

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aitgrys 100 RI & 300 RI sublingvaltabletter

Aitgrys 300 RI sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Gresspollenallergenekstrakt fra: hundegress (*Dactylis glomerata* L.), gulaks (*Anthoxanthum odoratum* L.), raigress (*Lolium perenne* L.), engrapp (*Poa pratensis* L.) og timotei (*Phleum pratense* L.)
.....100 RI* eller 300 RI* per sublingvaltablett.

* RI (reaktivitetsindeks): Enheten RI har blitt definert for å måle allergenisiteten til et allergenekstrakt. Allergenekstraktet inneholder 100 RI/ml når det ved bruk av en Stallerpoint® til hudprikktest fremkaller 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 hudprikktest for enten 9 % kodeinfosfat eller 10 mg/ml histamindihydroklorid. RI-enheten fra Stallergenes kan ikke sammenlignes med enheter brukt av andre allergenprodusenter.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Én sublingvaltablett på 100 RI inneholder 83,1 – 83,6 mg laktosemonohydrat.

Én sublingvaltablett på 300 RI inneholder 81,7 – 83,2 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett.

Tablettene på 100 RI er svakt spettede hvite til beige, med "100" gravert på begge sider.

Tablettene på 300 RI er svakt spettede hvite til beige, med "300" gravert på begge sider.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av gresspollenindusert allergisk rhinitt med eller uten konjunktivitt hos voksne, ungdom og barn (over 5 år) med klinisk relevante symptomer, bekreftet ved en positiv hudtest og/eller en positiv titer av IgE spesifikt mot et gresspollen fra den homologe gressfamiliegruppen *Pooideae*¹.

¹ *Pooideae* (temperert) homolog gressfamiliegruppe: *Phleum pratense* (timotei), *Anthoxanthum odoratum* (gulaks), *Avena sativa* (havre), *Dactylis glomerata* (hundegress), *Festuca spp.* (Svingel), *Holcus lanatus* (englodnegress), *Hordeum vulgare* (bygg), *Lolium perenne* (raigress), *Poa pratensis* (engrapp), *Secale cereale* (rug), *Triticum aestivum* (hvete).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Aitgrys skal kun forskrives og innledes av leger med adekvate kvalifikasjoner og erfaring innen behandling av allergiske sykdommer. Ved pediatrik behandling bør leger ha tilsvarende kvalifikasjoner og erfaring hos barn.

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

Dosering

Behandlingen består av en startfase (inkludert 3 dagers doseøkning) og en vedlikeholdsfasen.

Behandlingsstart

Dosen av Aitgrys 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, ungdom og barn er 300 RI daglig.

Vedlikeholdsbehandling skal fortsettes med én Aitgrys 300 RI sublingvaltablett daglig til slutten av pollensesongen.

Behandling skal startes ca. 4 måneder før forventet start på pollensesongen og må fortsettes til slutten av pollensesongen.

Behandlingsvarighet

Internasjonale behandlingsretningslinjer angir en behandlingstid på minst 3 år med allergenimmunoterapi (AIT) for å oppnå langvarig effekt etter seponering av behandling.

Dersom ingen relevant bedring av symptomer oppnås i første pollensesong, er det ingen indikasjon for å fortsette behandlingen.

Dersom behandling avbrytes i mindre enn 7 dager, skal den vanligvis fortsettes. Dersom avbruddsperioden er lenger enn 7 dager, er det anbefalt å fortsette behandlingen under medisinsk tilsyn.

Spesielle populasjoner

Klinisk erfaring med immunoterapi med Aitgrys hos pasienter eldre enn 65 år foreligger ikke.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Aitgrys hos barn under 5 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data om behandling med Aitgrys hos barn utover én gresspollensesong.

Doseringen som skal brukes hos ungdom og barn fra 5 års alder er den samme som hos voksne.

