

 18. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Aitgrys, sublinguale resoribletter 300 RI**

**0. D.SP.NR.**

33142

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aitgrys

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Allergenekstrakt af græspollen fra: Almindelig hundegræs (*Dactylis glomerata* L.), Vellugtende gulaks (*Anthoxanthum odoratum* L.), Almindelig rajgræs (*Lolium perenne* L.), Engrapgræs (*Poa pratensis* L.) og Engrottehale (*Phleum pratense* L.) …………………....................... 300 RI\* pr. sublingual resoriblet.

\*RI (reaktivitetsindeks): RI-enheden er defineret med henblik på at måle allergeniciteten af et allergenekstrakt. Allergenekstraktet indeholder 100 RI/ml når det, ved en hudpriktest ved hjælp af en Stallerpoint fremkalder en hævelse med en diameter på 7 mm hos 30 patienter, der er blevet sensibiliseret over for dette allergen (geometrisk gennemsnitsværdi). Den kutane reaktivitet hos disse patienter påvises samtidig ved en positiv hudpriktest over for enten 9 % codeinphosphat eller 10 mg/ml histamindihydrochlorid. RI-enheden fra Stallergenes kan ikke sammenlignes med de enheder, der anvendes af andre allergenproducenter.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver sublinguale resoriblet på 300 RI indeholder 81,7-83,2 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

Resoribletterne på 300 RI er svagt hvid til beige-plettede og præget med “300” på begge sider.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af græspollenudløst allergisk rhinitis med eller uden konjunktivitis hos voksne, unge og børn (over 5 år) med klinisk relevante symptomer, som er bekræftet via en positiv hudpriktest og/eller specifik IgE-test over for en græspollen i den homologe Pooideae underfamilie1.

*1 Homolog Pooideae (tempereret) underfamilie: Phleum pratense (Engrottehale), Anthoxanthum odoratum (Vellugtende gulaks), Avena sativa (Almindelig havre), Dactylis glomerata (Almindelig hundegræs), Festuca spp. (Svingel), Holcus lanatus (Fløjlsgræs), Hordeum vulgare (Almindelig byg), Lolium perenne (Almindelig rajgræs), Poa pratensis (Engrapgræs), Secale cereale (Almindelig rug), Triticum aestivum (Almindelig hvede).*

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Aitgrys bør kun ordineres og initieres af læger med tilstrækkelig viden og erfaring inden for behandling af allergiske sygdomme. I tilfælde af pædiatrisk behandling bør lægen have den tilsvarende viden og erfaring med behandling af børn.

Den første Aitgrys-resoriblet bør indtages under opsyn af en læge, og patienten bør monitoreres i mindst 30 minutter.

Dosering

Behandlingen består af en indledende fase (inklusive en 3 dages dosiseskaleringsperiode) og en vedligeholdelsesfase.

*Indledende behandling*

Dosis af Aitgrys skal øges over en periode på tre dage for at nå vedligeholdelsesdosis som anført i følgende skema:

|  |  |
| --- | --- |
| Dag 1  | 1 resoriblet på 100 RI |
| Dag 2  | 2 resoribletter på hver 100 RI samtidigt  |
| Dag 3  | 1 resoriblet på 300 RI |

Dosiseskaleringsperioden kan forlænges i forhold til patientens tilstand, hvis det anses for nødvendigt af lægen.

*Vedligeholdelsesbehandling*

Dosis til voksne, unge og børn er 300 RI daglig.

Vedligeholdelsesbehandlingen bør fortsættes med 1 Aitgrys 300 RI sublingual resoriblet daglig, indtil pollensæsonen er slut.

Behandlingen bør indledes ca. 4 måneder før den forventede start af græspollensæsonen og fortsætte indtil pollensæsonen er slut.

*Behandlingsvarighed*

Internationale retningslinjer for behandling henviser til en behandlingsperiode på minimum 3 år for allergen-immunterapi for at opnå langsigtet virkning efter seponering af behandlingen.

Hvis der ikke observeres nogen relevant forbedring af symptomer i den første pollensæson, er der ingen indikation for at fortsætte behandlingen.

