

 9. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aitmyte, sublinguale resoribletter 100 RI**

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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

32044

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aitmyte

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Standardiseret allergenekstrakt fra husstøvmider: lige dele *Dermatophagoides pteronyssinus og Dermatophagoides farinae*, 100 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 sublingual resoriblet indeholder 82,8 - 83,3 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

Resoribletterne er hvide til beige, runde og bikonvekse, brunplettede og præget med ”SAC” på den ene side og ”100” på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Aitmyte er indiceret til unge (12-17 år) og voksne til behandling af moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis eller rhinoconjunctivitis, diagnosticeret via anamnese og en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudpriktest og/eller specifikt IgE).

100 RI er kun beregnet til dosisøgningsperioden (se også pkt. 4.2).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Indledende behandling*

Dosis af Aitmyte 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.

Aitmyte 100 RI er kun beregnet til dosisøgningsperioden og ikke til vedligeholdelsesperioden.

Vedligeholdelsesbehandling

Dosis til voksne og unge er 300 RI dagligt.

*Behandlingens varighed*

Internationale retningslinjer for behandling henviser til en behandlingsperiode på 3 år med allergen-immunterapi for at opnå en virkning på sygdommen, men der foreligger kun effektdata for 12 måneders behandling med Aitmyte hos unge (12-17 år) og voksne (se pkt. 5.1). Det bør overvejes at seponere behandlingen, hvis der ikke observeres bedring i løbet af det første års behandling med Aitmyte.

*Pædiatrisk population*

Doseringen er den samme for unge (12-17 år) og voksne. Aitmytes virkning hos børn under 12 år er ikke fastlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

*Ældre*

Der foreligger ingen klinisk erfaring vedrørende immunterapi med Aitmyte hos voksne over 65 år. Aitmyte anbefales ikke til voksne over 65 år (se pkt. 5.1).

Administration

Aitmyte skal ordineres til patienter med en dokumenteret diagnose og initieres af en læge med erfaring i behandling af allergiske sygdomme.

Lægen skal give patienten de nødvendige oplysninger om behandlingen og om mulige bivirkninger.

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

Aitmyte skal gives om dagen i en tom mund.

Aitmyte skal placeres og holdes under tungen, indtil resoribletten er opløst, hvorefter den synkes. Der må ikke indtages mad eller drikke i de efterfølgende 5 minutter.

Seponering af behandlingen

Hvis behandlingen med Aitmyte 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 kontakte en læge, før behandlingen genoptages.

**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, immunundertrykkelse eller maligne neoplastiske sygdomme med aktuel sygdomsrelevans.

Alvorlig oral inflammation (som f.eks. oral lichen ruber 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 sublingual allergen-immunterapi, kan der forekomme alvorlige allergiske reaktioner, herunder alvorlige laryngopharyngeale forstyrrelser eller systemiske allergiske reaktioner.

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, hvor der skal være foranstaltninger til rådighed til behandling af alvorlige allergiske reaktioner. Behandlingen bør kun genoptages efter lægens anvisninger.

Tidligere systemisk allergisk reaktion over for allergen-immunterapi

Initiering af Aitmyte 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. Status for astma bør omhyggeligt vurderes før påbegyndelse af behandling (se pkt. 4.3).

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

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

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 Aitmyte initieres.

Beta-adrenerge blokkere

Patienter, der anvender beta-adrenerge blokkere, responderer muligvis ikke på de normale doser adrenalin, der anvendes til at behandle alvorlig systemisk reaktion, 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 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 Aitmyte 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 Aitmyte. Hvis der opstår alvorlige eller vedvarende gastroøsofageale symptomer, herunder dysfagi eller brystsmerter, bør behandling med Aitmyte afbrydes, og patienten bør undersøges af sin læge. Behandlingen bør kun genoptages efter lægens anvisninger.

Autoimmune sygdomme i remission

Aitmyte 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.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier.

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.

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af allergenekstrakt fra husstøvmider til gravide kvinder. Udførte dyrestudier tyder ikke på en øget risiko for fostret. Relevansen af disse dyrestudier for anvendelsen hos mennesker er imidlertid begrænset, eftersom administrationsvejen hos de testede dyrearter var en anden end den sublinguale administration hos mennesker.

