert FAS)</b>                                                                | <b>N = 586</b>                                                                | <b>N = 676</b>                           |                                         |                                         |               |
| Total samlet score <sup>1</sup><br>(område: 0–15)                                                            | 3,62                                                                          | 4,35                                     | -0,74                                   | -16,9 %                                 | < 0,0001      |
| <b>Viktigste sekundære endepunkter</b>                                                                       |                                                                               |                                          |                                         |                                         |               |
| <b>Modifisert FAS</b>                                                                                        | <b>N = 586</b>                                                                | <b>N = 676</b>                           |                                         |                                         |               |
| Samlet symptom- og<br>legemiddelscore <sup>2</sup><br>(område: 0–6)                                          | 1,19                                                                          | 1,45                                     | -0,26                                   | -18,0 %                                 | < 0,0001      |
| Total symptomscore <sup>3</sup><br>for rhinitt<br>(område: 0–12)                                             | 3,16                                                                          | 3,79                                     | -0,64                                   | -16,8 %                                 | < 0,0001      |
| Total symptomscore <sup>4</sup><br>for rhinokonjunktivitt<br>(område: 0–18)                                  | 4,22                                                                          | 5,04                                     | -0,81                                   | -16,1 %                                 | 0,0002        |
| Score for nødmedisin<br>(område: 0–3)                                                                        | 0,21                                                                          | 0,30                                     | -0,09                                   | -29,7 %                                 | 0,0004        |
| PSCD <sub>2-0</sub> <sup>5</sup>                                                                             | <b>Gjennomsnitt/median</b><br>31,82/4,35                                      | <b>Gjennomsnitt/median</b><br>25,44/0,00 | -                                       | -                                       | 0,0082        |
| <b>FAS</b>                                                                                                   | <b>N = 711</b>                                                                | <b>N = 765</b>                           |                                         |                                         |               |
|                                                                                                              | <b>n</b><br><b>LS-<br/>gjennomsnitt</b>                                       | <b>n</b><br><b>LS-<br/>gjennomsnitt</b>  |                                         |                                         |               |
| Spørreskjema om<br>livskvalitet angående<br>rhinokonjunktivitt<br>Samlet score <sup>6</sup><br>(område: 0–6) | 625<br>1,42                                                                   | 678<br>1,62                              | -0,19                                   | -12,0 %                                 | 0,0004        |
| Pasientens samlede<br>evaluering av<br>behandlingseffekt <sup>7</sup>                                        | Antall pasienter som rapporterer<br>symptomforbedring (%)<br><br>529 (80,8 %) |                                          | -                                       | -                                       | 0,0003        |

FAS<sub>VI</sub>: Fullstendig analysesett; LS-gjennomsnitt: Gjennomsnitt ved minste kvadraters metode; Modifisert FAS: Pasienter i FAS som har hatt en evaluering for den aktuelle variabelen under den primære evalueringsperioden; N: Antall pasienter i hver behandlingsgruppe; n: Antall pasienter med tilgjengelige data for analysen

\*Relativ forskjell: Absolutt forskjell / placebo

\*\*p-verdi ANCOVA på absolutte verdier for alle resultater, Wilcoxon rank-sum-test for PSCD<sub>2-0</sub> og Chi-Square-test for samlet evaluering av behandlingseffekt.

<sup>1</sup>Total samlet score er summen av symptomscorene (summen av scorene for nysing, rhinorrhoea, nesekløe og nesetetthet) og score for nødmedisin.

<sup>2</sup>Samlet symptom- og legemiddelscore balanserer symptomscoren og nødmedisinscoren likt.

<sup>3</sup>Total symptomscore for rhinitt er summen av fire symptomscorer for rhinitt.

<sup>4</sup>Total symptomscore for rhinokonjunktivitt er summen av seks individuelle symptomscorer for rhinokonjunktivitt

<sup>5</sup>Andelen av dager med symptomkontroll<sub>2-6</sub>: Prosentandel av dager med en symptomscore som ikke er høyere enn 2 og uten nødmedisin.

<sup>6</sup>Spørreskjema om livskvalitet angående rhinokonjunktivitt bestående av 7 domener ble vurdert på slutten av behandlingsperioden.

<sup>7</sup>Pasientens samlede evaluering av behandlingseffekten ble vurdert på slutten av behandlingsperioden med en 15-punkters Likert-skala.