Generelt gælder det, at hvis behandlingen afbrydes i en periode på op til 7 dage, kan behandlingen genoptages af patienten. Hvis behandlingen afbrydes i mere end 7 dage, anbefales det, at behandlingen genoptages under opsyn af en læge.

*Særlige populationer*

Der foreligger ingen klinisk erfaring vedrørende immunterapi med Aitgrys hos voksne over 65 år.

*Pædiatrisk population*

Aitgryss sikkerhed og virkning hos børn under 5 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data vedrørende Aitgrys-behandling af børn i mere end en græspollensæson.

Dosis til unge og børn fra 5 år og opefter er den samme som til voksne.

Administration

Resoribletten skal placeres under tungen, indtil den er helt opløst (mindst 1 minut), hvorefter den synkes.

Det anbefales at tage resoribletten om dagen i en tom mund. Der bør ikke indtages mad eller drikke i de efterfølgende 5 minutter.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1;

- Alvorlig, ukontrolleret eller ustabil astma (FEV1 < 80 % af prædiktionsværdien) eller svær exacerbation af astma inden for de seneste 3 måneder;

- Patienter med aktiv eller dårligt kontrolleret autoimmun sygdom, immundefekter, immunsvækkelse, immunsuppression eller maligne neoplastiske sygdomme med aktuel sygdomsrelevans;

- Alvorlig oral inflammation (som f.eks. oral lichen planus, oral sårdannelse eller oral mykotisk infektion);

- Initiering af allergen-immunterapibehandling under graviditet er kontraindiceret (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Alvorlige allergiske reaktioner

Som det er tilfældet med enhver allergen-immunterapi, kan der forekomme alvorlige allergiske reaktioner, herunder alvorlige laryngopharyngeale forstyrrelser eller systemiske allergiske reaktioner (dvs. akut opstået sygdom med påvirkning af hud, slimhinder eller begge dele, påvirkning af luftveje, vedvarende gastrointestinale symptomer eller nedsat blodtryk og/eller relaterede symptomer).

Patienten bør gøres opmærksom på tegn og symptomer på alvorlige allergiske reaktioner. I tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner skal patienten afbryde behandlingen og øjeblikkeligt søge læge. Behandlingen bør kun genoptages efter lægens anvisninger.

Tidligere systemisk allergisk reaktion over for allergen-immunterapi

Initiering af Aitgrys hos patienter, som tidligere har haft en systemisk allergisk reaktion over for tidligere allergen-immunterapi, bør overvejes omhyggeligt, og der skal være foranstaltninger til rådighed til behandling af potentielle reaktioner.

Astma

Astma er en kendt risikofaktor ved alvorlige systemiske allergiske reaktioner. Astmastatus bør omhyggeligt vurderes før påbegyndelse af behandling (se pkt. 4.3).

Patienter med samtidig astma skal kontrolleres ved påbegyndelsen og under hele behandlingen med Aitgrys. Pludselig seponering af astmamedicin efter påbegyndelse af Aitgrys-behandling frarådes.

Patienter med samtidig astma skal informeres om, at de skal søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis deres astma pludseligt forværres.

Hos patienter med astma, der har en akut luftvejsinfektion, bør initiering af behandling med Aitgrys udsættes, indtil infektionen er overstået.

Kardiovaskulære sygdomme

Patienter med kardiovaskulær sygdom kan have øget risiko i tilfælde af systemiske allergiske reaktioner. Dette skal der tages højde for, før behandling med Aitgrys initieres.

Beta-adrenerge blokkere

Patienter, der anvender beta-adrenerge blokkere, responderer muligvis ikke på de normale doser adrenalin, der anvendes til at behandle alvorlige systemiske reaktioner, herunder anafylaksi. Beta-adrenerge blokkere kan især modvirke adrenalins kardiostimulerende og bronkodilaterende effekt.

MAO-hæmmere, tricykliske antidepressiva og COMT-hæmmere

Allergen-immunterapi hos patienter, der behandles med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere), tricykliske antidepressiva eller catechol-O-methyltransferase (COMT)-hæmmere, bør overvejes omhyggeligt, fordi disse behandlinger kan forstærke adrenalins virkning.

