

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aitgrys 100 RI & 300 RI resoribletit

Aitgrys 300 RI resoribletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Seuraavien heinien siitepölystä valmistettu allergeeniuute: koiranheinä (*Dactylis glomerata* L.), tuoksusimake (*Anthoxanthum odoratum* L.), englanninraiheinä (*Lolium perenne* L.), niittynurmikka (*Poa pratensis* L.) ja timotei (*Phleum pratense* L.) .....100 RI\* tai 300 RI\* per resoribletti.

\* RI = reaktiivisuusindeksi (Index of Reactivity): RI-yksikkö on määritelty mittaamaan allergeeniutteen allergeenipitoisuutta. Allergeeniuute sisältää 100 RI/ml, kun Stallerpoint-neulaalla tehdyssä ihopistokokeessa se aiheuttaa läpimitaltaan 7 mm:n turvotuksen 30:ssä tälle allergeenille herkistyneessä potilaassa (geometrinen keskiarvo). Näiden potilaiden ihon reaktiivisuus osoitetaan samanaikaisesti joko 9-prosenttisella kodeiinifosfaatilla tai 10 mg/ml histamiinidihydrokloridilla tehdyllä positiivisella ihopistokokeella. Stallergenin RI-yksikkö ei ole verrannollinen muiden allergeenien valmistajien käyttämien yksikköjen kanssa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 100 RI-resoribletti sisältää 83,1 – 83,6 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 300 RI-resoribletti sisältää 81,7 – 83,2 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti.

100 RI-resoribletit ovat hieman valkoisen ja vaaleanruskean kirjavia, ja niissä on molemmilla puolilla kaiverrus ”100”.

300 RI-resoribletit ovat hieman valkoisen ja vaaleanruskean kirjavia, ja niissä on molemmilla puolilla kaiverrus ”300”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Heinän siitepölystä johtuvan allergisen nuhan ja siihen mahdollisesti liittyvän konjunktiviitin hoitoon aikuisille, nuorille ja lapsille (yli 5-vuotiaille), joilla on kliinisesti merkityksellisiä oireita, kun allerginen nuha on varmistettu positiivisella ihokokeella ja/tai jonkin Pooideae-heinäkasvien homologiaryhmään<sup>1</sup> kuuluvan heinän siitepölyn spesifisen IgE:n positiivisella titterillä.

<sup>1</sup> Pooideae-heinäkasvien (lauhkealla vyöhykkeellä kasvavien heinäkasvien) homologiaryhmä: *Phleum pratense* (timotei), *Anthoxanthum odoratum* (tuoksusimake), *Avena sativa* (kaura), *Dactylis glomerata* (koiranheinä), *Festuca* spp. (nurmiraheinä), *Holcus lanatus* (karvamesiheinä), *Hordeum vulgare* (ohra), *Lolium perenne* (englanninraiheinä), *Poa pratensis* (niittynurmikka), *Secale cereale* (ruis), *Triticum aestivum* (vehnä).

## 4.2 Annostus ja antotapa

Aitgrys-valmistetta saavat määrätä ja hoidon aloittaa vain lääkärit, joilla on asianmukainen koulutus ja kokemusta allergisten sairauksien hoidosta. Pediatrisia potilaita hoitavilla lääkäreillä on oltava asianmukainen koulutus ja kokemusta lasten hoidosta.

Ensimmäinen Aitgrys-resoribletti pitää ottaa lääkärin valvonnassa, ja potilasta pitää seurata 30 minuutin ajan.

### Annostus

Hoito koostuu aloitusjaksosta (johon sisältyy 3 päivää kestävä annoksen suurennusvaihe) ja ylläpitojaksosta.

### *Hoidon aloitus*

Aitgrys-annosta suurennetaan kolmen päivän aikana seuraavan taulukon mukaisesti, kunnes saavutetaan ylläpitoannos:

1. päivä	Yksi 100 RI -resoribletti
2. päivä	Kaksi 100 RI -resoriblettiä samanaikaisesti
3. päivä	Yksi 300 RI -resoribletti

Annoksen suurentamisjakso voi olla tätä pidempi, jos lääkäri pitää sitä potilaan sairauden perusteella tarpeellisena.

### *Ylläpitohoito*

Aikuisten, nuorten ja lasten annos on 300 RI /vrk.

Ylläpitohoitoa jatketaan yhdellä Aitgrys 300 RI -resoribletilä vuorokaudessa siitepölykauden päättymiseen asti.

Hoito aloitetaan noin 4 kuukautta ennen siitepölykauden arvioitua alkua, ja sitä on jatkettava siitepölykauden loppuun saakka.

### *Hoidon kesto*

Kansainvälisissä hoitosuosituksissa viitataan vähintään 3 vuoden allergeeni-immuunihoitojaksoon hoidon jälkeisen pitkäaikaistehon saavuttamiseksi.

Jos oireet eivät lievity merkityksellisesti ensimmäisen siitepölykauden aikana, hoidon jatkaminen ei ole aiheellista.

Jos hoito keskeytyy alle 7 päivän ajaksi, sitä jatketaan. Jos keskeytys on pidempi kuin 7 päivää, suositellaan hoidon jatkamista lääkärin valvonnassa.

### *Erityiset potilasryhmät*

Aitgrys-immuunihoidosta yli 65 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole kliinistä kokemusta.

### *Pediatriset potilaat*

Aitgrys-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Lasten Aitgrys-hoidosta useamman kuin yhden heinäsiitepölykauden ajan ei ole tietoja.

