

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aitgrys 100 RI och 300 RI sublinguala resoribletter

Aitgrys 300 RI sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Allergenextrakt av gräspollen från: hundäxing (*Dactylis glomerata* L.), vårbrodd (*Anthoxanthum odoratum* L.), engelskt rajgräs (*Lolium perenne* L.), ängsgröe (*Poa pratensis* L.) och timotej (*Phleum pratense* L.)100 RI* eller 300 RI* per sublingual resoriblett.

* RI (reaktivitetsindex): Enheten RI har definierats för att mäta allergeniciteten hos ett allergenextrakt. Allergenextraktet innehåller 100 RI/ml när det, vid ett pricktest med hjälp av en Stallerpoint, uppstår en svullnad med en diameter på 7 mm hos 30 patienter som är känsliga för denna allergen (geometriskt medelvärde). Hudens reaktivitet hos dessa patienter bekräftas samtidigt genom ett positivt pricktest för antingen 9 % kodeinfosfat eller 10 mg/ml histamindihydroklorid. Stallergenes RI-enhet är inte jämförbar med enheter som andra allergentillverkare använder.

Hjälpämne med känd effekt:

En sublingual resoriblett på 100 RI innehåller 83,1 – 83,6 mg laktosmonohydrat.

En sublingual resoriblett på 300 RI innehåller 81,7 – 83,2 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett.

Resoribletterna på 100 RI är svagt spräckliga, vita till beige och präglade med ”100” på båda sidorna. Resoribletterna på 300 RI är svagt spräckliga, vita till beige och präglade med ”300” på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av allergisk rinit med eller utan konjunktivit orsakad av gräspollen hos vuxna, ungdomar och barn (över 5 års ålder) med kliniskt relevanta symtom som bekräftats av ett positivt hudtest och/eller en positiv titer av IgE specifikt för gräspollen från den homologa gruppen Pooideae-gräs¹.

¹Homolog grupp Pooideae (tempererat) gräs: *Phleum pratense* (timotej), *Anthoxanthum odoratum* (vårbrodd), *Avena sativa* (havre), *Dactylis glomerata* (hundäxing), *Festuca* spp. (ängssvingel), *Holcus lanatus* (luddtåtel), *Hordeum vulgare* (korn), *Lolium perenne* (engelskt rajgräs), *Poa pratensis* (ängsgröe), *Secale cereale* (råg), *Triticum aestivum* (vete).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Aitgrys ska endast förskrivas och sättas in av läkare med lämplig utbildning och erfarenhet av att behandla allergisjukdomar. Vid pediatrik behandling bör läkaren ha motsvarande utbildning samt erfarenhet av barn.

Den första resoribletten Aitgrys ska tas under medicinsk tillsyn och patienten ska övervakas i 30 minuter.

Dosering

Behandlingen består av en startfas (inklusive en upptrappningsperiod på 3 dagar) och en underhållsfas.

Startbehandling

Dosen Aitgrys bör ökas över en tredagersperiod med syfte att uppnå underhållsdosen, enligt följande schema:

Dag 1	1 resoriblett på 100 RI
Dag 2	2 resoribletter på 100 RI vid samma tillfälle
Dag 3	1 resoriblett på 300 RI

Dosökningsperioden kan vid behov förlängas enligt läkares bedömning och beroende på patientens tillstånd.

Underhållsbehandling

Dosering för vuxna, ungdomar och barn är 300 RI dagligen.

Underhållsbehandlingen ska fortsätta med en Aitgrys 300 RI sublingual resoriblett dagligen tills pollensäsongen är över.

Behandlingen ska påbörjas ungefär 4 månader innan pollensäsongen förväntas börja och måste pågå tills pollensäsongen är slut.

Behandlingslängd

Internationella behandlingsriktlinjer hänvisar till en behandlingsperiod på minst 3 år för allergen immunterapi (AIT) för att uppnå långtidseffekt efter avslutad behandling.