Milde til moderate lokale allergiske reaktioner

Behandlingen består i eksponering for allergener, som patienten er allergisk overfor. Derfor kan der forventes milde eller moderate lokale allergiske reaktioner i det orofaryngeale område (f.eks. oral pruritus, irritation i svælget, pruritus i øret). Hvis patienten oplever signifikante reaktioner på administrationsstedet, kan symptomatisk behandling (f.eks. brug af antihistaminer) overvejes.

Orale læsioner

I tilfælde af mundkirurgi, inkl. dental ekstraktion, bør initiering af Aitgrys udskydes, og igangværende behandling bør seponeres, indtil fuldstændig opheling af mundhulen.

Eosinofil øsofagitis

Der er rapporteret tilfælde af eosinofil øsofagitis i forbindelse med behandling med Aitgrys. Hvis der opstår alvorlige eller vedvarende gastroøsofageale symptomer, herunder dysfagi eller brystsmerter, bør behandling med Aitgrys afbrydes, og patienten bør undersøges af sin læge. Behandlingen bør kun genoptages efter lægens anvisninger.

Autoimmune sygdomme i remission

Aitgrys bør ordineres med forsigtighed til patienter med autoimmun sygdom i remission.

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. resoriblet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der blev ikke rapporteret om interaktioner i kliniske studier med Aitgrys, hvor patienter måtte tage lægemidler til behandling af allergiske symptomer (antihistaminer, steroider).

Der foreligger ingen data vedr. mulige risici ved samtidig immunterapi med andre allergener under behandling med Aitgrys.

Samtidig behandling med symptomatiske antiallergiske lægemidler eller anti-IgE lægemidler som f.eks. omalizumab kan øge patientens tolerancetærskel over for immunterapi. Dette skal der tages højde for ved seponering af sådanne lægemidler.

Klinisk erfaring i forbindelse med samtidig vaccination og behandling med Aitgrys mangler. Der kan gives vaccination uden at afbryde behandling med Aitgrys efter medicinsk evaluering af patientens almentilstand.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger utilstrækkelige kliniske data fra anvendelse af Aitgrys til gravide kvinder.

Dyrestudier tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Behandling med Aitgrys bør ikke påbegyndes under graviditet (se pkt. 4.3) på grund af en potentiel risiko for alvorlige systemiske allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner). Hvis der opstår graviditet under behandlingen, kan behandlingen med Aitgrys fortsætte, hvis det er nødvendigt men under tæt overvågning.

Amning

Det vides ikke, om allergenekstrakt af 5 græspollen udskilles i brystmælk.

For en sikkerheds skyld frarådes det at indlede allergen immunterapi i ammeperioden.

Eftersom den systemiske eksponering for de aktive stoffer i Aitgrys hos den ammende kvinde er ubetydelig lille, bør anvendelsen af Aitgrys i ammeperioden tages i betragtning, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til den terapeutiske fordel for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata hos mennesker.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med dyr med de aktive stoffer i Aitgrys. I et toksicitetsstudie med gentagen dosering med allergenekstrakt af 5 græspollen blev der ved en histopatologisk undersøgelse imidlertid ikke observeret påvirkning af reproduktionsorganerne hos hverken han- eller hundyr.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Aitgrys påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Under behandlingen med Aitgrys eksponeres patienterne for allergener, som kan medføre reaktioner på administrationsstedet og/eller systemiske allergiske reaktioner.

Derfor kan der i behandlingsperioden forventes reaktioner på administrationsstedet (f.eks. oral pruritus og irritation i svælget).

Hvis patienten oplever en reaktion på administrationsstedet, kan symptomatisk behandling (f.eks. med antihistaminer) overvejes.

Tabel over bivirkninger

I kliniske studier blev i alt 1.038 voksne og 154 pædiatriske patienter med græspollen-associeret allergisk rhinokonjunktivitis behandlet med Aitgrys 300 RI en gang daglig i placebokontrollerede kliniske studier. De bivirkninger, der blev rapporteret hos disse patienter, er sammenfattet i nedenstående tabel.