Nuorille ja lapsille 5 vuoden iästä lähtien käytetään samaa annostusta kuin aikuisille.

### Antotapa

Resoribletit asetetaan kielen alle, kunnes ne ovat lienneet kokonaan (vähintään 1 minuutiksi), minkä jälkeen ne niellään.

On suositeltavaa ottaa resoribletit päivällä tyhjän suuhun. Ruokaa ja juomia ei pidä nauttia 5 minuuttia tämän jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.
- Vaikea-asteinen hoitamaton tai huonossa hoitotasapainossa oleva astma (FEV1 < 80 % ennustetusta arvosta) tai astman vaikea-asteinen paheneminen edeltävän 3 kuukauden aikana.
- Potilaat, joilla on aktiivinen tai huonossa hoitotasapainossa oleva autoimmuunisairaus, immuunijärjestelmän häiriö, immuunipuutos, heikentynyt immuunivaste tai syöpäsairaus, jolla on vaikutusta tähänhetkiseen sairauteen.
- Vaikea-asteiset suun tulehdukset (kuten suun punajäkälä, suun haavaumat tai suun mykoosi).
- Allergeeneilla toteutettavan immuunihoidon aloittaminen raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Vaikea-asteiset allergiset reaktiot

Kuten muillakin allergeeneilla toteutettavassa immuunihoidossa, hoidon aikana voi ilmetä vaikea-asteisia allergisia reaktioita, kuten vaikea-asteinen laryngofaryngeaalinen häiriö tai systeemisiä allergisia reaktioita (äkillisesti alkava sairaus, jossa ilmenee iho- tai limakalvo-oireita tai molempia, hengitystoiminnan heikkenemistä, pitkäkestoisia maha-suolikanavan oireita tai verenpaineen alenemista ja/tai liittänoireita). Kerro potilaalle liittänoireista ja -löydöksistä ja kehoita heitä oireiden ilmetessä lopettamaan hoito sekä hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon. Hoitoa saa jatkaa vain lääkärin ohjeen mukaan.

#### Aiempi systeeminen allerginen reaktio allergeeneilla toteutettavalle immuunihoidolle

Aitgryshoidon aloittamista potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet systeemisen allergisen reaktion allergeeneilla toteutetusta immuunihoidosta, on harkittava tarkkaan, ja mahdollisten reaktioiden hoitotoimenpiteisiin on oltava valmius.

#### Astma

Astma on vaikea-asteisten systeemisten allergisten reaktioiden tunnettu riskitekijä. Astman status on arvioitava tarkkaan ennen hoidon aloitusta (ks. kohta 4.3).

Liittänoireiden astman pitää olla hyvässä hoitotasapainossa Aitgryshoitoa aloitettaessa ja koko hoidon ajan. Astmalääkityksen äkillinen lopettaminen Aitgryshoidon aloituksen jälkeen ei ole suositeltavaa. Potilaita, joilla on samanaikainen astma, on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos astma pahenee äkillisesti.

Jos astmaa sairastavalle potilaalle ilmaantuu äkillinen hengitystieinfektio, Aitgryshoidon aloitusta pitää siirtää, kunnes infektio on parantunut.

#### Sydän- ja verisuonitaudit

Systeemiset allergiset reaktiot voivat aiheuttaa tavallista suuremman riskin potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitauti. Tämä on otettava huomioon ennen Aitgryshoidon aloittamista.

#### Beetasalpaajat

Beetasalpaajia käyttävät potilaat eivät välttämättä saa vastetta vakavien systeemisten reaktioiden, kuten anafylaksian, hoitoon käytettäviin adrenaliiniannoksiin. Beetasalpaajat estävät adrenaliinin sydämen toimintaa stimuloivaa ja keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta.

#### Monoamiinioksidaasin estäjät, trisykliset antidepressantit ja katekolioksimetyylitransferaasin estäjät

Allergeeneilla toteutettavaa immuunihoidoa potilailla, joita hoidetaan monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjillä, trisyklisillä antidepressanteilla tai katekolioksimetyylitransferaasin (COMT:n) estäjillä, on harkittava tarkkaan, sillä nämä hoidot voivat voimistaa adrenaliinin vaikutusta.

#### Lievät ja keskivaikavat paikalliset allergiset reaktiot

Hoidossa potilas altistetaan allergeeneille, joille hän on allerginen. Tästä syystä suunielun alueella voi olla odotettavissa lieviä tai kohtalaisia allergisia reaktioita (esim. suun kutina, nielun ärsytys, korvien kutina). Jos potilaalla ilmenee merkittäviä antopaikassa todettavia reaktioita, voidaan harkita oireenmukaista hoitoa (esim. antihistamiineja).

#### Suun leesiot

Suukirurgian yhteydessä, hampaanpoisto mukaan lukien, Aitgrys-hoidon aloitusta pitää siirtää ja meneillään oleva hoito keskeyttää, kunnes suuontelo on täysin parantunut.

#### Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta on ilmoitettu Aitgrys-hoidon yhteydessä. Jos Aitgrys-hoidon aikana ilmenee vaikea-asteisia tai jatkuvia mahalaukkuun ja ruokatorveen liittyviä oireita, nielemishäiriö ja rintakipu mukaan lukien, Aitgrys-hoito on keskeytettävä ja lääkärin arvioitava potilaan tilanne. Hoitoa saa jatkaa vain lääkärin ohjeen mukaan.