Om ingen relevant förbättring av symtomen uppnås under den första pollensäsongen, finns det ingen indikation för att fortsätta med behandlingen.

Generellt sett ska behandlingen fortgå om den har avbrutits i mindre än 7 dagar. Om avbrottet har varat längre än 7 dagar rekommenderas det att fortsätta med behandlingen under medicinsk tillsyn.

Särskilda populationer

Klinisk erfarenhet av immunterapi med Aitgrys saknas hos patienter som är över 65 år.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Aitgrys hos barn under 5 år har inte fastställts.

Det finns inga tillgängliga data om behandling med Aitgrys hos barn för mer än en gräspollensäsong.

Doseringen är densamma för ungdomar och barn från 5 år och uppåt som för vuxna.

Administreringssätt

Resoribletten ska läggas under tungan och ligga kvar tills den lösts upp helt (minst 1 minut) innan den sväljs.

Det rekommenderas att ta resoribletterna dagtid, i tom munhåla. Mat och dryck ska därefter tidigast intas efter 5 minuter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår, okontrollerad eller instabil astma ($FEV_1 < 80\%$ av det prediktiva värdet) eller svår exacerbation av astman under de senaste 3 månaderna
- Patienter med aktiv eller dåligt kontrollerad autoimmun sjukdom, immundefekter, immunbrist, immunsuppression eller maligna neoplastiska sjukdomar med relevans för aktuell sjukdom
- Svåra orala inflammationer (exempelvis oral lichen planus, sår i munhålan eller oral mykos)
- Insättning av allergen immunterapi under graviditet är kontraindicerat (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga allergiska reaktioner

Liksom vid all allergen immunterapi kan det uppstå allvarliga allergiska reaktioner, inklusive allvarliga laryngofaryngeala reaktioner eller systemiska allergiska reaktioner (dvs. akut uppkommande sjukdomstillstånd som involverar hud, slemhinnor eller båda, påverkad andning, ihållande gastrointestinala symtom eller sänkt blodtryck och/eller relaterade symtom). Patienten ska informeras om relaterade tecken och symtom och uppmanas att omedelbart söka läkarvård och avbryta behandlingen om dessa skulle uppstå. Behandlingen ska endast återupptas på läkares inrådan.

Tidigare systemiska allergiska reaktioner mot allergen immunterapi

Innan behandling med Aitgrys inleds, ska den övervägas noggrant för patienter som tidigare haft systemiska allergiska reaktioner mot tidigare allergen immunterapi och åtgärder för att behandla möjliga reaktioner bör finnas tillgängliga.

Astma

Astma är en känd riskfaktor för svåra systemiska allergiska reaktioner. Astmatusen ska utvärderas noggrant innan behandlingsstart (se avsnitt 4.3).

Patienter med relaterad astma ska kontrolleras noggrant vid inledningen och under hela behandlingen med Aitgrys. Abrupt utsättning av astmaläkemedel efter påbörjad behandling med Aitgrys rekommenderas inte.

Patienter med samtidig astma ska informeras om behovet av att omedelbart söka läkarvård om deras astma plötsligt försämras.

Hos patienter med astma som upplever en akut luftvägsinfektion ska insättning av behandling med Aitgrys skjutas upp tills infektionen har läkt.

Kardiovaskulära sjukdomar

Patienter med kardiovaskulär sjukdom kan ha en ökad risk vid systemiska allergiska reaktioner. Detta ska beaktas innan behandling med Aitgrys inleds.

Betablockerare

Patienter som tar betablockerare svarar inte alltid på den normaldos av adrenalin som används vid behandling av allvarliga systemiska reaktioner, t.ex. anafylaktisk reaktion. I synnerhet motverkar betablockerare adrenalinets hjärtstimulerande och luftrörsvidgande effekt.