Størstedelen af de bivirkninger, der medførte at patienten trak sig fra studiet før tid, var reaktioner på administrationsstedet. Disse var af mild til moderat sværhedsgrad og var ikke alvorlige.

Tabel over bivirkninger efter organklassesystem og hyppighed [Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100, < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000, < 1/100), sjælden (≥1/10.000, <1/1.000)]. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med overvågning efter markedsføring, er anført i nedenstående tabel med hyppigheden ”ikke kendt”.

|  |
| --- |
| **Organklassesystem / Hyppighed / Bivirkninger** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
|  | Almindelig | Nasofaryngitis, rhinitis |
|  | Ikke almindelig | Oral herpes, otitis |
| **Blod og lymfesystem** |
|  | Ikke almindelig | Lympadenopati |
| **Immunsystemet** |
|  | Ikke almindeligIkke kendt | Overfølsomhed, oralt allergisyndromAnafylaktisk reaktion |
| **Psykiske forstyrrelser** |
|  | Ikke almindelig | Depression |
| **Nervesystemet** |
|  | Meget almindelig | Hovedpine |
|  | Ikke almindeligSjælden | Svimmelhed, dysgeusi, døsighedAngst |
| **Øjne** |
|  | Almindelig | Konjunktivitis, øjenpruritus, øget tåresekretion |
|  | Ikke almindelig | Øjenødem, okulær hyperæmi, tørre øjne |
| **Øre og labyrint** |
|  | Almindelig | Ørepruritus |
|  | Ikke almindelig | Ubehag i ørerne |
| **Vaskulære sygdomme** |
|  | Sjælden | Rødmen af huden |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
|  | Meget almindelig | Irritation i svælget |
|  | Almindelig | Ødem i svælg, astma, dyspnø, hoste, dysfoni, allergisk rhinitis (tilstopning af næsen, nysen, næseflåd, næseubehag), tilstopning af sinus |
|  | Ikke almindelig | Strubeødem, hvæsende vejrtrækning, snæverhed i svælget, hypoæstesi i svælget |
| **Mave-tarm-kanalen** |
|  | Meget almindelig | Oral pruritus |
|  | Almindelig | Mundødem, tungeødem, læbeødem, orofaryngeal blæredannelse, stomatitis, diarré, opkastning, abdominale smerter, dyspepsi, dysfagi, kvalme, glossodyni, oral hypoæstesi, oral paræstesi, orofaryngeale smerter, orofaryngealt ubehag, oralt ubehag, tungepruritus, læbepruritus, tør mund, tør hals |
|  | Ikke almindeligIkke kendt | Ganeødem, gastritis, gastroøsofageal refluks, mundsår, øsofageale smerter, orale smerter, cheilitis, opstød, gingivitis, glossitis, odynofagi, orale lidelser, forstørrede spytkirtler, øget spytsekretion, tungesygdommeEosinofil øsofagitis |
| **Hud og subkutane væv** |
|  | Almindelig | Urticaria, atopisk dermatitis, pruritus |
|  | Ikke almindeligSjælden | Angioødem, udslæt, akneAnsigtsødem |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
|  | Almindelig | Ubehag i brystet |
|  | Ikke almindelig | Følelse af en klump i halsen, asteni, influenza-lignende sygdom |
| **Undersøgelser** |  |  |
|  | Sjælden | Forhøjet eosinofiltal |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
|  | Ikke almindelig | Hudafskrabning |

Sammenlignet med bivirkningerne, der blev rapporteret i den første behandlingsperiode, blev der i den anden og tredje behandlingsperiode rapporteret færre bivirkningstyper og lavere hyppighed hos voksne, som i kliniske studier blev behandlet med Aitgrys i tre på hinanden følgende græspollensæsoner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Under behandlingen med Aitgrys eksponeres patienterne for allergener, som kan medføre reaktioner på administrationsstedet og/eller systemiske allergiske reaktioner.

Derfor kan der i behandlingsperioden forventes reaktioner på administrationsstedet (f.eks. oral pruritus og irritation i svælget).

Hvis patienten oplever en reaktion på administrationsstedet, kan symptomatisk behandling (f.eks. med antihistaminer) overvejes.