#### Remissiossa oleva autoimmuunitauti

Jos potilaalla on remissiossa oleva autoimmuunitauti, Aitgrys-valmistetta on määrättävä varoen.

#### Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi kuten galaktosemia, tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Aitgrys-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaiden oli mahdollista ottaa lääkkeitä allergisten oireiden hoitoon (antihistamiineja, steroideja), ei ilmoitettu yhteisvaikutuksia.

Muilla allergeeneilla Aitgrys-hoidon aikana toteutettuun immuunihoitoon liittyvistä mahdollisista riskeistä ei ole tietoja.

Samanaikainen hoito allergialäkkeillä tai IgE:n estäjillä, kuten omalitsumabilla, saattaa lisätä potilaan toleranssia immuunihoitolle. Tämä on otettava huomioon näiden lääkkeiden käytön lopettamisen yhteydessä.

Rokotteiden antamisesta Aitgrys-hoidon aikana ei ole kliinistä kokemusta. Rokotteita voidaan antaa keskeyttämättä Aitgrys-hoitoa, kun lääkäri on ensin arvioinut potilaan yleistilan.

### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Aitgrys-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Vakavien systeemisten allergisten reaktioiden (anafylaktisten reaktioiden) mahdollisen riskin vuoksi Aitgrys-hoitoa ei pidä aloittaa raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos raskaus alkaa hoidon aikana, Aitgrys-valmisteen käyttöä voi tarvittaessa jatkaa, mutta potilasta on seurattava tarkkaan.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö viiden heinäsiitepölystä valmistettu allergeeniute rintamaitoon.

Varotoimen suositellaan, ettei allergeeneilla toteutettavaa immuunihoitoa aloiteta imetyksen aikana.

Kuitenkin koska imettävän äidin systeeminen altistuminen Aitgrys-valmisteen vaikuttavalle aineelle on hyvin vähäinen, Aitgrys-valmisteen käyttöä voidaan harkita imetyksen aikana ottaen huomioon hoidon hyödyt äidille ja imetyksen hyödyt lapselle.

#### Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

Aitgrys-valmisteen vaikuttavalla aineella ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia eläimillä. Viiden heinän siitepölystä valmistetulla allergeeniutteella tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa miehen ja naisen sukupuolielinten histopatologisessa tutkimuksessa ei kuitenkaan todettu haitallisia löydöksiä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Aitgrys-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### ***Yhteenveto turvallisuusprofiilista***

Aitgrys-hoidossa potilaat altistetaan allergeeneille, jotka saattavat aiheuttaa antopaikassa todettavia reaktioita ja/tai systeemisiä allergisia oireita.

Antokohdassa todettavia reaktioita (esim. suun kutinaa ja nielun ärsytystä) voi näin ollen ilmetä hoidon aikana.

Jos potilaalla ilmenee antopaikassa todettava reaktio, voidaan harkita oireenmukaista hoitoa (esim. antihistamiineja).

##### ***Haittavaikutustaulukko***

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Aitgrys 300 RI -valmistetta annettiin kerran päivässä yhteensä 1 038 aikuiselle ja 154 pediatrielle potilaalle, joilla oli heinän siitepölyn aiheuttama rinokonjunktiviitti. Seuraavassa taulukossa on yhteenveto näillä potilailla ilmoitetuista haittavaikutuksista.

Tutkimuksen ennenaikaiseen keskeyttämiseen johtaneista haittavaikutuksista suurin osa oli yhdenmukaisia antopaikassa todettavien reaktioiden kanssa. Ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, eivätkä ne olleet vakavia.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista elinjärjestelmittäin, yleisyys [hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )]. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset ilmoitetaan seuraavassa taulukossa yleisyydellä ”tuntematon”.

<b>Elinjärjestelmä / yleisyys / haittavaikutukset</b>		
<b>Infektiot</b>	Yleinen Melko harvinainen	Nasofaryngiitti, riniitti Huuliherpes, korvatulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	Melko harvinainen	Lymfadenopatia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Melko harvinainen Tuntematon	Yliherkkyys, oraalinen allergiaoireyhtymä Anafylaktinen reaktio
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Melko harvinainen	Masennus

<b>Hermosto</b>	Hyvin yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Päänsärky Heitehuimaus, makuhäiriö, uneliaisuus Ahdistuneisuus
<b>Silmät</b>	Yleinen Melko harvinainen	Sidekalvotulehdus, silmän kutina, lisääntynyt kyynelvuoto Silmän edeema, silmän verekkyyys, kuivasilmäisyys
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Yleinen Melko harvinainen	Korvien kutina Epämiellyttävät tuntemukset korvassa
<b>Verisuonisto</b>	Harvinainen	Kasvojen ja kaulan punoitus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen	Nielun ärsytys Nielun turpoaminen, astma, hengenahdistus, yskä, äänihäiriö, allerginen riniitti (nenän tukkoisuus, aivastaminen, rinorrea, epämukavat tuntemukset nenässä), sivuonteloiden tukkoisuus Kurkunpään edeema, hengityksen vinkuminen, ahtauden tunne nielussa, nielun hypestesia
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Suun kutina Suun edeema, kielen edeema, huulten edeema, suunielun rakkulat, suutulehdus, ripuli, oksentelu, mahakipu, dyspepsia, nielemishäiriö, pahoinvointi, kielikipu, suun hypestesia, suun parestesia, suunielun kipu, epämiellyttävät tuntemukset suunielussa, epämiellyttävät tuntemukset suussa, kielen kutina, huulten kutina, kuiva suu, kuiva nielu Kitalaen edeema, gastriitti, gastroesofageaalinen refluksi, suun haavaumat, ruokatorven kipu, suukipu, huulitulehdus, röyhtäily, ientulehdus, kielitulehdus, nielemiskipu, suun häiriö, sylkirauhasten suureneminen, syljen liikaeritys, kielen häiriö Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Nokkosihottuma, atooppinen ihottuma kutina Angioedeema, ihottuma, akne Kasvojen edeema
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Yleinen Melko harvinainen	Epämiellyttävät tuntemukset rinnassa Palan tunne nielussa, voimattomuus, influenssan kaltainen sairaus
<b>Tutkimukset</b>	Harvinainen	Eosinofiilien määrän suureneminen
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	Melko harvinainen	Ekskoriaatio