MAO-hämmare, tricykliska antidepressiva och COMT-hämmare

Allergen immunterapi hos patienter som samtidigt behandlas med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), tricykliska antidepressiva läkemedel eller katekol-O-metyltransferashämmare (COMT-hämmare) ska noga övervägas, eftersom dessa behandlingar kan förstärka effekten av adrenalin.

Lindriga till måttliga lokala allergiska reaktioner

Behandlingen består i att utsätta patienten för allergener som patienten är allergisk mot. Därför kan lindriga eller måttliga, lokala allergiska reaktioner förväntas kring mun och svalg (t.ex. klåda i mun,

halsirritation, klåda i öron). Om patienten får kraftiga reaktioner vid appliceringsstället kan symtomatisk behandling (t.ex. antihistaminer) övervägas.

Orala lesioner

Vid oral kirurgi, t.ex. tandutdragning, ska insättningen av Aitgrys skjutas upp och pågående behandling tillfälligt avbrytas tills munhålan har läkts helt.

Eosinofil esofagit

Fall av eosinofil esofagit har rapporterats i samband med behandling med Aitgrys. Om patienten under behandlingen med Aitgrys får svåra eller ihållande gastroesofagala symtom, såsom dysfagi eller bröstsmärta, ska behandlingen med Aitgrys avbrytas och patienten ska undersökas av läkare. Behandlingen ska endast återupptas på läkares inrådan.

Autoimmuna sjukdomar i remission

Aitgrys ska förskrivas med försiktighet till patienter med autoimmuna sjukdomar i remission.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner rapporterades under kliniska prövningar med Aitgrys där patienterna kunde ta läkemedel för att behandla allergiska symtom (antihistaminer, steroider).

Det finns inga tillgängliga data om möjliga risker vid samtidig immunterapi med andra allergen under behandlingen med Aitgrys.

Samtidig behandling med symtomlindrande antiallergiska läkemedel eller anti-IgE-läkemedel såsom omalizumab kan öka patientens toleranströskel vid immunterapi. Detta bör beaktas vid utsättning av sådana läkemedel.

Klinisk erfarenhet av behandling med Aitgrys vid samtidig vaccination saknas. Vaccination kan, efter en medicinsk utvärdering av patientens allmänna tillstånd, ges utan att avbryta behandlingen med Aitgrys.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data från användningen av Aitgrys hos gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Behandling med Aitgrys ska inte inledas under graviditet (se avsnitt 4.3) på grund av eventuell risk för allvarliga systemiska allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner). Om graviditet inträffar under behandlingen kan Aitgrys fortsätta användas om nödvändigt, men under noggrann tillsyn.

Amning

Det är okänt om allergenextraktet av 5 gräspollen utsöndras i mjölk.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika inledning av immunterapi med allergen under amning.

Eftersom systemisk exponering av den ammande kvinnan för de aktiva substanserna i Aitgrys är försumbar, kan man emellertid överväga användning av Aitgrys under amning med tanke på nyttan av behandlingen för kvinnan och nyttan av amningen för barnet.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata för människa.

Inga djurstudier av fertilitet har utförts med Aitgrys aktiva substanser. Däremot har histopatologiska undersökningar av manliga och kvinnliga reproduktionsorgan inte visat några negativa fynd i toxicitetsstudier med upprepade doser med allergenextrakt av 5 gräspollen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aitgrys har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Under behandling med Aitgrys exponeras patienterna för allergen som kan orsaka reaktioner vid appliceringsstället och/eller systemiska allergiska symtom.

Reaktioner vid appliceringsstället (t.ex. oral klåda och halsirritation) kan därför förväntas under behandlingsperioden.

Om en patient får en reaktion vid appliceringsstället kan symtomatisk behandling (t.ex. med antihistaminer) övervägas.

Biverkningstabell

Under de kliniska prövningarna behandlades totalt 1 038 vuxna och 154 pediatrika patienter med gräspollenassocierad allergisk rinokonjunktivit med Aitgrys 300 RI en gång dagligen i placebokontrollerade kliniska prövningar. Biverkningarna som rapporterades hos dessa patienter sammanfattas i tabellen nedan.