Forskjellen på -0,26 i det forhåndsdefinerte sekundære endepunktet ACSMS (gjennomsnittlig samlet symptom- og legemiddelscore) (0-6) (balansert score publisert av the European Society EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)) viser en effekt av HDM-tablett sammenlignet med placebo for én alvorlighetsgrad av ett symptom gjennom hele året, i det modifiserte FAS-populasjonssettet.

I tillegg har en svært lik effekt blitt vist i en post-hoc-analyse ved bruk av en balansert ATCRS (gjennomsnittlig total samlet rhinittscore) (0-24)-skår (LS gjennomsnitt: -1,07 [-1,35; -0,79] i det modifiserte FAS-populasjonssettet.

### Studie VO57.07

Voksne diagnostisert med HDM-assosiert allergisk rhinitt ble randomisert i en dobbelblind, placebo-kontrollert fase II/III-studie til å motta 500 RI HDM-sublingvaltablett, 300 RI-tablett eller placebo tatt én gang daglig i 1 år og ble fulgt opp i det etterfølgende året. Det var 509 deltakere som ble randomisert, og 427 fortsatte i året uten immunterapi. Cirka 30 % av pasientene hadde astma ved baseline og 52 % var multisensibiliserte.

Det primære endepunktet var den gjennomsnittlige justerte symptomscoren over de siste 3 månedene i år 1.

| <b>VO57.07</b>                                                                                               | <b>Aitmyte<br/>300 RI</b>                                 | <b>Placebo</b>                            | <b>Absolutt<br/>forskjell<br/>fra<br/>placebo</b> | <b>Relativ*<br/>forskjell<br/>fra<br/>placebo</b> | <b>p-<br/>verdi**</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                              | <b>LS-gjennomsnitt</b>                                    | <b>LS-gjennomsnitt</b>                    |                                                   |                                                   |                       |
| <b>Primært endepunkt<br/>(modifisert FAS<sub>Y1</sub>)</b>                                                   | <b>N = 141</b>                                            | <b>N = 153</b>                            |                                                   |                                                   |                       |
| Justert symptomscore <sup>1</sup><br>(område: 0–12)                                                          | 3,18                                                      | 3,87                                      | -0,69                                             | -17,9 %                                           | 0,0150                |
| <b>Viktigste sekundære endepunkter</b>                                                                       |                                                           |                                           |                                                   |                                                   |                       |
| <b>Modifisert FAS<sub>Y1</sub></b>                                                                           | <b>N = 141</b>                                            | <b>N = 153</b>                            |                                                   |                                                   |                       |
| Total symptomscore <sup>2</sup> for<br>rhinitt<br>(område: 0–12)                                             | 2,71                                                      | 3,33                                      | -0,62                                             | -18,5 %                                           | 0,0067                |
| Score for nødmedisin<br>(område: 0–3)                                                                        | 0,33                                                      | 0,32                                      | 0,01                                              | 1,8 %                                             | 0,9241                |
| PSCD <sub>2-6</sub> <sup>3</sup>                                                                             | <b>Gjennomsnitt/median</b><br>51,49/57,78                 | <b>Gjennomsnitt/median</b><br>41,83/38,04 | -                                                 | -                                                 | 0,0140                |
| <b>FAS<sub>Y1</sub></b>                                                                                      | <b>N = 153</b>                                            | <b>N = 163</b>                            |                                                   |                                                   |                       |
|                                                                                                              | <b>n</b> <b>LS-<br/>gjennomsnitt</b>                      | <b>n</b> <b>LS-<br/>gjennomsnitt</b>      |                                                   |                                                   |                       |
| Spørreskjema om<br>livskvalitet angående<br>rhinokonjunktivitt<br>Samlet score <sup>4</sup><br>(område: 0–6) | 135 1,05                                                  | 144 1,37                                  | -0,31                                             | -23,0 %                                           | 0,0040                |
| Pasientens samlede<br>evaluering av<br>behandlingseffekt <sup>5</sup>                                        | Antall pasienter som rapporterer<br>symptomforbedring (%) |                                           |                                                   |                                                   |                       |
|                                                                                                              | 120 (80,5 %)                                              | 96 (59,6 %)                               | -                                                 | -                                                 | 0,0001                |

FAS<sub>Y1</sub>: Fullstendig analysesett År 1; LS-gjennomsnitt: Gjennomsnitt ved minste kvadraters metode; Modifisert FAS<sub>Y1</sub>: Pasienter i FAS<sub>Y1</sub> som har hatt en evaluering for den aktuelle variabelen under den primære evalueringsperioden på 1 år; N: Antall pasienter i hver behandlingsgruppe; n: Antall pasienter med tilgjengelige data for analysen

\*Relativ forskjell: Absolutt forskjell / placebo

\*\*p-verdi ANCOVA på absolutte verdier for alle resultater, Wilcoxon rank-sum-test for PSCD<sub>2-0</sub> og Cochran-Mantel-Haenszel-test for samlet evaluering av behandlingseffekt.