Aikuisilla, jotka saivat kliinisessä tutkimuksessa Aitgrys-hoitoa kolmen perättäisen heinäsiitöpölykauden ajan, ilmoitettiin toisella ja kolmannella hoitokaudella harvempia haittavaikutustyyppisiä kuin ensimmäisellä hoitokaudella, ja haittavaikutusten yleisyydet olivat pienempiä.

### ***Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus***

Aitgrys-hoidossa potilaat altistetaan allergeeneille, jotka saattavat aiheuttaa antopaikassa todettavia reaktioita ja/tai systeemisiä allergisia oireita.

Antokohdassa todettavia reaktioita (esim. suun kutinaa ja nielun ärsytystä) voi näin ollen ilmetä hoidon aikana. Jos potilaalla ilmenee antopaikassa todettava reaktio, voidaan harkita oireenmukaista hoitoa (esim. antihistamiineja).

Kuten muillakin allergeeneilla toteutettavassa immuunihoidossa, hoidon aikana voi ilmetä allergisia reaktioita, kuten vaikea-asteinen laryngofaryngeaalinen häiriö tai systeemisiä allergisia reaktioita (äkillisesti alkava sairaus, jossa ilmenee iho- tai limakalvo-oireita tai molempia, hengitystoiminnan heikkenemistä, pitkäkestoisia maha-suolikanavan oireita tai verenpaineen alenemista ja/tai liittänoireita). Kerro potilaalle liittänoireista ja -löydöksistä ja kehota heitä oireiden ilmetessä lopettamaan hoito sekä hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon. Hoitoa saa jatkaa vain lääkärin ohjeen mukaan.

### Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili on pediatrisilla potilailla yleisesti ottaen samankaltainen kuin aikuisilla. Seuraavia haittavaikutustaulukossa lueteltuja reaktioita ilmoitettiin pediatrialla potilailla yleisemmin kuin aikuisilla: yskä, nasofaryngiitti, suun edeema (hyvin yleinen), suun allergiaoireyhtymä, huulitulehdus, kielitulehdus, palan tunne nielussa, epämiellyttävät tuntemukset korvassa (yleinen).

Haittavaikutustaulukossa lueteltujen reaktioiden lisäksi Aitgrys-hoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla ilmoitettiin seuraavia reaktioita: risatulehdus, keuhkoputkitulehdus (yleinen), rintakipu (melko harvinainen).

### Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset tiedot

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa aikuisilla, nuorilla ja lapsilla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia: astman paheneminen, systeeminen allerginen reaktio, eosinofiilinen ruokatorvitulehdus.

Näiden haittavaikutusten yleisyyttä Aitgrys-hoidon aikana ei tiedetä.

### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: <http://www.fimea.fi>

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Jos otetaan suositeltua suurempia vuorokausiannoksia, haittavaikutusten, myös systeemisten haittavaikutusten ja vaikea-asteisten paikallisten haittavaikutusten, riski on tavallista suurempi. Jos ilmenee vaikea-asteisia oireita, kuten angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänen muutoksia tai täysinäisyyden tunnetta nielussa, on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Yliannostuksen tapahtuessa haittavaikutukset pitää hoitaa oireenmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Allergeeniuutteet, heinän siitepöly, ATC-koodi: V01AA02

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Aitgrys-valmistetta käytetään potilaille, joilla on spesifisen IgE-välitteisen allergian oireena heinän siitepölyn aiheuttama allerginen nuha, johon voi liittyä sidekalvotulehdus.

Farmakodynaaminen vaikutus kohdistuu immuunijärjestelmään. Tavoitteena on saada aikaan immuunivaste allergeenille, jolla potilasta hoidetaan. Spesifisen immuunihoidon kliinisen vaikutuksen täydellistä ja täsmällistä toimintamekanismia ei täysin tunneta, eikä sitä ole dokumentoitu täydellisesti. Aitgrys-hoidon on osoitettu indusoivan systeemisesti kilpailevaa vasta-ainevastetta heinän allergeeneihin, ja se saa aikaan spesifisen IgG:n määrän suurenemisen. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Tutkimus VO34.04

Eurooppalaiseen monikansalliseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen osallistui 628 aikuista, joilla oli heinän siitepölyn aiheuttama heinänuha ja/tai rinokonjunktiviitti, mikä oli varmistettu ihokokeilla ja/tai heinän spesifisen IgE:n positiivisella titterillä.

Potilaat satunnaistettiin 4 ryhmään: lume (n = 156), Aitgrys 100 RI/vrk (n = 157), Aitgrys 300 RI/vrk (n = 155) ja Aitgrys 500 RI/vrk (n = 160).