Majoriteten av biverkningarna som ledde till tidigt utträde från studien gällde de som hade reaktioner vid appliceringsstället. Dessa hade lindrig till måttlig svårighetsgrad och var icke-allvarliga.

En sammanfattning ges i biverkningstabellen enligt organsystem, frekvens [mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)].

Biverkningarna presenteras inom varje frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningar rapporterade under övervakning efter godkännande för försäljning presenteras i tabellen nedan med ”ingen känd frekvens”.

Organsystem / Frekvens / Biverkningar mot läkemedel		
Infektioner och infestationer	Vanliga	Nasofaryngit, rinit
	Mindre vanliga	Oral herpes, otit
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Lymfadenopati
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet, oralt allergisyndrom
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Depression
Centrala och perifera nervsystemet		

	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, dysgeusi, somnolens
	Sällsynta	Ångest
Ögon	Vanliga	Konjunktivit, ögonklåda, ökat tårflöde
	Mindre vanliga	Ögonödem, okulär hyperemi, torra ögon
Öron och balansorgan	Vanliga	Öronklåda
	Mindre vanliga	Obehag i örat
Blodkärl	Sällsynta	Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Halsirritation
	Vanliga	Faryngealt ödem, astma, dyspné, hosta, dysfoni, allergisk rinit, (nästäppa, nysningar, rinorré, obehag i näsan), täppta bihålor
	Mindre vanliga	Laryngalt ödem, väsande andning, trånghet i halsen, faryngeal hypestesi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Klåda i mun
	Vanliga	Ödem i munnen, tungödem, läppödem, orofaryngeal blåsbildning, stomatit, diarré, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, dysfagi, illamående, glossodyn, oral hypestesi, oral parestesi, orofaryngeal smärta, orofaryngealt obehag, oralt obehag, tungklåda, läppklåda, muntorrhet, torrhet i halsen
	Mindre vanliga	Palatalt ödem, gastrit, gastroesofageal refluxsjukdom, munsår, smärta i esofagus, oral smärta, keilit, rapning, gingivit, glossit, odysofagi, oral sjukdom, förstorad spottkörtel, kraftig salivavsöndring, sjukdom i tungan
	Ingen känd frekvens	Eosinofil esofagit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Nässelutslag, atopisk dermatit, klåda
	Mindre vanliga	Angioödem, hudutslag, akne
	Sällsynta	Ansiktsödem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Obehag i bröstet
	Mindre vanliga	Klumpkänsla i halsen, asteni, influensaliknande sjukdom
Undersökningar	Sällsynta	Förhöjt eosinofilantal
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Hudavskrapning

Jämfört med biverkningarna som rapporterades under den första behandlingsperioden, rapporterades färre typer och lägre frekvenser av biverkningar under den andra och den tredje behandlingsperioden av vuxna som behandlades med Aitgrys i en klinisk studie under tre på varandra följande gräspollensäsonger.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Under behandling med Aitgrys exponeras patienterna för allergen som kan orsaka reaktioner vid appliceringsstället och/eller systemiska allergiska symtom.

Reaktioner vid appliceringsstället (t.ex. oral klåda och halsirritation) kan därför förväntas under behandlingsperioden. Om en patient får en reaktion vid appliceringsstället kan symtomatisk behandling (t.ex. med antihistaminer) övervägas.

Liksom vid all allergen immunterapi kan det uppstå allergiska reaktioner inklusive allvarliga laryngofaryngeala reaktioner eller anafylaktiska reaktioner (dvs. akut uppkommande sjukdomstillstånd som involverar hud, slemhinnor eller bådadera, påverkad andning, ihållande gastrointestinala symtom eller sänkt blodtryck och/eller relaterade symtom). Patienten ska informeras om relaterade tecken och symtom och uppmanas att omedelbart söka läkarvård och avbryta behandlingen om dessa skulle uppstå. Behandlingen ska endast återupptas på läkares inrådan.