Administrasjonsmåte

Tabletter skal holdes under tungen inntil tablett er helt oppløst (minst 1 minutt) før svelging. Det er anbefalt å ta tablettene på dagtid i en tom munn. Mat og drikke skal ikke inntas før etter 5 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

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

- Alvorlig, ukontrollert eller ustabil astma ($FEV1 < 80\%$ 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 immunterapibehandling under graviditet er kontraindisert (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige allergiske reaksjoner

Som med all allergenimmunterapi kan det oppstå alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert alvorlig laryngofaryngeal lidelse eller systemiske allergiske reaksjoner (dvs. akutt forekomst av en sykdom som omfatter hud og/eller slimhinner, respirasjonshemming, vedvarende gastrointestinale symptomer eller redusert blodtrykk og/eller relaterte symptomer). Pasienter skal informeres om aktuelle tegn og symptomer og at de skal oppsøke legehjelp øyeblikkelig og avbryte behandlingen dersom dette oppstår. Behandlingen skal kun gjenopptas etter instruksjon fra lege.

Tidligere systemiske allergiske reaksjoner på allergenimmunterapi

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

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

Hos pasienter med astma som har en akutt luftveisinfeksjon, skal oppstart av Aitgrys-behandling utsettes til infeksjonen har opphørt.

Kardiovaskulær sykdom

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

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 katekol-O-metyltransferase (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, munnskler, 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 Aitgrys 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 Aitgrys. Dersom det oppstår alvorlige eller vedvarende gastroøsofageale symptomer, inkludert dysfagi eller brystsmerte, skal behandling med Aitgrys avbrytes og pasientene undersøkes av lege. Behandling skal kun gjenopptas etter instruksjon fra lege.

Autoimmune sykdommer i remisjon

Aitgrys 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.

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Ingen interaksjoner ble rapportert i kliniske studier med Aitgrys, hvor pasienter kunne ta legemidler til behandling allergiske symptomer (antihistaminer, steroider).

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

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 klinisk erfaring tilknyttet vaksinerings samtidig med behandling med Aitgrys. Vaksinerings kan gis uten å avbryte behandlingen med Aitgrys, etter en medisinsk evaluering av pasientens tilstand.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen kliniske data på bruk av Aitgrys hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Behandling med Aitgrys skal ikke startes under graviditet (se pkt. 4.3) på grunn av mulig risiko for alvorlige systemiske, allergiske reaksjoner (anafylaktiske reaksjoner). Hvis graviditet oppstår under behandling, kan bruk av Aitgrys fortsette ved behov, men under tett oppfølging.

Amming

Det er ukjent om 5 gresspollenallergenekstrakt blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå oppstart av allergen immunterapi ved amming.

Ettersom systemisk eksponering av Aitgrys-virkestoffer er minimal hos ammende mødre, kan imidlertid bruk av Aitgrys vurderes ved amming, tatt i betraktning fordelene av behandling for moren og fordelene av amming for barnet.

Fertilitet

Det foreligger ingen fertilitetsdata hos mennesker.

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført på dyr med Aitgrys-virkestoffer. En histopatologisk undersøkelse av forplantningsorganene hos begge kjønn viste imidlertid ingen negative funn i toksisitetstester ved gjentatt dosering med 5 gresspollenallergenekstrakter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ved behandling med Aitgrys eksponeres pasienter for allergener som kan forårsake reaksjoner på administrasjonsstedet og/eller systemiske allergiske symptomer.

Reaksjoner på administrasjonsstedet (f.eks. munnekløe og halsirritasjon) kan derfor forventes i behandlingsperioden.

Hvis en pasient opplever en reaksjon på administrasjonsstedet, kan symptomatisk behandling (f.eks. med antihistaminer) vurderes.

Bivirkningstabell

Totalt 1038 voksne og 154 pediatriske pasienter med gresspollenrelatert allergisk rhinokonjunktivitt ble behandlet med Aitgrys 300 RI én gang daglig i placebokontrollerte kliniske studier. Bivirkninger rapportert hos disse pasientene er oppsummert i tabellen nedenfor.

De fleste bivirkningene som medførte prematurt opphør av studiedeltakelse var sammenfallende med reaksjoner på administrasjonsstedet. Disse var milde eller moderate og ikke alvorlige.