Kukin potilas sai kielen alle annettavan annoksen kerran vuorokaudessa noin 4 kuukauden ajan ennen siitepölykauden alkua, ja hoito jatkui yhden siitepölykauden loppuun saakka. Tulosten analyysi perustui 569 arviointikelpoiseen potilaaseen (lume, n = 148; Aitgrys 100 RI, n = 142; Aitgrys 300 RI, n = 136; Aitgrys 500 RI, n = 143). Teho määritettiin tämän yhden siitepölykauden aikana ilmenneiden rinokonjunktiviittioireiden kokonaispistemäärän (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS; ks. tarkemmin jäljempänä) perusteella.

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että 500 RI ja 300 RI olivat yhtä tehokkaita; turvallisuustiedot olivat 300 RI:n eduksi, minkä perusteella suositelluksi annokseksi valittiin 300 RI/vrk.

Tehoa koskevasta analyysistä, jossa verrattiin 300 RI-ryhmää lumeryhmään (hoitoaikaan mukaisessa potilasjoukossa oli RI-ryhmässä 136 potilasta ja lumeryhmässä 148 potilasta), saatiin seuraavat tulokset:

VO34.04-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (yhden siitepölykauden aikana)

#### **Ensisijainen pääte tapahtuma**



Tutkimus VO34.04	Aitgrys 300 RI Keskiarvo (keskihajonta)	Lume Keskiarvo (keskihajonta)	Absoluuttinen korjattu ero Keskiarvo[CI 95%]	Suhteellinen keskiarvojen ero* %	p-arvo**
	<i>Mediaani</i>	<i>Mediaani</i>			
Rinokonjunktiviittioireiden pisteet <sup>A</sup>	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09, -0,69]	27,3 %	0,0001

\*Suhteellinen keskiarvojen ero: absoluuttinen ero / lume

\*\* p-arvo ANCOVA

<sup>A</sup> Oirepisteet: Kunkin potilaan keskimääräiset päivittäiset rinokonjunktiviittioireiden kokonaispisteet heinänsiitepölykauden aikana.

Rinokonjunktiviittioireita olivat aivastaminen, nenän vuotaminen, nenän kutina, nenän tukkoisuus, silmien vetistäminen ja silmien kutina (pistemäärän vaihteluväli 0–18; suurin arvo 18 osoittaa kaikkien kuuden oireen jatkumista hyvin vaikeasteisina).

## Toissijaiset pääte tapahtumat

Tutkimus VO34.04	Aitgrys 300 RI Keskiarvo (keskihajonta)	Lume Keskiarvo (keskihajonta)	Absoluuttinen korjattu ero Keskiarvo[CI 95%]	Suhteellinen keskiarvojen ero* %	p-arvo**
	<i>Mediaani</i>	<i>Mediaani</i>			
Varalääkkeen käyttö <sup>B</sup>	19,7 % (24,8) 10,6 %	27,9 % (29,3) 19,7 %	-	-	-
Elämänlaatupisteet <sup>C</sup>	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,01) 1,20	-0,25 [-0,47, -0,04]	21,1 %	= 0,0199

\*Suhteellinen keskiarvojen ero: absoluuttinen ero / lume

\*\* p-arvo ANCOVA

<sup>B</sup> Varalääkkeen käyttö: Päivät (%), joina potilas käytti varalääkettä vähintään kerran, p-arvo 0,0194 ei merkitsevä (Wilcoxon).

<sup>C</sup> Elämänlaatua arvioitiin siitepölykauden huipussa rinokonjunktiviittioireiden liittyvää elämänlaatua mittaavalla kyselyllä (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ; asteikko 0–7, jossa suurempi pistemäärä kuvaa heikompaa elämänlaatua).

Potilaiden kokonaisarvio hoidon tehosta: Aitgrys 300 RI -ryhmässä 119/136 potilasta (88 %) ja lumeryhmässä 108/148 potilasta (73 %) piti oireita vähän tai kohtalaisesti lievempinä tai paljon tai hyvin paljon lievempinä verrattuna muistikuvansa edellisestä siitepölykaudesta.

Tulokset (ANCOVA) kuuden oireen yksittäisistä pistemääristä (keskiarvo), joiden vaihteluväli oli 0–3, osoittivat eroa 300 RI:n eduksi lumeeseen verrattuna aivastamisen (-0,19), nenän vuotamisen (-0,23), nenän kutinan (-0,23), nenän tukkoisuuden (-0,28), silmien kutinan (-0,24) ja silmien vetistämisen (-0,21) suhteen.

Näiden potilaiden osuus, jotka eivät käyttäneet varalääkettä, oli 300 RI -ryhmässä 35,3 % ja lumeryhmässä 27,0 % (ei merkitsevä).