Pediatrisk population

Totalt sett var säkerhetsprofilen hos den pediatrika populationen liknande den hos vuxna. Följande biverkningar som listas i sammanfattningstabellen rapporterades med en högre förekomst i den pediatrika populationen än hos vuxna: hosta, nasofaryngit, ödem i munnen (mycket vanliga), oralt allergisyndrom, keilit, glossit, klumpkänsla i halsen, obehag i örat (vanliga).

Förutom sammanfattningstabellen rapporterades följande biverkningar hos barn och ungdomar som fick Aitgrys: tonsillit, bronkit (vanliga), bröstsmärta (mindre vanliga).

Efter godkännande för försäljning

Följande biverkningar har rapporterats under övervakning efter godkännande för försäljning hos vuxna, ungdomar och barn: exacerbation av astma, systemisk allergisk reaktion, eosinofil esofagit. Frekvensen av dessa biverkningar vid behandling med Aitgrys är inte känd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Om doser som överstiger den rekommenderade dagliga dosen tas ökar risken för oönskade effekter, inklusive systemiska biverkningar eller allvarliga lokala biverkningsreaktioner. Vid förekomst av allvarliga symtom, t.ex. angioödem, sväljningssvårigheter, andningssvårigheter, röstförändringar, eller känsla av trängsel i halsen, måste läkare omedelbart kontaktas.

Vid överdosering ska biverkningarna behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allergenextrakt, gräspollen, ATC-kod: V01AA02

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Aitgrys används för att behandla patienter med specifika IgE-medierade allergisymtom på allergisk rinit med eller utan konjunktivit och som orsakas av gräspollen.

Den farmakodynamiska effekten riktar sig mot immunsystemet. Målet är att inducera ett immunsvär mot det allergen som patienten har behandlats med. En fullständig och exakt verkningsmekanism för den specifika immunterapins kliniska effekt är inte helt klarlagd eller dokumenterad. Behandling med Aitgrys har visats inducera ett systemiskt kompetitivt antikroppssvar mot gräs och inducerar en ökning av specifikt IgG. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

Studie VO34.04

En europeisk, multinationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie utfördes. Studien inkluderade 628 vuxna med säsongsbunden gräspollenutlöst allergisk rinit och/eller rinokonjunktivit som bekräftats av hudtest och/eller en positiv titer av gräspollensspecifikt IgE.

Patienterna randomiserades till 4 grupper: placebo (n = 156), Aitgrys 100 RI/dag (n = 157), Aitgrys 300 RI/dag (n = 155) och Aitgrys 500 RI/dag (n = 160).

Varje patient fick en sublingual dos en gång om dagen i 4 månader före pollensäsongens start och under en hel pollensäsong. Analysen av resultaten baserades på 569 utvärderbara patienter (placebo, n = 148; Aitgrys 100 RI, n = 142; Aitgrys 300 RI, n = 136; Aitgrys 500 RI, n = 143). Effekten fastställdes enligt total symtampoäng för rinokonjunktivit (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS) (se detaljerad information nedan) under denna enstaka pollensäsong.

Studiens resultat påvisade en jämförbar effekt av 500 och 300 RI, med säkerhetsdata till fördel för 300 RI, vilket gav en rekommenderad dos på 300 RI per dag.