Behandling med Aitmyte bør ikke påbegyndes under graviditet (se pkt. 4.3). Hvis der opstår graviditet under behandlingen, kan behandlingen fortsætte efter evaluering af patientens almentilstand og reaktionerne på tidligere indgivelse af Aitmyte.

Amning

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende brugen af Aitmyte under amning. Der forventes ingen påvirkning af den nyfødte/spædbarnet, da systemisk eksponering for Aitmyte er ubetydelig hos den ammende kvinde.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende Aitmytes påvirkning af fertiliteten hos mennesker.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med dyr med de aktive stoffer i Aitmyte. I et toksicitetsstudie med gentagen dosering af allergenekstrakt fra mider blev der 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

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger fra kliniske forsøgsdata er baseret på studier, hvor 3.007 patienter fik mindst en dosis sublingual husstøvmide-resoriblet. De hyppigste bivirkninger var reaktioner på administrationsstedet: oral pruritus, mundødemer, irritation i svælget og pruritus i øret.

Bivirkningerne var generelt milde eller moderate. De fleste indtrådte inden for de første dage af behandlingen og mindskedes i løbet af de næste 3 måneder.

Tabel over bivirkninger

Blandt de 1.583 voksne og unge med husstøvmideudløst allergisk rhinitis, som fik Aitmyte i 300 RI-behandlingsgruppen, rapporterede 909 (57 %) bivirkninger. Disse er opført nedenfor efter systemorganklasse og MedDRA-hyppighed [meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)]. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | **Ikke almindelig** | Gastroenteritis, nasopharyngitis, oral candidiasis |
| **Sjælden** | Bronkitis, parodontitis |
| Immunsystemet | **Ikke almindelig** | Oralt allergisyndrom |
| **Sjælden** | Årstidsbestemt allergi |
| Psykiske forstyrrelser | **Ikke almindelig** | Angst |
| **Sjælden** | Irritabilitet |
| Nervesystemet | **Almindelig** | Dysgeusi |
| **Ikke almindelig** | Svimmelhed, hovedpine, paræstesi |
| **Sjælden** | Opmærksomhedsforstyrrelser, hypoæstesi, døsighed, taleforstyrrelse, tremor |
| Øjne | **Almindelig** | Øjenpruritis |
| **Ikke almindelig** | Konjunktivitis, øjenødem, øget tåresekretion |
| **Sjælden** | Okulær hyperæmi, blefaritis, blepharospasme, øjenirritation |
| Øre og labyrint | **Meget almindelig** | Ørepruritus |
| **Ikke almindelig** | Vertigo, ørepine, øreparæstesi  |
| **Sjælden** | Tilstopning af ører, tinnitus |
| Hjerte | **Sjælden** | Takykardi, palpitationer  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | **Meget almindelig** | Irritation i halsen |
| **Almindelig** | Svælgødem, dyspnø, hoste |
| **Ikke almindelig** | Strubeødem, lidelser i svælget, astma, bronkospasme, hvæsende vejrtrækning, snæverhed i halsen, dysfoni, epistaxis, ubehag i struben, paræstesi i svælget, rhinitis (tilstopning af næsen, nasal pruritus, næseflåd, nysen)  |
| **Sjælden** | Hyperventilation, strubeirritation, næseubehag, hypoæstesi i svælget, tilstopning af sinus |
| Mave-tarm-kanalen | **Meget almindelig** | Mundødem, oral pruritus |
| **Almindelig** | Tungeødem, læbeødem, mundulceration, stomatitis, diarre, abdominale smerter, dyspepsi, dysfagi, kvalme, orofaryngeale smerter, orofaryngealt ubehag, oral paræstesi, tungepruritus, læbepruritus |
| **Ikke almindelig** | Eosinofil øsofagitis, ganeødem, gastritis, gastroøsofageal reflukssygdom, orofaryngeal blæredannelse, øsofageale smerter, cheilitis, tør mund, tørhed i halsen, glossitis, glossodyni, oral hypoæstesi, orale lidelser, spytkirtellidelse, opkastning |
| **Sjælden** | Øsofagealt ødem, blødning i munden, irriteret tyktarm, hyppig afføring, dårlig ånde, opstød, flatulens, odynofagi |
| Hud og subkutane væv | **Almindelig** | Pruritus |
| **Ikke almindelig** | Angioødem, dermatitis, udslæt, urticaria |
| **Sjælden** | Erythema multiforme, blærer, erytem, prurigo  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | **Sjælden** | Muskelspasmer, muskuloskeletalt ubehag |
| Nyrer og urinveje | **Sjælden** | Imperiøs vandladningstrang |
| Det reproduktive system og mammae | **Sjælden** | Smerter i brysterne |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | **Almindelig** | Brystsmerter |
| **Ikke almindelig** | Ansigtsødem, lokaliseret ødem, ubehag i brystet, følelse af en klump i halsen, asteni, utilpashed, tørst |
| Undersøgelser | **Ikke almindelig** | Unormal laboratorietest (hæmatologisk, hepatisk, urinsyre) |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der kan forekomme alvorlige allergiske reaktioner omfattende alvorlige laryngofaryngeale lidelser eller systemiske allergiske reaktioner som f.eks. alvorlige anafylaktiske reaktioner (dvs. akut sygdomsudbrud med påvirkning af hud, slimhindevæv eller begge dele, vejrtrækningsbesvær, vedvarende mave-tarm-symptomer eller nedsat blodtryk og/eller dermed forbundne symptomer (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Aitmyte er ikke indiceret til børn (< 12 år). Erfaringen med lægemidlets sikkerhed hos pædiatriske patienter er baseret på kliniske studier med deltagelse af 270 børn fra 5 til 11 år med husstøvmideudløst allergisk rhinitis, som fik en dosis på 300 RI Aitmyte. Overordnet betragtet svarede Aitmytes sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter til sikkerhedsprofilen hos voksne og unge.