<sup>1</sup>Den justerte symptomscoren justerer symptomscoren (summen av nysing, rhinorrhoa, nesekløe og nesetetthet) for bruk av nødmedisin (f.eks antihistaminer og kortikosteroider).

<sup>2</sup>Total symptomscore for rhinitt er summen av fire scorere for rhinitt.

<sup>3</sup>Andelen av dager med symptomkontroll<sub>2-0</sub>: Prosentandel av dager med en symptomscore som ikke er høyere enn 2 og uten nødmedisin.

<sup>4</sup>Spørreskjema om livskvalitet angående rhinokonjunktivitt bestående av 7 domener ble vurdert på slutten av behandlingsperioden.

<sup>5</sup>Pasientens samlede evaluering av behandlingseffekten ble vurdert på slutten av behandlingsperioden med en 5-punkters Likert-skala.

Etter ett års behandling hos voksne, var effekten av Aitmyte opprettholdt ett år etter behandlingsslutt.

### Pediatrisk populasjon

Studiene SL75.14, 1207D1731 og 1501D1732 inkluderte henholdsvis 341, 181 og 156 ungdommer i alderen 12 til 17 år. Av disse var 312 (300 RI: 155, placebo: 157) ungdommer i studie SL75.14, 171 (500 RI: 55, 300 RI: 57, placebo: 59) i studie 1207D1731 og 154 (300 RI: 75, placebo: 79) i studie 1501D1732 evaluerbare for effekt. Selv om disse studiene ikke ble utført for å demonstrere effekt i alderundergruppene, var behandlingseffekten hos ungdom konsekvent i favør av 300 RI, som observert i samlet populasjon med en relativ forskjell fra placebo i total samlet score på -15,5 % i studie SL75.14, og relativ forskjell fra placebo i justert symptomscore på henholdsvis -26,9 % og -13,6 % i studiene 1207D1731 og 1501D1732.

I en annen dobbelblind, placebo-kontrollert pediatrisk studie, VO64.08, fikk 471 barn og ungdom (5–17 år) Aitmyte ved en dose på opptil 300 RI Aitmyte (n = 241) eller placebo (n = 230). Det ble ikke observert noen signifikant behandlingseffekt for Aitmyte sammenlignet med placebo. Pasienter i begge grupper rapporterte kun få symptomer under og etter behandling, og studien ble avsluttet tidlig grunnet manglende resultater etter anbefaling fra Data and Safety Monitoring Board.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Aitmyte hos barn under 5 år ved husstøvmiddindusert allergisk rhinitt.

Den kliniske studien VO64.08 med barn og ungdom (5–12 år), som var planlagt i programmet for pediatriske studier, ble utført. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har bekreftet samsvar med planen for pediatriske studier.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Den farmakologiske effekten av virkestoffene i husstøvmiddtablettene er ikke relatert til allergennivåer i blodet. Allergener er store molekyler som så vidt kan passere gjennom biomembranen via passiv diffusjon, og dermed antas det at omfanget av systemisk absorpsjon av husstøvmiddeksaktene er svært lav eller ubetydelig. Derfor er det ikke utført noen farmakokinetikkstudier hos dyr eller mennesker for å undersøke den farmakokinetiske profilen til Aitmyte.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksitet eller lokal toleranse. Tilstrekkelige data er ikke tilgjengelig til å konkludere med hensyn til reproduksjons- og utviklingstoksitet.

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Hjelpstoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Kolloid vannfri silisiumoksid  
Magnesiumstearat  
Mannitol (E 421)  
Laktosemonohydrat

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

Orientert polyamid (OPA) / aluminiums- / PVC-blister med en aluminiumsfolie i en yttereske.

Pakningsstørrelse: Pakning med 3 sublingvaltabletter på 100 RI og 28 sublingvaltabletter på 300 RI.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle krav.

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STALLERGENES  
6 rue Alexis de Tocqueville  
92160 ANTONY  
Frankrike  
Tlf. +33 (0) 1 55 59 20 00  
Faks +33 (0) 155 59 21 68

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

20-13438

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

08.11.2021

## **10. OPPDATERINGSDATO**

12.01.2023