## Post-hoc-päätetapahtumat (sokkouttamisen jälkeen):

Tutkimus VO34.04	Aitgrys 300 RI Keskiarvo (keskihajonta)	Lume Keskiarvo (keskihajonta)	Absoluuttinen korjattu ero Keskiarvo[CI 95%]	Suhteellinen keskiarvojen ero* %	p-arvo
	<i>Mediaani</i>	<i>Mediaani</i>			
Keskimääräiset korjatut oirepisteet <sup>D</sup>	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66, -1,02]	29,1 %	< 0,0001**
Keskimääräiset varalääkkeen pisteet <sup>E</sup>	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29, -0,05]	35,0 %	0,0047**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>F</sup>	43,5 % (33,8) 38,6	28,7 % (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD <sup>G</sup>	25,3 % (30,2) 10,9	14,9 % (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

\*Suhteellinen keskiarvojen ero: absoluuttinen ero / lume

\*\* p-arvo ANCOVA/\*\*\* p-arvo Wilcoxon

<sup>D</sup> Keskimääräiset korjatut oirepisteet (Average Adjusted Symptom Score, AASS): Varalääkkeen käytön suhteen korjatut keskimääräiset oirepisteet (kunkin potilaan osalta päivittäisten oirepisteiden ja päivittäisen varalääkkeen käytön perusteella)

<sup>E</sup> Keskimääräiset varalääkkeen pisteet: Kunkin potilaan keskimääräiset päivittäiset varalääkkeen pisteet heinänsiitepölykauden aikana. Lääkkeiden käyttö pisteytettiin seuraavasti: ei varalääkettä = 0, antihistamiinit (suun kautta ja/tai silmiin) = 1, nenäkortikosteroidit = 2 ja suun kautta otettavat kortikosteroidit = 3.

<sup>F</sup> PSCD<sub>2.0</sub> (Percentage of Symptom Controlled Days): Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin oirepisteet olivat enintään 2 eikä varalääkkeen käyttöä.

<sup>G</sup> PSFD (Proportion of Symptom and rescue medication-Free days): Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin ei oireita eikä varalääkkeen käyttöä.

Kuudellakymmenellä yhdellä (45 %) 300 RI -ryhmän potilaista ja 40:llä lumeryhmän potilaista (27 %) oli yli 50 % päivää, jolloin oireet olivat hallinnassa (oirepisteet enintään 2 eikä varalääkkeen käyttöä) heinänsiitepölykauden aikana.

## Pediatriset potilaat

### Tutkimus VO52.06

Eurooppalaiseen monikansalliseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (VO52.06) osallistui 278 iältään 5–17-vuotiasta potilasta, joilla oli heinänsiitepölyn aiheuttama heinänuha ja/tai rinokonjunktiviitti, mikä oli varmistettu ihokokeilla ja heinänsiitepölyn spesifisen IgE:n positiivisella titterillä.

Potilaat satunnaistettiin 2 ryhmään: lume (n = 139) tai Aitgrys 300 RI/vrk (n = 139). Kunkin potilas sai kielen alle annettavan annoksen kerran vuorokaudessa noin 4 kuukauden ajan ennen siitepölykauden alkua, ja hoito jatkui yhden siitepölykauden loppuun saakka. Annosta suurennettiin asteittain hoitojakson 3 ensimmäisen päivän aikana 100 RI/vrk aloitusannoksesta 100 RI/vrk enintään annokseen 300 RI/vrk. Tulosten analyysi perustui 266 arviointikelpoiseen potilaaseen (lume, n = 135 ja Aitgrys 300 RI, n = 131). Teho määritettiin tämän yhden siitepölykauden aikana ilmenneiden rinokonjunktiviittioireiden kokonaispistemäärän (RTSS; ks. tarkemmin jäljempänä) perusteella.

Tehoa koskevasta analyysistä, jossa verrattiin 300 RI -ryhmää lumeryhmään (hoitoaika mukaisessa potilasjoukossa oli RI-ryhmässä 131 potilasta ja lumeryhmässä 135 potilasta), saatiin seuraavat tulokset:

VO52.06-tutkimus: tehoa koskevat tulokset (yhden siitepölykauden aikana):

### **Ensisijainen pääte tapahtuma**

<b>Tutkimus VO52.06</b>	<b>Aitgrys 300 RI Keskiarvo (keskihajonta)</b> <i>Mediaani</i>	<b>Lume Keskiarvo (keskihajonta)</b> <i>Mediaani</i>	<b>Absoluuttinen korjattu ero Keskiarvo[CI 95%]</b>	<b>Suhteellinen keskiarvojen ero*</b> %	<b>p-arvo**</b>
Rinokonjunktiviitin oirepisteet <sup>A</sup>	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80, -0,46]	28,0 %	0,001

\*Suhteellinen keskiarvojen ero: absoluuttinen ero / lume

\*\* p-arvo ANCOVA

<sup>A</sup> Oirepisteet: Kunkin potilaan keskimääräiset päivittäiset rinokonjunktiviittioireiden kokonaispisteet heinänsiitepölykauden aikana. Rinokonjunktiviitin oireita olivat aivastaminen, nenän vuotaminen, nenän kutina, nenän tukkoisuus, silmien vetistäminen ja silmien kutina (pistemäärän vaihteluväli 0–18; suurin arvo 18 osoittaa kaikkien kuuden oireen jatkumista hyvin vaikeasteisina).

### **Toissijaiset pääte tapahtumat**

<b>Tutkimus VO52.06</b>	<b>Aitgrys 300 RI Keskiarvo (keskihajonta)</b> <i>Mediaani</i>	<b>Lume Keskiarvo (keskihajonta)</b> <i>Mediaani</i>	<b>Absoluuttinen korjattu ero Keskiarvo[CI 95%]</b>	<b>Suhteellinen keskiarvojen ero*</b> %	<b>p-arvo**</b>
-------------------------	---	---	---	--	-----------------

Keskimääräiset varalääkkeen pisteet <sup>B</sup>	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34, -0,06]	24,1 %	0,0064
Varalääkkeen käyttö <sup>C</sup>	35,4 % (33,2) 26,8 %	46,5 % (34,6) 49,0 %	-	-	-

\*Suhteellinen keskiarvojen ero: absoluuttinen ero / lume

\*\*p-arvo ANCOVA

<sup>B</sup> Keskimääräiset varalääkkeen pisteet: Kunkin potilaan keskimääräiset päivittäiset varalääkkeen pisteet heinänsiitepölykauden aikana. Lääkkeiden käyttö pisteeytettiin seuraavasti: ei varalääkettä = 0, antihistamiinit (suun kautta ja/tai silmiin) = 1, nenäkortikosteroidit = 2 ja suun kautta otettavat kortikosteroidit = 3.