Ud over de reaktioner, der er anført i tabellen, rapporteredes følgende reaktioner:

Ikke almindelig: enterocolitis, øjensmerter, nedsat appetit, feber og seboré.

Endvidere blev følgende reaktioner rapporteret med en højere incidens end hos voksne og unge:

Almindelig: ubehag i struben, opkastning, urticaria og unormale laboratorietest (hæmatologisk, hepatisk, urinsyre).

Ikke almindelig: okular hyperhæmi og strubeirritation.

Patienter, der har deltaget i studier vedr. allergisk astma

Erfaringen med lægemidlets sikkerhed hos patienter med allergisk astma er baseret på kliniske studier med deltagelse af 589 patienter fra 6 til 50 år med husstøvmideudløst allergisk astma i anamnesen, der kontrolleres med astmabehandling i overensstemmelse med GINA-behandling trin 2, 3 eller 4 med eller uden konstant rhinitis, og som fik Aitmyte ved doser på op til 2000 RI. Overordnet betragtet svarede Aitmytes sikkerhedsprofil hos patienter med husstøvmideudløst allergisk astma til den sikkerhedsprofil, man finder hos patienter med husstøvmideudløst allergisk rhinitis.

Ud over de reaktioner, der er anført i tabellen, rapporteredes følgende reaktioner med Aitmyte 300 RI:

Almindelig: intranasal paræstesi.

Efter markedsføring

Der er efter markedsføringen indberettet tilfælde af systemiske allergiske reaktioner, herunder alvorlige anafylaktiske reaktioner, som anses som en klasseeffekt.

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 rapporteret om doser på op til 1000 RI, der er givet til patienter i op til 28 dage og overdosering med mindst 600 RI i op til 324 dage. Der viste sig ingen uventet sikkerhedsrisiko hos disse patienter. Doser på op til 2000 RI er blevet undersøgt hos astmapatienter uden nogen nye sikkerhedsproblemer.

I tilfælde af overdosering skal bivirkningerne behandles symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Allergenekstrakt, husstøvmider. ATC-kode:
V 01 AA 03.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Aitmyte er et allergenprodukt til immunterapi. Allergen-immunterapi er gentagen administration af allergener til allergiske personer med henblik på at fremkalde en vedvarende modificering af det immunologiske respons over for allergenet ved efterfølgende naturlig eksponering for allergenet.