Effekten i 300 RI-gruppen jämfört med placebogruppen (antalet deltagare i populationen Intent to Treat (ITT) var 136 respektive 148) visade följande resultat:

Effektresultaten i studie VO34.04 (under en pollensäsong)

Primärt effektmått

Studie VO34.04	Aitgrys 300 RI, medelvärde (SD) <i>Median</i>	Placebo, medelvärde (SD) <i>Median</i>	Absolut justerad skillnad, medelvärde [KI 95 %]	Relativ medelskillnad* %	p- värde**
Symtampoäng för rinokonjunktivit A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09 ; -0,69]	27,3 %	0,0001

*Relativ medelskillnad: Absolut skillnad/placebo

** p-värde ANCOVA

^A Symtompoäng: Genomsnittlig daglig total symtompoäng för rinokonjunktivit för varje patient under gräspollensäsongen. Symtomen på rinokonjunktivit inkluderade nysningar, rinnsnuva, klåda i näsa, nästäppa, rinnande ögon och klåda i ögon: (poängskala på 0–18, där det högsta värdet på 18 anger en permanent och mycket allvarlig nivå för alla sex symtom).

Sekundära effektmått

Studie VO34.04	Aitgrys 300 RI, medelvärde (SD) <i>Median</i>	Placebo, medelvärde (SD) <i>Median</i>	Absolut justerad skillnad, medelvärde [KI ₉₅ %]	Relativ medelskillnad* %	p-värde**
Användning av tilläggsmedicinering ^B	19,7 % (24,8) 10,6 %	27,9 % (29,3) 19,7 %	-	-	-
Livskvalitetspoäng ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47 ; -0,04]	21,1 %	0,0199

*Relativ medelskillnad: Absolut skillnad/placebo

** p-värde ANCOVA

^B Användning av tilläggsmedicinering: Procentandel dagar per patient med minst ett intag av tilläggsmedicinering, p-värde 0,0194 NS (Wilcoxon).

^C Livskvaliteten uppskattades i pollensäsongens topp med hjälp av ett frågeformulär om livskvalitet vid rinokonjunktivit (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ) (poängskala på 0–7, där en högre poäng anger en sämre livskvalitet).

Patientens globala bedömning av behandlingens effekt: 119/136 patienter (88 %) i Aitgrys 300 RI-gruppen och 108/148 patienter (73 %) i placebogruppen upplevde en svag till måttlig eller god till utmärkt förändring i jämförelse med hur de mindes föregående pollensäsong.

ANCOVA-resultaten för var och en av de sex individuella genomsnittliga symtompoängen på mellan 0 och 3 demonstrerade en skillnad till fördel för resoribletten på 300 RI jämfört med placebo för nysningar (-0,19), rinnsnuva (-0,23), klåda i näsa (-0,23), nästäppa (-0,28), klåda i ögon (-0,24) och rinnande ögon (-0,21).

Andelen patienter som inte använde tilläggsmedicinering var 35,3 % i 300 RI-gruppen och 27,0 % i placebogruppen (NS).

Post-hoc-effektmått (utförda efter avblindningen):

Studie VO34.04	Aitgrys 300 RI, medelvärde (SD) <i>Median</i>	Placebo, medelvärde (SD) <i>Median</i>	Absolut justerad skillnad, medelvärde [KI ₉₅ %]	Relativ medelskillnad* %	p-värde**
Genomsnittlig justerad symtompoäng ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66 ; -1,02]	29,1 %	<0,0001**
Genomsnittlig poäng för tilläggsmedicinering ^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 medelskillnad: Absolut skillnad/placebo

** p-värde ANCOVA/*** p-värde Wilcoxon

^D Genomsnittlig justerad symtompoäng (Average Adjusted Symptom Score, AASS): Genomsnittliga symtompoäng justerade för tilläggsmedicinering (för varje patient, med användning av dagliga symtompoäng och daglig användning av tilläggsmedicinering).

^E Genomsnittlig poäng för tilläggsmedicinering: Genomsnittlig daglig poäng för tilläggsmedicinering för varje patient under gräspollensäsongen. De använda läkemedlen poängsattes enligt följande: ingen tilläggsmedicinering = 0, antihistaminer (orala och/eller okulära) = 1, nasala kortikosteroider = 2 och orala kortikosteroider = 3.

^F Procentandel symptomkontrollerade dagar (PSCD₂₋₀): Andel dagar med en symtompöäng på högst 2 och utan tilläggsmedicinering.