<sup>C</sup> Varalääkkeen käyttö: Päivät (%), joina potilas käytti varalääkettä vähintään kerran, p-arvo 0,0146 ei merkitsevä (Wilcoxon).

Erilliset oirepisteet: Tulokset (ANCOVA) kuuden oireen yksittäisistä pistemääristä (keskiarvo), joiden vaihteluväli oli 0–3, osoittivat eroa 300 RI:n eduksi lumeeseen verrattuna nenän vuotamisen (-0,16), nenän tukkoisuuden (-0,26), silmien kutinan (-0,33) ja silmien vetistämisen (-0,21) suhteen.

Niiden potilaiden osuus, jotka eivät käyttäneet varalääkettä, oli 300 RI -ryhmässä 18,3 % ja lumeryhmässä 14,8 % (ei merkitsevä).

### Post-hoc-päätetapahtumat (sokkouttamisen jälkeen):

Tutkimus VO52.06	Aitgrys 300 RI Keskiarvo (keskihajonta) <i>Mediaani</i>	Lume Keskiarvo (keskihajonta) <i>Mediaani</i>	Absoluuttinen korjattu ero Keskiarvo[CI <sub>95%</sub> ]	Suhteellinen keskiarvojen ero* %	p-arvo
Keskimääräiset korjatut oirepisteet <sup>D</sup>	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51, -0,78]	29,8 %	0,0002**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>E</sup>	33,8 % (30,0) 30,0	23,7 % (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD <sup>F</sup>	19,2 % (24,9) 5,2	10,5 % (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

\*Suhteellinen keskiarvojen ero: absoluuttinen ero / lume

\*\* p-arvo ANCOVA/\*\* p-arvo Wilcoxon

<sup>D</sup> Keskimääräiset korjatut oirepisteet (Average Adjusted Symptom Score, AASS): Varalääkkeen käytön suhteen korjatut keskimääräiset oirepisteet (kunkin potilaan osalta päivittäisten oirepisteiden ja päivittäisen varalääkkeen käytön perusteella)

<sup>E</sup> PSCD<sub>2-0</sub> (Percentage of Symptom Controlled Days): Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin oirepisteet olivat enintään 2 eikä varalääkkeen käyttöä.

<sup>F</sup> PSFD (Proportion of Symptom and rescue medication-Free days): Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin ei oireita eikä varalääkkeen käyttöä.

Neljälläkymmenellä neljällä (34 %) 300 RI -ryhmän potilaista ja 26:lla lumeryhmän potilaista (19 %) oli yli 50 % päivää, jolloin oireet olivat hallinnassa (oirepisteet enintään 2 eikä varalääkkeen käyttöä) heinänsiitepölykauden aikana.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Suurin osa Aitgrys-valmisteen sisältämistä allergeeneista on proteiinien ja glykoproteiinien sekoituksia. Veressä olevilla kokonaisilla allergeeneilla ei ole suoranaista biologista hyötyosuutta. Siksi eläimillä tai ihmisillä ei ole tehty Aitgrys-valmisteen farmakokineettistä profiilia ja metaboliaa selvittäviä tutkimuksia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, paikallista toleranssia sekä alkuiden ja sikiöiden kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Nuorille rotille tehdyissä toksisuustutkimuksissa suurimman annoksen (300-kertainen ihmisen suurimpaan hoitoannokseen verrattuna) päivittäiseen antoon 10 viikon ajan liittyi vain uroksilla

merkittävästi lyhentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT), mutta kliinisiä merkkejä tai histopatologisia löydöksiä ei todettu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

- Selluloosa, mikrokiteinen
- Kroskarmelloosinatrium
- Laktoosimonohydraatti
- Magnesiumstearaatti
- Mannitoli (E421)
- Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Nämä lääkevalmisteet eivät vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### 100 RI & 300 RI

Yksi pieni läpipainopakkaus, jossa on kolme 100 RI -resoriblettiä, ja yksi läpipainopakkaus, jossa on kaksikymmentäkahdeksan 300 RI -resoriblettiä.

Kussakin läpipainopakkauksessa (alu/alu) on toisella puolen kalvo (polyamidi/alumiini/polyvinyylidikloridi) ja toisella puolen kuumasaumattu folio (alumiini), jonka toinen puoli on lakkapäällysteinen (vinyyli). Läpipainopakkauksen tablettikuplat on numeroitu. Pakkauskoko: 31 resoriblettiä.

#### 300 RI

Yksi läpipainopakkaus, jossa on kolmekymmentä 300 RI -resoriblettiä. Läpipainopakkauksessa (alu/alu) on toisella puolen kalvo (polyamidi/alumiini/polyvinyylidikloridi) ja toisella puolen kuumasaumattu folio (alumiini), jonka toinen puoli on lakkapäällysteinen (vinyyli).