Bivirkninger etter organsystem og frekvens [svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)]. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkninger rapportert ved overvåkning etter markedsføring er oppført i tabellen nedenfor med frekvensen "ikke kjent".

Organklasser / Frekvens / Bivirkninger		
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
	Vanlige	Nasofaryngitt, rhinitt
	Mindre vanlige	Oral herpes, otitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
	Mindre vanlige	Lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet		
	Mindre vanlige	Overfølsomhet, oralt allergisyndrom
	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon
Psykiatriske lidelser		
	Mindre vanlige	Depresjon
Nevrologiske sykdommer		
	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet, dysgeusi, somnolens
	Sjeldne	Angst
Øyesykdommer		
	Vanlige	Konjunktivitt, øyekløe, økt lakrimasjon
	Mindre vanlige	Øyeødem, okulær hyperemi, tørre øyne
Sykdommer i øre og labirint		
	Vanlige	Ørekløe
	Mindre vanlige	Ubehag i øret
Karsykdommer		
	Sjeldne	Rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
	Svært vanlige	Halsirritasjon
	Vanlige	Faryngealt ødem, astma, dyspné, hoste, dysfoni, allergisk rhinitt (nesetetthet, nysing, rhinoré, ubehag i nesen), tette bihuler
	Mindre vanlige	Laryngealt ødem, hvesing, tetthet i halsen, faryngeal hypostesi
Gastrointestinale sykdommer		

	Svært vanlige	Munnkløe
	Vanlige	Munnødem, tungeødem, leppeødem, orofaryngeale blemmer, stomatitt, diaré, oppkast, abdominalsmerter, dyspepsi, dysfagi, kvalme, glossodyn, oral hypestesi, oral parestesi, orofaryngeal smerte, orofaryngealt ubehag, oralt ubehag, tungekløe, leppekløe, munntørrelhet, tørt svelg
	Mindre vanlige	Palatalt ødem, gastritt, gastroøsofageal refluks, munnsår, øsofageal smerte, oral smerte, keilitt, eruktasjon, gingivitt, glossitt, odysofagi, orallidelse, forstørret spyttkjertel, hypersekresjon av spytt, tungelidelse
	Ikke kjent	Eosinofil øsofagitt
Hud- og underhudssykdommer		
	Vanlige	Urtikaria, atopisk dermatitt, kløe
	Mindre vanlige	Angioødem, utslett, akne
	Sjeldne	Ansiktsødem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
	Vanlige	Ubehag i brystet
	Mindre vanlige	Følelse av klump i halsen, asteni, influensaliknende sykdom
Undersøkelser		
	Sjeldne	Økt eosinofiltall
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
	Mindre vanlige	Hudavskraping

Sammenlignet med bivirkninger rapportert i første behandlingsperiode, ble det rapporterte færre typer og lavere frekvenser av bivirkninger i andre og tredje behandlingsperiode hos voksne som ble behandlet med Aitgrys gjennom tre påfølgende gresspollensesonger i en klinisk studie.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved behandling med Aitgrys eksponeres pasienter for allergener som kan forårsake reaksjoner på administrasjonsstedet og/eller systemiske allergiske symptomer.

Reaksjoner på administrasjonsstedet (f.eks. munnkløe og halsirritasjon) kan derfor forventes i behandlingsperioden. Hvis en pasient opplever en reaksjon på administrasjonsstedet, kan symptomatisk behandling (f.eks. med antihistaminer) vurderes.

Som med all allergenimmunoterapi kan det oppstå allergiske reaksjoner inkludert alvorlige laryngofaryngeale reaksjoner eller anafylaktiske reaksjoner (dvs. akutt forekomst av sykdom som omfatter hud og/eller slimhinner, respirasjonshemming, vedvarende gastrointestinale symptomer eller redusert blodtrykk og/eller relaterte symptomer). Pasienter skal informeres om aktuelle tegn og symptomer og at de skal oppsøke legehjelp øyeblikkelig og avbryte behandlingen dersom dette oppstår. Behandlingen skal kun gjenopptas etter instruksjon fra lege.