Som det er tilfældet med enhver allergen-immunterapi, kan der forekomme alvorlige allergiske reaktioner, herunder alvorlige laryngopharyngeale forstyrrelser eller anafylaktiske reaktioner (dvs. akut opstået sygdom med påvirkning af hud, slimhinder eller begge dele, påvirkning af luftveje, vedvarende gastrointestinale symptomer eller nedsat blodtryk og/eller relaterede symptomer).

Patienten bør gøres opmærksom på tegn og symptomer på alvorlige allergiske reaktioner. I tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner skal patienten afbryde behandlingen og øjeblikkeligt søge læge. Behandlingen bør kun genoptages efter lægens anvisninger.

Pædiatrisk population

Samlet set er sikkerhedsprofilen for den pædiatriske population den samme som for den voksne population. Følgende bivirkninger fra tabellen over bivirkninger blev rapporteret med en højere hyppighed i den pædiatriske population end hos voksne: hoste, nasofaryngitis, mundødem (meget almindelig), oralt allergisyndrom, cheilitis, glossitis, følelse af en klump i halsen, ubehag i øret (almindelig).

Ud over de reaktioner, der er anført i tabellen, rapporteredes følgende reaktioner hos børn og unge, der fik Aitgrys: tonsillitis, bronkitis, (almindelig), smerter i brystet (ikke almindelig).

Efter markedsføring

Følgende bivirkninger er rapporteret i forbindelse med overvågning efter markedsføring hos voksne, unge og børn: astma (exacerbation), systemiske allergiske reaktioner, eosinofil øsofagitis.

Hyppigheden af disse reaktioner ved behandling med Aitgrys er ikke kendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

Hvis der tages højere, daglige doser end anbefalet, kan risikoen for bivirkninger øges, herunder risikoen for systemiske allergiske reaktioner eller alvorlige lokale allergiske reaktioner. I tilfælde af alvorlige reaktioner såsom angioødem, synkebesvær, åndedrætsbesvær, stemmeændring eller følelse af sammensnøring i halsen er øjeblikkelig lægehjælp nødvendig.

I tilfælde af overdosering skal bivirkningerne behandles symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Allergenekstrakt, græspollen, ATC-kode: V01AA02.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Aitgrys anvendes til behandling af patienter med specifik IgE-medierede allergisymptomer på allergisk rhinitis med eller uden konjunktivitis forårsaget af græspollen.

Immunsystemet er målet for den farmakodynamiske effekt. Hensigten er at inducere et immunrespons mod allergenet, som patienten behandles med. Den komplette og eksakte virkningsmekanisme, hvad angår den kliniske effekt af specifik immunterapi, er ikke fuldt klarlagt og dokumenteret. Det har vist sig, at behandling med Aitgrys inducerer et systemisk kompetitivt antistofrespons mod græs og inducerer en øgning i specifikt IgG. Den kliniske signifikans af disse fund er ikke klarlagt.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Studie VO34.04*

Der er udført et europæisk, multinationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie. I studiet deltog 628 voksne med græspollenudløst sæsonbestemt allergisk rhinitis og/eller rhinokonjunktivitis bekræftet via en positiv hudpriktest og/eller specifik IgE-test over for græspollen.

Patienterne blev randomiseret 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).

Hver patient fik en sublingual dosis en gang daglig i ca. 4 måneder før begyndelsen på pollensæsonen og indtil pollensæsonen var slut. Analyse af resultaterne var baseret på 569 vurderbare patienter (placebo, n=148; Aitgrys 100 RI, n=142; Aitgrys 300 RI, n=136; Aitgrys 500 RI, n=143). Virkningen blev vurderet ifølge *Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score* RTSS (se yderligere oplysninger nedenfor) i denne ene pollensæson.

Resultaterne fra dette studie viste en sammenlignelig virkning af 500 og 300 RI med sikkerhedsdata til fordel for 300 RI, hvilket resulterede i en anbefalet dosis på 300 RI pr. dag.