Läpipainopakkauksen tablettikuplat on numeroitu.

Pakkauskoot: 30 ja 90 resoriblettiä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STALLERGENES

6 rue Alexis de Tocqueville

92160 ANTONY

Ranska  
Tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00  
Fax 0033 (0) 155 59 21 68

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

100 RI & 300 RI: 41592  
300 RI: 41593

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24 toukokuuta 2023

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.6.2023

## 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 allergiciteten 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-gräs<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Homolog 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 resoriblett Aitgrys ska tas under medicinsk tillsyn och patienten ska övervakas i 30 minuter.

### Dosering

Behandlingen består av en startfas (inklusive en upptrappingsperiod 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

Resoriblett 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 (FEV1 < 80 % av det prediktiva värdet) eller svår exacerbation av astma 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 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.

#### 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. Astmastatusen 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”.

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

	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, dysgeusi, somnolens
	Sällsynta	Ångest
<b>Ögon</b>	Vanliga	Konjunktivit, ögonklåda, ökat tårflöde
	Mindre vanliga	Ögonödem, okulär hyperemi, torra ögon
<b>Öron och balansorgan</b>	Vanliga	Öronklåda
	Mindre vanliga	Obehag i örat
<b>Blodkärl</b>	Sällsynta	Rodnad
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	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
<b>Magtarmkanalen</b>	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
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Vanliga	Nässelutslag, atopisk dermatit, klåda
	Mindre vanliga	Angioödem, hudutslag, akne
	Sällsynta	Ansiktsödem
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationen</b>	Vanliga	Obehag i bröstet
	Mindre vanliga	Klumpkänsla i halsen, asteni, influensaliknande sjukdom
<b>Undersökningar</b>	Sällsynta	Förhöjt eosinofiltantal
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	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 gräspollenssäsonger.

## **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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **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 trånghet 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 pollenssäsongens start och under en hel pollenssäsong. 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 symtompöäng för rinokonjunktivit (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS) (se detaljerad information nedan) under denna enstaka pollenssäsong.

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 placebogruppern (antalet deltagare i populationen Intent to Treat (ITT) var 136 respektive 148) visade följande resultat:

Effektresultaten i studie VO34.04 (under en pollenssäsong)

#### **Primärt effektmått**

<b>Studie VO34.04</b>	<b>Aitgrys 300 RI, medelvärde (SD)</b>	<b>Placebo, medelvärde (SD)</b>	<b>Absolut justerad skillnad, medelvärde [KI 95 %]</b>	<b>Relativ medelskillnad*</b>	<b>p-värde**</b>
	<i>Median</i>	<i>Median</i>		<b>%</b>	
Symtompöäng för rinokonjunktivit <sup>A</sup>	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

<sup>A</sup> 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 allvarig 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 <sup>B</sup>	19,7 % (24,8) 10,6 %	27,9 % (29,3) 19,7 %	-	-	-
Livskvalitetspoäng <sup>C</sup>	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

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

<sup>C</sup> 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 <sup>D</sup>	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 <sup>E</sup>	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29 ; -0,05]	35,0 %	0,0047**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>F</sup>	43,5 % (33,8) 38,6	28,7 % (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD <sup>G</sup>	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

<sup>D</sup> 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).

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

<sup>F</sup> Procentandel symptomkontrollerade dagar (PSCD<sub>2.0</sub>): Andel dagar med en symtompöäng på högst 2 och utan tilläggsmedicinering.

<sup>G</sup> 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 gräspollenssäsongen jämfört med 40 patienter (27 %) i placebogruppen.

## Pediatrik 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 pollenssäsongens start och under en hel pollenssäsong. 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 pollenssäsong.

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 pollenssäsong):

### **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 <sup>A</sup>	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

<sup>A</sup> Symtompöäng: Genomsnittligt dagligt symtompöäng för rinokonjunktivit för varje patient under gräspollenssäsongen. 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>	<b>Medelvärde [KI 95 %]</b>		
Genomsnittlig poäng för tilläggsmedicinering <sup>B</sup>	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 <sup>C</sup>	35,4 % (33,2) 26,8 %	46,5 % (34,6) 49,0 %	-	-	-

\*Relativ medelskillnad: Absolut skillnad/placebo

\*\*p-värde ANCOVA

<sup>B</sup> 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.

<sup>C</sup> 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) <i>Median</i>	Placebo, medelvärde (SD) <i>Median</i>	Absolut justerad skillnad, medelvärde [KI 95%]	Relativ medelskillnad* %	p-värde
Genomsnittlig justerad symtompöäng <sup>D</sup>	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51 ; -0,78]	29,8 %	0,0002**
PSCD <sub>2-0</sub> <sup>E</sup>	33,8 % (30,0) 30,0	23,7 % (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD <sup>F</sup>	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

<sup>D</sup> 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).

<sup>E</sup> Procentandel symtomkontrollerade dagar (PSCD<sub>2-0</sub>): Andel dagar med en symtompöäng på högst 2 och utan tilläggsmedicinering.

<sup>F</sup> Proportion symtom- och tilläggsmedicineringsfria dagar (PSFD): Procentandel dagar utan symtom och utan intag av tilläggsmedicinering.

Fyrtiofyra patienter (34 %) i 300 RI-gruppen hade mer än 50 % symtomkontrollerade 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. Blistercellerna är numrerade.

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 & 300 RI: 41592  
300 RI: 41593

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24 maj 2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.6.2023