^G Proportion symptom- och tilläggsmedicineringsfria dagar (PSFD): Procentandel dagar utan symptom och utan intag av tilläggsmedicinering.

Sextioen patienter (45 %) i 300 RI-gruppen hade mer än 50 % symptomkontrollerade dagar (med en symtompöäng på högst 2 och utan undsättningsläkemedel) under gräspollensäsongen jämfört med 40 patienter (27 %) i placebogruppen.

Pediatrisk population

Studien VO52.06

En europeisk, multinationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (studie VO52.06) utfördes. Studien inkluderade 278 patienter i åldern 5 till 17 år som led av säsongsbunden gräspollenutlöst allergisk rinit och/eller rinokonjunktivit som bekräftats av hudtest och en positiv titer av gräspollensspecifikt IgE.

Patienterna randomiserades till 2 grupper: placebo (n = 139) eller Aitgrys 300 RI/dag (n = 139). Varje patient fick en sublingual dos en gång om dagen i 4 månader före pollensäsongens start och under en hel pollensäsong. Ett doseringsschema med stegvisa ökningar följdes under de första 3 dagarna av behandlingsfasen, där doserna ökades med 100 RI per dag från startdosen på 100 RI upp till den dagliga dosen på 300 RI. Analysen av resultaten baserades på 266 utvärderbara patienter (placebo, n = 135 och Aitgrys 300 RI, n = 131). Effekten fastställdes enligt total symtompöäng för rinokonjunktivit (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS) (se detaljerad information nedan) under denna enstaka pollensäsong.

Effektanalysen i 300 RI-gruppen jämfört med placebogruppen (antalet deltagare i populationen Intent to Treat (ITT) var 131 respektive 135) gav följande resultat:

Studie VO52.06: effektresultat (under en pollensäsong):

Primärt effektmått

Studie VO52.06	Aitgrys 300 RI, medelvärde (SD) <i>Median</i>	Placebo, medelvärde (SD) <i>Median</i>	Absolut justerad skillnad, medelvärde [KI ₉₅ %]	Relativ medelskillnad* %	p-värde**
Symtompöäng för rinokonjunktivit ^A	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80 ; -0,46]	28,0 %	0,001

*Relativ medelskillnad: Absolut skillnad/placebo

** p-värde ANCOVA

^A Symtompöäng: Genomsnittligt dagligt symtompöäng för rinokonjunktivit för varje patient under gräspollensäsongen. Symtomen på rinokonjunktivit inkluderade nysningar, rinnsnuva, klåda i näsa, nästäppa, rinnande ögon och klåda i ögon: (poängskala på 0–18, där det högsta värdet på 18 anger en permanent och mycket hög svårighetsgrad för alla 6 symtom).

Sekundära effektmått

Studie VO52.06	Aitgrys 300 RI, medelvärde (SD)	Placebo, Medelvärde (SD)	Absolut justerad skillnad,	Relativ medelskillnad* %	p-värde**
----------------	---------------------------------	--------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------

	<i>Median</i>	<i>Median</i>	Medelvärde [KI 95 %]		
Genomsnittlig poäng för tilläggsmedicinering ^B	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34; -0,06]	24,1 %	0,0064
Användning av tilläggsmedicinering ^C	35,4 % (33,2) 26,8 %	46,5 % (34,6) 49,0 %	-	-	-

*Relativ medelskillnad: Absolut skillnad/placebo

**p-värde ANCOVA

^B Genomsnittlig poäng för tilläggsmedicinering: Genomsnittlig daglig poäng för tilläggsmedicinering för varje patient under gräspollensäsongen. De använda läkemedlen poängsattes enligt följande: ingen tilläggsmedicinering = 0, antihistaminer (oral och/eller okulära) = 1, nasala kortikosteroider = 2 och orala kortikosteroider = 3.