Virkningen i gruppen, der fik 300 RI *versus* virkningen i placebogruppen (antal forsøgspersoner i *Intent to Treat* (ITT) populationen var henholdsvis 136 og 148) viste følgende resultater:

*VO34.04 studiets virkningsresultater (i løbet af en pollensæson)*

**Primære endepunkt**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie VO34.04**  | **Aitgrys 300 RI****Middel (SD)***Median* | **Placebo****Middel (SD)***Median* | **Absolut gennemsnitlig justeret forskel** **[KI 95%]** | **Relativ gennemsnitlig forskel\*****%** | **p-værdi\*\*** |
| Rhinokonjunktivitissymptomscore A | 3,58 (2,98)*2,91* | 4,93 (3,23)*4,62* | -1,39 [-2,09; -0,69] | 27,3 % | 0,0001 |

\*Relativ gennemsnitlig forskel: Absolut forskel/Placebo

\*\* p-værdi ANCOVA

A Symptomscore: Gennemsnitlig daglig samlet rhinokonjunktivitis-symptomscore for hver patient i løbet af græspollensæsonen. Rhinokonjunktivitis symptomer omfattede nysen, næseflåd, kløende næse, tilstopning af næsen, rindende øjne og kløende øjne (scoreinterval på 0-18,den øverste værdi 18 er udtryk for et permanent meget alvorligt niveau af alle seks symptomer).

**Sekundære endepunkter**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie VO34.04**  | **Aitgrys 300 RI****Middel (SD)***Median* | **Placebo****Middel (SD)***Median* | **Absolut gennemsnitlig justeret forskel [KI 95%]** | **Relativ gennemsnitlig forskel\*****%** | **p-værdi\*\*** |
| Brug af nødmedicin B | 19,7 % (24,8)*10,6 %* | 27,9 % (29,3)*19,7 %* | - | - | - |
| Score for livskvalitet C | 1,08 (0,96)*0,89* | 1,37 (1,01)*1,20* | -0,25 [-0,47; -0,04] | 21,1 % | 0,0199 |

\* Relativ gennemsnitlig forskel: Absolut forskel/Placebo

\*\* p-værdi ANCOVA

B Brug af nødmedicin: Procentdel af dage pr. patient med mindst en gang brug af nødmedicin, p-værdi 0,0194 NS (Wilcoxon).

C Livskvalitet blev vurderet mens pollensæsonen var på sit højeste ved hjælp af spørgeskemaet *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire RQLQ* (scoreinterval på 0-7,en høj score er udtryk foren dårlig livskvalitet).

Patientens globale evaluering af behandlingens effekt: 119/136 patienter (88 %) i gruppen med Aitgrys 300 RI og 108/148 patienter (73 %) i placebogruppen bemærkede let til moderat eller god til fremragende bedring sammenlignet med den forrige pollensæson.

ANCOVA-resultaterne for hver af de seks individuelle gennemsnitlige symptomscorer fra 0 til 3 viste en forskel til fordel for 300 RI resoribletten i forhold til placebo med hensyn til nysen (-0,19), næseflåd (­0,23), kløende næse (-0,23), tilstoppet næse (-0,28), kløende øjne (-0,24) og rindende øjne (-0,21).

Andelen af patienter, der ikke anvendte nødmedicin, var 35,3 % i gruppen med 300 RI og 27,0 % i placebogruppen (NS).

**Post-hoc endepunkter (udført efter afblinding):**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie VO34.04**  | **Aitgrys 300 RI****Middel (SD)***Median* | **Placebo****Middel (SD)***Median* | **Absolut gennemsnitlig justeret forskel** **[KI 95%]** | **Relativ gennemsnitlig forskel \*****%** | **p-værdi** |
| Gennemsnitlig justeret symptomscore D | 4,17 (3,39)*3,57* | 5,88 (3,82)*5,26* | -1,84 [-2,66; -1,02] | 29,1 % | <0,0001\*\* |
| Gennemsnitlig score for nødmedicinE | 0,31 (0,43)*0,16* | 0.48 (0.53)*0,31* | -0,17 [-0,29; -0,05] | 35,0 % | 0,0047\*\* |
| PSCD2-0 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 gennemsnitlig forskel: Absolut forskel/Placebo

\*\* p-værdi ANCOVA/\*\*\* p-værdi Wilcoxon

D Gennemsnitlig justeret symptomscore (AASS): Gennemsnitlig symptomscores justeret for brug af nødmedicin (for alle patienter, der anvendte daglig symptomscore og daglig brug af nødmedicin).