Pediatrik populasjon

Generelt er sikkerhetsprofilen i den pediatrike populasjonen lik den hos voksne. Følgende reaksjoner listet opp i tabellsammendraget ble rapportert med en høyere insidens i den pediatrike populasjonen enn hos voksne: hoste, nasofaryngitt, munnødem (svært vanlige), oralt allergisyndrom, keilitt, glossitt, følelse av klump i halsen, ubehag i øret (vanlige).

I tillegg til reaksjonene listet opp i tabellsammendraget, ble følgende reaksjoner rapportert hos barn og ungdom som fikk Aitgrys: tonsillitt, bronkitt (vanlige), smerter i brystet (mindre vanlige).

Etter markedsføring

Følgende bivirkninger har blitt rapportert hos voksne, ungdom og barn ved overvåkning etter markedsføring: forverring av astma, systemisk allergisk reaksjon, eosinofil øsofagitt. Frekvensen av disse reaksjonene ved behandling med Aitgrys er ikke kjent.

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.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering har blitt rapportert.

Ved bruk av høyere doser enn den anbefalte døgndosen, øker risikoen for bivirkninger, inkludert systemiske bivirkninger og alvorlige lokale bivirkninger. Ved forekomst av alvorlige symptomer, slik som angioødem, svelgevansker, pustevansker, stemmeforandringer og følelse av tetthet i svelget, skal en lege konsulteres umiddelbart.

Ved en overdosering skal bivirkningene behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Allergenekstrakter, gresspollen, ATC-kode: V01A A02

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Aitgrys brukes til behandling av pasienter med spesifikt IgE-medierte allergisymptomer på allergisk rhinitt med eller uten konjunktivitt forårsaket av gresspollen.

Immunsystemet er målet for den farmakodynamiske effekten. Hensikten er å indusere en immunrespons mot allergenet som pasienten behandles med. Den fullstendige og nøyaktige virkningsmekanismen for klinisk effekt ved spesifikk immunterapi er ikke fullt ut forstått og dokumentert. Behandling med Aitgrys er vist å indusere en systemisk kompetitiv antistoffrespons mot gress og induserer en økning i spesifikt IgG. Den kliniske relevansen av disse funnene har ikke blitt fastslått.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie VO34.04

En europeisk, multisenter, multinasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble gjennomført. Studien inkluderte 628 voksne med sesongbetinget allergisk rhinitt og/eller rhinokonjunktivitt forårsaket av gresspollen, bekreftet ved hudtest og/eller en positiv titer av IgE spesifikt mot gresspollen.

Pasienter ble randomisert til 4 grupper: placebo (n = 156), Aitgrys 100 RI/dag (n = 157), Aitgrys 300 RI/dag (n = 155) og Aitgrys 500 RI/dag (n = 160).

Alle pasienter fikk en sublingval dose én gang daglig i ca. 4 måneder før pollensesongen startet, og fortsatte gjennom én pollensesong. Analyse av resultatene var basert på 569 evaluerbare pasienter (placebo, n = 148; Aitgrys 100 RI, n = 142; Aitgrys 300 RI, n = 136; Aitgrys 500 RI, n = 143).

Effekten ble fastslått ut fra total rhinokonjunktivittsymptomskår (RTSS) (se opplysninger nedenfor) gjennom denne ene pollensesongen.

Resultater fra denne studien viste sammenlignbar effekt av 500 RI og 300 RI, med sikkerhetsdata i favør av 300 RI, noe som medførte en anbefalt dose på 300 RI daglig.

Sammenligning av effekten i 300 RI-gruppen og placebogruppen (antall forsøkspersoner inkludert i ITT (Intent to Treat)-populasjonen var henholdsvis 136 og 148) viste følgende resultater:

Effektresultater i VO34.04-studien (gjennom én pollensesong)

Primært endepunkt

VO34.04-studien	Aitgrys 300 RI Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Placebo Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Absolutt justert forskjell Gjennomsnitt [KI 95 %]	Relativ gjennomsnittlig forskjell* %	p-verdi**
Rhinokonjunktivittsymptomskår ^A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09; -0,69]	27,3 %	0,0001

*Relativ gjennomsnittlig forskjell: Absolutt forskjell/ placebo

** p-verdi ANCOVA

^A Symptomskår: Gjennomsnittlig daglig total rhinokonjunktivittsymptomskår for hver pasient gjennom gresspollensesongen.