^C Användning av tilläggsmedicinering: Procentandel dagar per patient med minst ett intag av tilläggsmedicinering, p-värde 0,0146 NS (Wilcoxon).

Individuella symtompöäng: ANCOVA-resultaten för var och en av de sex individuella genomsnittliga symtompöängen på mellan 0 och 3 demonstrerade en skillnad till fördel för resoribletten på 300 RI jämfört med placebo mot rinnsnuva (-0,16), nästäppa (-0,26), klåda i ögon (-0,33) och rinnande ögon (-0,21).

Andelen patienter som inte använde tilläggsmedicinering var 18,3 % i 300 RI-gruppen och 14,8 % i placebogruppen (NS).

Post-hoc-effektmått (utförda efter avblindningen):

Studie VO52.06	Aitgrys 300 RI, medelvärde (SD)	Placebo, medelvärde (SD)	Absolut justerad skillnad, medelvärde [KI 95%]	Relativ medelskillnad*	p-värde
	<i>Median</i>	<i>Median</i>		%	
Genomsnittlig justerad symtompöäng ^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 medelskillnad: Absolut skillnad/placebo

** p-värde ANCOVA/*** p-värde Wilcoxon

^D Genomsnittlig justerad symtompöäng (Average Adjusted Symptom Score, AASS): Genomsnittliga symtompöäng justerade för användning av tilläggsmedicinering (för varje patient, med användning av dagliga symtompöäng och daglig användning av tilläggsmedicinering).

^E Procentandel symptomkontrollerade dagar (PSCD₂₋₀): Andel dagar med en symtompöäng på högst 2 och utan tilläggsmedicinering.

^F Proportion symptom- och tilläggsmedicineringsfria dagar (PSFD): Procentandel dagar utan symptom och utan intag av tilläggsmedicinering.

Fyrtiofyra patienter (34 %) i 300 RI-gruppen hade mer än 50 % symptomkontrollerade dagar (med en symtompöäng på högst 2 och utan tilläggsmedicinering) under gräspollensäsongen, jämfört med 26 patienter (19 %) i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Majoriteten av allergenerna i Aitgrys är en blandning av proteiner och glykoproteiner. Det finns ingen direkt biotillgänglighet av intakta allergener i blodet. Därför har det inte utförts några farmakokinetikstudier hos djur eller människa för att undersöka den farmakokinetiska profilen och metabolismen för Aitgrys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte på någon särskild risk för människa baserat på konventionella studier av enkeldostotoxicitet, toxicitet vid upprepad dos, gentoxicitet, lokal tolerans och embryofetal utveckling. I en toxicitetsstudie i juvenila råttor visades dagliga doser i 10 veckor med den högsta dosen (300 gånger den maximala terapeutiska dosen för människa) vara associerat med signifikant förkortad APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) hos enbart hanar, men det saknades både kliniska tecken och histopatologiska fynd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Mikrokristallin cellulosa
- Kroskarmellosnatrium
- Laktosmonohydrat
- Magnesiumstearat
- Mannitol (E421)
- Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 RI och 300 RI

Ett litet blister med 3 sublinguala resoribletter på 100 RI och ett blister med 28 sublinguala resoribletter på 300 RI.

Varje blister (alu/alu) består av en film (polyamid/aluminium/polyvinylklorid) på den ena sidan och värmeförseglad folie (aluminium) som belagts med ett lack (vinyl) på den andra sidan. Blistercellerna är numrerade.

Förpackningsstorlek: 31 sublinguala resoribletter.

300 RI

Ett blister med 30 sublinguala resoribletter på 300 RI.

Blistret (alu/alu) består av en film (polyamid/aluminium/polyvinylklorid) på den ena sidan och värmeförseglad folie (aluminium) som belagts med ett lack (vinyl) på den andra sidan.

Förpackningsstorlek: 30 och 90 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
Frankrike
Tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00
Fax 0033 (0) 1 55 59 21 68

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 RI och 300 RI: 63796
300 RI: 63797

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-01-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-27