E Gennemsnitlig score for nødmedicin: Gennemsnitlig daglig score for nødmedicin for alle patienter i løbet af græspollensæsonen. De anvendte lægemidler blev givet score som følger: ingen nødmedicin = 0, antihistaminer (oral og /eller okulær) = 1, intranasale kortikosteroider = 2 og orale kortikosteroider = 3.

F Procentdel af symptomkontrollerede dage (PSCD2-0): Procentdel af dage med en symptomscore på 2 eller derunder og uden brug af nødmedicin.

G Andelen af dage uden symptomer og uden nødmedicin (PSFD): Procentdel af dage uden symptomer og uden brug af nødmedicin.

Enogtres patienter (45 %) i gruppen med 300 RI oplevede mere end 50 % symptomkontrollerede dage (med en symptomscore på 2 eller derunder og uden brug af nødmedicin) i løbet af græspollensæsonen *versus* 40 patienter (27 %) i placebogruppen.

Pædiatrisk population

*Studie VO52.06*

Der er udført et europæisk multinationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie (studie VO52.06). I studiet deltog 278 patienter i alderen 5-17 år med græspollenudløst sæsonbestemt allergisk rhinitis og/eller rhinokonjunktivitis bekræftet via en positiv hudpriktest og/eller specifik IgE-test over for græspollen.

Patienterne blev randomiseret i 2 grupper: placebo (n=139) eller Aitgrys 300 RI/dag (n= 139). Hver patient fik en sublingual dosis en gang daglig i ca. 4 måneder før start på pollensæsonen og indtil pollensæsonen var slut. Man fulgte et inkrementelt dosisregime i de første 3 dage af behandlingsperioden, hvor dosis blev øget med 100 RI pr. dag fra en startdosis på 100 RI op til en daglig dosis på 300 RI. Analyse af resultaterne var baseret på 266 vurderbare patienter (placebo, n=135 og Aitgrys 300 RI, n=131). Virkningen blev vurderet ifølge *Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score RTSS* (se yderligere oplysninger nedenfor) i denne ene pollensæson.

Effektanalysen i gruppen med 300 RI *versus* placebogruppen (antal forsøgspersoner i *Intent to Treat ITT-*populationen var henholdsvis 131 og 135) viste følgende resultater:

*Studie VO52.06: virkningsresultater (i løbet af en pollensæson):*

**Primære endepunkt**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie VO52.06**  | **Aitgrys 300 RI****Middel (SD)***Median* | **Placebo****Middel (SD)***Median* | **Absolut gennemsnitlig justeret forskel** **[KI 95 %]** | **Relativ gennemsnitlig forskel\*****%** | **p-værdi\*\*** |
| Rhinokonjunktivitissymptomscore A | 3,25 (2,86)*2,48* | 4,51 (2,93)*4,08* | -1,13 [-1,80; -0,46] | 28,0 % | 0,001 |

\*Relativ gennemsnitlig forskel: Absolut forskel / Placebo

\*\* p-værdi ANCOVA

A Symptomscore: Gennemsnitlig daglig samlet rhinokonjunktivitis-symptomscore for hver patient i løbet af græspollensæsonen. Rhinokonjunktivitis symptomer omfattede nysen, næseflåd, kløende næse, tilstopning af næsen, rindende øjne og kløende øjne (scoreinterval på 0-18,den øverste værdi 18 er udtryk for et permanent meget alvorligt niveau af alle seks symptomer).