Rhinokonjunktivittsymptomer omfattet nysing, rennende nese, nesekløe, nesetetthet, rennende øyne og øyekløe (skår 0-18, hvor øvre verdi på 18 indikerer permanent svært alvorlig nivå av alle seks symptomer).

Sekundære endepunkter

VO34.04-studien	Aitgrys 300 RI Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Placebo Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Absolutt justert forskjell Gjennomsnitt [KI 95 %]	Relativ gjennomsnittlig forskjell* %	p-verdi**
Bruk av nødmedisin ^B	19,7 % (24,8) 10,6 %	27,9 % (29,3) 19,7 %	-	-	-
Livskvalitetsskår ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47; -0,04]	21,1 %	0,0199

*Relativ gjennomsnittlig forskjell: Absolutt forskjell/ placebo

** p-verdi ANCOVA

^B Bruk av nødmedisin: Prosentandel av dager per pasient med minst ett inntak av nødmedisin, p-verdi 0,0194 NS (Wilcoxon).

^C Livskvalitet ble vurdert i maksimal pollensesong med spørreskjema for livskvalitet ved rhinokonjunktivitt (RQLQ, Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) (skår 0-7, hvor en høyere skår viser dårligere livskvalitet).

Pasientens totalvurdering av behandlingens effekt: 119/136 pasienter (88 %) i Aitgrys 300 RI-gruppen og 108/148 pasienter (73 %) i placebogruppen registrerte lett til moderat eller god til utmerket bedring i forhold til slik de husket forrige pollensesong.

ANCOVA-resultatene for hver av de seks individuelle gjennomsnittlige symptomskårene som varierte fra 0 til 3 viste en forskjell i favør av 300 RI-tabletten sammenlignet med placebo for nysing (-0,19), rennende nese (-0,23), nesekløe (-0,23), nesetetthet (-0,28), øyekløe (-0,24) og rennende øyne (-0,21).

Andelen av pasienter som ikke brukte nødmedisin var 35,3 % i 300 RI-gruppen og 27,0 % i placebogruppen (NS).

Post-hoc-endepunkter (foretatt etter avblinding):

VO34.04-studien	Aitgrys 300 RI Gjennomsnitt	Placebo Gjennomsnitt (SD)	Absolutt justert forskjell Gjennomsnitt	Relativ gjennomsnittlig forskjell*	p-verdi
-----------------	-----------------------------	---------------------------	---	------------------------------------	---------

	(SD) <i>Median</i>	<i>Median</i>	[KI 95 %]	%	
Gjennomsnittlig justert symptomskår ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66; -1,02]	29,1 %	< 0,0001**
Gjennomsnittlig nødmedisinskår ^E	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29; -0,05]	35,0 %	0,0047**
PSCD ₂₋₀ ^F	43,5 % (33,8) 38,6	28,7 % (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD ^G	25,3 % (30,2) 10,9	14,9 % (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

*Relativ gjennomsnittlig forskjell: Absolutt forskjell/ placebo

** p-verdi ANCOVA/*** p-verdi Wilcoxon

^D Gjennomsnittlig justert symptomskår (AASS): Gjennomsnittlig symptomskår justert for bruk av nødmedisin (for hver pasient, ved bruk av daglig symptomskår og daglig bruk av nødmedisin).

^E Gjennomsnittlig nødmedisinskår: Gjennomsnittlig daglig nødmedisinskår for hver pasient gjennom gresspollensesongen. Legemiddelbruk ble angitt som følger: ingen nødmedisin = 0, antihistaminer (orale og/eller okulære) = 1, nasale kortikosteroider = 2 og orale kortikosteroider = 3.