Den farmakodynamiske effekt af allergen-immunterapi viser sig i immunsystemet, men den nøjagtige virkningsmekanisme, der ligger til grund for den kliniske effekt, forstås ikke fuldt ud. Adskillige studier har vist, at det immunologiske respons over for allergen-immunterapi er karakteriseret ved induktion af allergenspecifikt IgG4, som konkurrerer med IgE om bindingen til allergener og derved reducerer aktiveringen af immunceller. Det er blevet påvist, at behandling med Aitmyte fremkalder et systemisk antistofrespons mod husstøvmideallergener med en tidlig og forbigående forøgelse af specifikke IgE-antistoffer fulgt af en gradvis reduktion samt en forøgelse af specifikt IgG4.

Klinisk virkning og sikkerhed

Aitmyte virker ved at angribe årsagen til husstøvmideallergi i luftvejene, og den kliniske effekt under behandlingen er blevet påvist. Den bagvedliggende beskyttelse, der ydes af Aitmyte, fører til en forbedring af sygdomskontrollen og en forbedret livskvalitet, som viser sig via symptomlindring samt et reduceret behov for symptomatiske lægemidler (orale antihistaminer eller intranasale kortikosteroider).

Eftersom der ikke foreligger data for mere end 12 måneders behandling, er der ikke fastslået nogen langtidsvirkning og sygdomsmodificerende effekt over længere tid.

Aitmytes virkning er påvist i to dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede, naturlige feltstudier. I disse studier blev i alt 2.116 patienter med husstøvmideudløst allergisk rhinitis randomiseret.

Studie SL75.14

Unge (12 år og derover) og voksne med moderat til svær diagnosticeret HDM-udløst allergisk rhinitis deltog i et internationalt dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret fase III-studie med ca. 12 måneders behandling med placebo eller 300 RI HDM sublingual resoriblet.

I alt 1.607 deltagere blev randomiseret. Ca. 38 % af patienterne havde samtidig mild kontrolleret astma ved studieoptagelse, og 46 % var polysensibiliserede.

Det primære endepunkt var den gennemsnitlige totale kombinerede score i løbet af de sidste 4 uger af behandlingsperioden.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **SL75.14**  | **AITMYTE****300 RI****LS Mean** | **Placebo****LS Mean** | **Absolutforskel fra placebo** | **Relativforskel fra placebo** | **p-værdi\*\*** |
| **Primært endepunkt (modificeret FAS)** | **N=586** | **N=676** |  |  |  |
| Total kombineret score1 (Område: 0-15) | 3,62 | 4,35 | -0,74 | -16,9 % | < 0,0001 |
| **Vigtige sekundære endepunkter**  |
| **Modificeret FAS** | **N=586** | **N=676** |  |  |  |
| Kombineret symptom- og lægemiddelscore 2(Område: 0-6) | 1,19 | 1,45 | -0,26 | -18,0 % | < 0,0001 |
| Total rhinitis symptomscore 3(Område: 0-12) | 3,16 | 3,79 | -0,64 | -16,8 % | < 0,0001 |
| Total rhinoconjunctivitis symptomscore 4(Område: 0-18) | 4,22 | 5,04 | -0,81 | -16,1 % | 0,0002 |
| Score for nødmedicin(Område: 0-3) | 0,21 | 0,30 | -0,09 | -29,7 % | 0,0004 |
|  | **Gennemsnit/*median*** | **Gennemsnit/*median*** |  |  |  |
| PSCD2-05 | 31,82/*4,35* | 25,44/*0,00* | - | - | 0,0082 |
| **FAS** | **N=711** | **N=765** |  |  |  |
|  | **n** | **LS Mean** | **n** | **LS Mean** |  |  |  |
| Spørgeskema Livskvalitet med rhinoconjunctivitis  |  |  |  |  |  |  |  |
| Samlet score6(Område: 0-6) | 625 | 1,42 | 678 | 1,62 | -0,19 | -12,0 % | 0,0004 |
|  | Antal patienter, der rapporterede symptomforbedring (%) |  |  |  |
| Patientens globale evaluering af behandlingens effekt7 | 529 (80,8 %) | 522 (72,4 %) | - | - | 0,0003 |

FAS: Fuldt analysesæt; LS Mean: Least Squares-middelværdi; Modificeret FAS: Patienter inden for FAS, som var evalueret for den pågældende variabel i løbet af den primære evalueringsperiode; N: Antal patienter i hver behandlingsgruppe; n: Antal patienter med data til rådighed for analysen

\* Relativ forskel: Absolut forskel / placebo

\*\* p-værdi ANCOVA på absolutte værdier for alle scorer, Wilcoxon rank-sumtest for PSCD2-0 og Chi-Square-test for Global evaluering af behandlingseffekt

1 Den samlede kombinerede score er summen af symptomscoren (summen af scoren for nysen, næseflåd, nasal pruritus og tilstopning af næsen) og nødmedicinscoren.