**Sekundære endepunkter**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie VO52.06**  | **Aitgrys 300 RI****Middel (SD)***Median* | **Placebo****Middel (SD)***Median* | **Absolut gennemsnitlig justeret forskel** **[KI 95%]** | **Relativ gennemsnitlig forskel \*****%** | **p-værdi\*\*** |
| Gennemsnitlig score for nødmedicinB | 0,60 (0,61)*0,39* | 0,79 (0,65)*0,76* | -0,20 [-0,34; -0,06] | 24,1 % | 0,0064 |
| Brug af nødmedicinC | 35,4 % (33,2)*26,8 %* | 46,5 % (34,6)*49,0 %* | - | - | - |

\* Relativ gennemsnitlig forskel: Absolut forskel / Placebo

\*\*p-værdi ANCOVA

B Gennemsnitlig score for nødmedicin: Gennemsnitlig daglig score for nødmedicin for alle patienter i løbet af græspollensæsonen. De anvendte lægemidler blev givet score som følger: ingen nødmedicin = 0, antihistaminer (oral og/eller okulær) = 1, intranasale kortikosteroider = 2 og orale kortikosteroider = 3.

C Brug af nødmedicin: Procentdel af dage pr. patient med mindst en gang brug af nødmedicin, p-værdi 0,0146 NS (Wilcoxon).

Individuel symptomscore: ANCOVA-resultaterne for hver af de seks individuelle gennemsnitlige symptomscorer fra 0 til 3 viste en forskel til fordel for 300 RI resoribletten i forhold til placebo med hensyn til næseflåd (-0,16), tilstoppet næse (-0,26), kløende øjne (-0,33) og rindende øjne (‑0,21).

Andelen af patienter, der ikke anvendte nødmedicin, var 18,3 % i gruppen med 300 RI og 14,8 % i placebogruppen (NS).

**Post-hoc endepunkter (udført efter afblinding):**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie VO52.06**  | **Aitgrys 300 RI****Middel (SD)***Median* | **Placebo****Middel (SD)***Median* | **Absolut gennemsnitlig justeret forskel** **[KI 95 %]** | **Relativ gennemsnitlig forskel\*****%** | **p-værdi** |
| Gennemsnitlig justeret symptomscore D | 4,30 (3,57)*3,33* | 6,12 (3,85)*5,28* | -1,64 [-2,51 ; -0,78] | 29,8 % | 0,0002\*\* |
| PSCD2-0 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 gennemsnitlig forskel: Absolut forskel / Placebo

\*\* p-værdi ANCOVA/\*\*\* p-værdi Wilcoxon

D Gennemsnitlig justeret symptomscore (AASS): Gennemsnitlig symptomscores justeret for brug af nødmedicin (for alle patienter, der anvendte daglig symptomscore og daglig brug af nødmedicin).

E Procentdel af symptomkontrollerede dage (PSCD2-0): Procentdel af dage med en symptomscore på 2 eller derunder og uden brug af nødmedicin.

F Andelen af dage uden symptomer og uden nødmedicin (PSFD): Procentdel af dage uden symptomer og uden brug af nødmedicin.

Fireogfyrre patienter (34 %) i gruppen med 300 RI oplevede mere end 50 % symptomkontrollerede dage (med en symptomscore på 2 eller derunder og uden brug af nødmedicin) i løbet af græspollensæsonen *versus* 26 patienter (19 %) patienter i placebogruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Størstedelen af allergenerne i Aitgrys er en blanding af proteiner og glycoproteiner. Der er ingen biotilgængelighed af intakte allergener i blodet. Derfor er der ikke udført nogen farmakokinetiske studier med dyr eller mennesker med det formål at undersøge Aitgryss farmakokinetiske profil og biotransformation.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, lokal tolerance samt embryoføtal udvikling.

I et toksicitetsstudie med unge rotter blev en daglig dosis i 10 uger med højeste dosis (300 gange større end den maksimal dosis til mennesker) associeret med signifikant forkortet APTT (Aktiveret Partiel Tromboplastintid) hos hanner, men der blev hverken set kliniske symptomer eller gjort histopatologiske fund.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Mannitol (E421)

Silica, kolloid vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En blisterpakning med 30 sublinguale resoribletter på 300 RI.

Blisterpakningen (alu/alu) består af en film (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid) på den ene side og en varmeforseglet folie (aluminium) belagt med lak (vinyl) på den anden side.

Pakningsstørrelser: 30 og 90 sublinguale resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stallergenes SA

6 rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68366

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. juli 2024