^F Prosentandel av dager med symptomkontroll (PSCD₂₋₀): Prosentandel av dager med en symptomskår som ikke er høyere enn 2 og uten nødmedisin.

^G Prosentandel av dager uten symptomer og nødmedisin (PSFD): Prosentandel av dager uten symptomer og uten inntak av nødmedisin.

Sekstien pasienter (45 %) i 300 RI-gruppen hadde hatt mer enn 50 % av dager med symptomkontroll (med en symptomskår som ikke var høyere enn 2 og uten nødmedisin) gjennom gresspollensesongen, mot 40 pasienter (27 %) i placebogruppen.

Pediatrisk populasjon

Studie VO52.06

En europeisk, multisenter, multinasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (VO52.06-studien) ble gjennomført. Studien inkluderte 278 pasienter i alderen 5 til 17 år med sesongbetenget allergisk rhinitt og/eller rhinokonjunktivitt forårsaket av gresspollen, bekreftet ved hudtest og en positiv titer av IgE spesifikt mot gresspollen.

Pasienter ble randomisert til 2 grupper: placebo (n = 139) eller Aitgrys 300 RI/dag (n = 139). Alle pasienter fikk en sublingval dose én gang daglig i ca. 4 måneder før pollensesongen startet, og fortsatte gjennom én pollensesong. Et doseøkningsskjema ble fulgt de første 3 dagene i behandlingsfasen, hvor dosen ble økt med 100 RI per dag fra en startdose på 100 RI opp til en daglig dose på 300 RI. Analyse av resultatene var basert på 266 evaluerbare pasienter (placebo, n = 135 og Aitgrys 300 RI, n = 131). Effekten ble fastslått ut fra total rhinokonjunktivitt symptomskår (RTSS) (se opplysninger nedenfor) gjennom denne ene pollensesongen.

Sammenligning av effekten i 300 RI-gruppen og placebogruppen (antall forsøkspersoner inkludert i ITT (Intent to Treat)-populasjonen var henholdsvis 131 og 135) viste følgende resultater:

Effektresultater i VO52.06-studien (gjennom én pollensesong):

Primært endepunkt

VO52.06-studien	Aitgrys 300 RI Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Placebo Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Absolutt justert forskjell Gjennomsnitt [KI 95 %]	Relativ gjennomsnittlig forskjell* %	p-verdi**
Rhinokonjunktivitt-symptomskår ^A	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80; -0,46]	28,0 %	0,001

*Relativ gjennomsnittlig forskjell: Absolutt forskjell/ placebo

** p-verdi ANCOVA

^A Symptomskår: Gjennomsnittlig daglig total rhinokonjunktivittsymptomskår for hver pasient gjennom gresspollensesongen. Rhinokonjunktivittsymptomer omfattet nysing, rennende nese, nesekløe, nesetetthet, rennende øyne og øyekløe (skår 0-18, hvor øvre verdi på 18 indikerer permanent svært alvorlig nivå av alle seks symptomer).

Sekundære endepunkter

VO52.06-studien	Aitgrys 300 RI Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Placebo Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Absolutt justert forskjell Gjennomsnitt [KI 95 %]	Relativ gjennomsnittlig forskjell* %	p-verdi**
Gjennomsnittlig nødmedisinskår ^B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34; -0,06]	24,1 %	0,0064
Bruk av nødmedisin ^C	35,4 % (33,2) 26,8 %	46,5 % (34,6) 49,0 %	-	-	-

*Relativ gjennomsnittlig forskjell: Absolutt forskjell/ placebo

**p-verdi ANCOVA

^B Gjennomsnittlig nødmedisinskår: Gjennomsnittlig daglig nødmedisinskår for hver pasient gjennom gresspollensesongen. Legemiddelbruk ble angitt som følger: ingen nødmedisin = 0, antihistaminer (orale og/eller okulære) = 1, nasale kortikosteroider = 2 og orale kortikosteroider = 3.

^C Bruk av nødmedisin: Prosentandel av dager per pasient med minst ett inntak av nødmedisin, p-verdi 0,0146 NS (Wilcoxon).