2 Den kombinerede symptom- og lægemiddelscore afbalancerer symptomscoren og nødmedicinscoren ligeligt.

3 Den samlede symptomscore for rhinitis er summen af fire rhinitissymptomscorer.

4 Den samlede symptomscore for rhinoconjunctivitis er summen af seks individuelle rhinoconjunctivitissymptomscorer.

5 Andelen af symptomkontrollerede dage2-0: Procentdelen af dage med en symptomscore ikke højere end 2 og uden nødmedicin.

6 Spørgeskema Livskvalitet med rhinoconjunctivitis, som bestod af 7 områder, blev bedømt ved afslutningen af behandlingsperioden.

7 Patientens globale evaluering af behandlingens effekt blev bedømt ved afslutningen af behandlingsperioden på en 15-points Likert-skala.

Forskellen på -0,26 i det prædefinerede sekundære endepunkt ACSMS (*Average Combined Symptom and Medication Score*) (0-6) (balanceret score publiceret af *European Society EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)*) påviser en effekt med HDM-tabletten sammenlignet med placebo i en sværhedsklasse for et symptom i løbet af hele året i den modificerede FAS-population.

Derudover er der påvist tilsvarende effekt i en post-hoc-analyse, der anvendte en balanceret ATCRS (*Average Total Combined Rhinitis Score*) (0-24) score (LS mean: -1,07 [-1,35; -0,79] i den modificerede FAS-population).

Studie VO57.07

Voksne med diagnosticeret HDM-relateret allergisk rhinitis blev randomiseret i et dobbeltblindt, placebokontrolleret fase II/III-studie til at få 500 RI HDM sublingual resoriblet, 300 RI resoriblet eller placebo indtaget en gang dagligt i 1 år og blev fulgt det efterfølgende år. 509 deltagere blev randomiseret, og 427 fortsatte i det behandlingsfrie år. Ca. 30 % af patienterne havde astma ved *baseline*, og 52 % af patienterne var polysensibiliserede.

Det primære endepunkt var den gennemsnitlige justerede systemscore i løbet af de sidste 3 måneder i år 1.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **VO57.07** | **AITMYTE****300 RI****LS Mean** | **Placebo****LS Mean** | **Absolutforskel fra placebo** | **Relativforskel fra placebo** | **p-værdi\*\*** |
| **Primært endepunkt (modificeret FASY1)** | **N=141** | **N=153** |  |  |  |
| Justeret symptomscore1(Område: 0-12) | 3,18 | 3,87 | -0,69 | -17,9 % | 0,0150 |
| **Vigtige sekundære endepunkter** |
| **Modificeret FASY1** | **N=141** | **N=153** |  |  |  |
| Total rhinitis symptomscore2(Område: 0-12) | 2,71 | 3,33 | -0,62 | -18,5 % | 0,0067 |
| Score for nødmedicin(Område: 0-3) | 0,33 | 0,32 | 0,01 | 1,8 % | 0,9241 |
|  | **Gennemsnit/*median*** | **Gennemsnit/*median*** |  |  |  |
| PSCD2-03 | 51,49/*57,78* | 41,83/*38,04* | - | - | 0,0140 |
| **FASY1** | **N=153** | **N=163** |  |  |  |
|  | **n** | **LS Mean** | **n** | **LS Mean** |  |  |  |
| Spørgeskema Livskvalitet med rhinoconjunctivitis  |  |  |  |  |  |  |  |
| Samlet score4(Område: 0-6) | 135 | 1,05 | 144 | 1,37 | -0,31 | -23,0 % | 0,0040 |
|  | Antal patienter, der rapporterede symptomforbedring (%) |  |  |  |
| Patientens globale evaluering af behandlingens effekt5 | 120 (80,5 %) | 96 (59,6 %) | - | - | 0,0001 |