Individuelle symptomskårer: ANCOVA-resultatene for hver av de seks individuelle gjennomsnittlige symptomskårer som varierte fra 0 til 3 viste en forskjell i favør av 300 RI-tabletten sammenlignet med placebo for rennende nese (-0,16), nesetetthet (-0,26), øyekløe (-0,33) og rennende øyne (-0,21).

Andelen av pasienter som ikke brukte nødmedisin var 18,3 % i 300 RI-gruppen og 14,8 % i placebogruppen (NS).

Post-hoc-endeponter (foretatt etter avblinding):

VO52.06-studien	Aitgrys 300 RI Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Placebo Gjennomsnitt (SD) <i>Median</i>	Absolutt justert forskjell Gjennomsnitt [KI 95 %]	Relativ gjennomsnittlig forskjell* %	p-verdi
Gjennomsnittlig justert symptomskår ^D	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51; -0,78]	29,8 %	0,0002**
PSCD ₂₋₀ ^E	33,8 % (30,0) 30,0	23,7 % (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD ^F	19,2 % (24,9) 5,2	10,5 % (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

*Relativ gjennomsnittlig forskjell: Absolutt forskjell/ placebo

** p-verdi ANCOVA/*** p-verdi Wilcoxon

^D Gjennomsnittlig justert symptomskår (AASS): Gjennomsnittlig symptomskår justert for bruk av nødmedisin (for hver pasient, ved bruk av daglig symptomskår og daglig bruk av nødmedisin).

^E Prosentandel av dager med symptomkontroll (PSCD₂₋₀): Prosentandel av dager med en symptomskår som ikke er høyere enn 2 og uten nødmedisin.

^F Prosentandel av dager uten symptomer og nødmedisin (PSFD): Prosentandel av dager uten symptomer og uten inntak av nødmedisin.

Førtifire pasienter (34 %) i 300 RI-gruppen hadde hatt mer enn 50 % av dager med symptomkontroll (med en symptomskår som ikke var høyere enn 2 og uten nødmedisin) gjennom gresspollensesongen, mot 26 pasienter (19 %) i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De fleste allergenene i Aitgrys er en blanding av proteiner og glykoproteiner. Det er ingen direkte biotilgjengelighet av intakte allergener i blodet. Derfor er det ikke utført noen farmakokinetikkstudier hos dyr eller mennesker for å undersøke den farmakokinetiske profilen til Aitgrys.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av enkeltdosetoksitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksitet, lokal toleranse eller embryoføtal utvikling.

I en toksisitetstudie hos juvenile rotter var daglig dosering i 10 uker med den høyeste dosen (300 ganger maksimal human terapeutisk dose) forbundet med signifikant forkortet APTT (aktivert partiell tromboplastintid) kun hos hannrotter, men det ble ikke påvist kliniske tegn eller histopatologiske funn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

- Cellulose, mikrokrySTALLinsk
- Krysskarmellosenatrium
- Laktosemonohydrat
- Magnesiumstearat
- Mannitol (E 421)
- Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 RI og 300 RI

Én liten blisterpakning med 3 sublingvaltabletter på 100 RI og én blisterpakning med 28 sublingvaltabletter på 300 RI.

Hver blister (alu/alu) består av en film (polyamid/aluminium/polyvinylklorid) på den ene siden og en varmemorseglet folie (aluminium) dekket med lakk (vinyl) på den andre siden. Blistercellene er nummerert.

Pakningsstørrelse: 31 sublingvaltabletter.

300 RI

Én blisterpakning med 30 sublingvaltabletter på 300 RI.

Blisterpakningen (alu/alu) består av en film (polyamid/aluminium/polyvinylklorid) på den ene siden og en varmemorseglet folie (aluminium) dekket med lakk (vinyl) på den andre siden.

Pakningsstørrelser: 30 og 90 sublingvaltabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STALLERGENES

6 rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Frankrike

Tlf. 0033 (0) 1 55 59 20 00

Faks 0033 (0) 155 59 21 68

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 & 300 RI: 22-14962

300 RI: 22-14963

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. januar 2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

26.03.2024