FASY1 Fuldt analysesæt år 1; LS Mean: Least Squares-middelværdi; Modificeret FASY1: Patienter inden for FASY1, som var evalueret for den pågældende variabel i løbet af den primære evalueringsperiode i år 1; N: Antal patienter i hver behandlingsgruppe; n: Antal patienter med data til rådighed for analysen

\* Relativ forskel: Absolut forskel / placebo

\*\* p-værdi ANCOVA på absolutte værdier for alle scorer, Wilcoxon rank-sumtest for PSCD2-0 og Cochran-Mantel-Haenszel-test for global evaluering af behandlingseffekt

1 Den justerede symptomscore justerer symptomscoren (summen af scoren for nysen, næseflåd, nasal pruritus og tilstopning af næsen) for brugen af nødmedicin (dvs. antihistaminer og kortikosteroider).

2 Den samlede symptomscore for rhinitis er summen af fire rhinitissymptomscorer.

3 Andelen af symptomkontrollerede dage2-0: Procentdelen af dage med en symptomscore ikke højere end 2 og uden nødmedicin.

4 Spørgeskema Livskvalitet med rhinoconjunctivitis, som bestod af 7 områder, blev bedømt ved afslutningen af behandlingsperioden.

5 Patientens globale evaluering af behandlingens effekt blev bedømt ved afslutningen af behandlingsperioden på en 5-points Likert-skala.

Efter et års behandling bevaredes virkningen af Aitmyte hos voksne et år efter behandlingens afslutning.

Pædiatrisk population

I studierne SL75.14, 1207D1731 og 1501D1732 deltog henholdsvis 341, 181 og 156 unge mellem 12 og 17 år. Af disse blev 312 (300 RI: 155, Placebo: 157) unge i studie SL75.14, 171 (500 RI: 55, 300 RI: 57, Placebo: 59) i studie 1207D1731 og 154 (300 RI: 75, Placebo: 79) i studie 1501D1732 evalueret for effekt. Skønt disse studier ikke var gearede til at påvise effekt i aldersundergrupper, var behandlingseffekten hos unge konsekvent større ved 300 RI som observeret i den samlede population med en relativ forskel fra placebo i den samlede kombinerede score på -15,5 % i studie SL75.14 og en relativ forskel fra placebo i den justerede symptomscore på henholdsvis -26,9 % og -13,6 % i studierne 1207D1731 og 1501D1732.

I et andet dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk studie VO64.08 fik 471 børn og unge (5-17 år) Aitmyte med en dosis op til 300 RI (n=241) eller placebo (n=230). Der blev ikke observeret nogen signifikant behandlingseffekt for Aitmyte sammenlignet med placebo. Patienterne i begge grupper rapporterede kun få symptomer under og efter behandlingen, og studiet blev afbrudt tidligt som følge af futilitet i henhold til anbefaling fra *Data and Safety Monitoring Board*.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Aitmyte til børn under 5 år med husstøvmideudløst allergisk rhinitis.

Det kliniske studie VO64.08 hos børn og unge (5-12 år), der var planlagt inden for rammerne af det pædiatriske udviklingsprogram, blev gennemført. Det Europæiske Lægemiddelagentur har bekræftet overensstemmelse med den pædiatriske udviklingsplan.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den farmakologiske effekt af de aktive stoffer i husstøvmideresoribletten er ikke relateret til blodallergenniveauer. Allergener er store molekyler, som dårligt kan passere gennem biomembranen ved passiv diffusion, hvorfor omfanget af systemisk absorption af husstøvmideekstrakt antages at være ringe eller ubetydelig. Derfor er der ikke gennemført nogen farmakokinetiske studier med dyr eller mennesker med det formål at undersøge Aitmytes farmakokinetiske profil.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og lokal tolerance. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at kunne drage konklusioner vedr. reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Mannitol (E 421)

Lactosemonohydrat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Orienteret polyamid (OPA)/aluminium/PVC-blister med en aluminiumfolie i ydre karton.

Pakningsstørrelser: 3 og 15 sublinguale resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STALLERGENES

6 rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64344

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. maj 2023