

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

ITULAZAX 12 SQ-Bet peroralni liofilizat

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Standardizirani alergenski ekstrakt cvetnega prahu navadne breze (*Betula verrucosa*) v jakosti 12 SQ-Bet* na peroralni liofilizat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

* [SQ-Bet je enota za izražanje jakosti zdravila ITULAZAX. SQ predstavlja metodo standardizacije na podlagi biološke aktivnosti zdravila, vsebnosti glavnega alergena in kompleksnosti alergenskega ekstrakta. Bet je okrajšava za brezo.]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralni liofilizat

Bel do sivo bel peroralni liofilizat z vtisnjeno podobo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ITULAZAX je indicirano za zdravljenje zmernega do hudega alergijskega rinitisa in/ali konjunktivitisa pri odraslih bolnikih, ki ga povzroča cvetni prah drevesnih vrst, homolognih z brezo¹. Zdravilo ITULAZAX je namenjeno bolnikom, ki imajo v klinični anamnezi simptome kljub uporabi zdravil za lajšanje simptomov in pozitiven rezultat testiranja preobčutljivosti na eno izmed drevesnih vrst, homolognih z brezo (kožni vbodni test in/ali specifični IgE test).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle bolnike je en peroralni liofilizat (12 SQ-Bet) dnevno.

Priporočljivo je, da se zdravljenje z zdravilom ITULAZAX uvede v obdobju izven sezone pojavljanja cvetnega prahu in nadaljuje v obdobju cvetenja dreves. Klinični učinek v sezoni cvetenja drevesnih vrst, homolognih z brezo, je bil dokazan, če se je zdravljenje začelo vsaj 16 tednov pred pričakovanim začetkom sezone cvetenja drevesnih vrst, homolognih z brezo, in se nadaljevalo skozi celo sezono. Klinični podatki za začetek zdravljenja med sezono pojavljanja cvetnega prahu niso na voljo.

Mednarodne smernice navajajo, da je potrebno 3-letno obdobje zdravljenja, da z imunoterapijo alergije dosežemo spremembe v poteku bolezni. Dolgoročna učinkovitost še ni dokazana. Če v prvem letu zdravljenja z zdravilom ITULAZAX ni opaznega izboljšanja, ni indikacije za nadaljevanje zdravljenja.

¹ Drevesne vrste, homologne z brezo: *Betula verrucosa* (breza), *Alnus glutinosa* (jelša), *Carpinus betulus* (gaber), *Corylus avellana* (leska), *Quercus alba* (hrast) in *Fagus sylvatica* (bukev).

Starejša populacija

Klinične izkušnje z zdravljenjem bolnikov, ki so stari ≥ 65 let, so omejene.

Pediatrična populacija

Klinične izkušnje pri zdravljenju z zdravilom ITULAZAX pri otrocih, starih 12–17 let, so omejene, pri otrocih, mlajših od 12 let, pa varnost in učinkovitost nista bili ugotovljeni. Zdravilo ITULAZAX ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let. Trenutno razpoložljivi podatki o zdravljenju mladostnikov so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati in trenutno razpoložljivi podatki še ne podpirajo uporabe tega zdravila v tej populaciji.

Način uporabe

Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX naj uvedejo samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem alergijskih bolezni. Prvi peroralni liofilizat naj bolnik vzame pod zdravnikovim nadzorom, bolnika pa je treba nadzorovati vsaj pol ure, da je dana možnost za pogovor o morebitnih takojšnjih neželenih učinkih in se po potrebi lahko uvede ustrezno zdravljenje.

Zdravilo ITULAZAX je peroralni liofilizat. Iz pretisnega omota ga je treba vzeti s suhimi prsti takoj po odprtju pretisnega omota in ga položiti pod jezik, kjer bo razpadla. Približno 1 minuto po uporabi tablete naj se bolnik izogiba požiranju. Naslednjih 5 minut naj ne uživa hrane in pijače.

Če je bilo zdravljenje z zdravilom ITULAZAX prekinjeno za do 7 dni, bolnik lahko sam nadaljuje z zdravljenjem. Če je bilo zdravljenje prekinjeno za več kot 7 dni, se je pred ponovnim pričetkom zdravljenja priporočljivo pogovoriti z zdravnikom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov (za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1).

Bolniki, ki imajo ob uvedbi zdravljenja $FEV_1 < 70$ % pričakovane vrednosti (po ustreznem farmakološkem zdravljenju).

Bolniki, ki so imeli v zadnjih 3 mesecih pred uvedbo hudo poslabšanje astme.

Bolniki, pri katerih je bila v zadnjih 3 mesecih pred uvedbo astma nenadzorovana.

Bolniki z aktivno sistemsko avtoimunsko boleznijo (ki se ne odziva na zdravljenje) in bolniki z okvarjenim imunskim sistemom, boleznimi imunske pomanjkljivosti ali imunosupresijo (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z malignimi neoplazmami, če je bolezen aktivna.

Bolniki z akutnimi hudimi vnetji v ustni votlini ali z ranami v ustni votlini (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hude sistemske alergijske reakcije

V primeru hudih sistemskih alergijskih reakcij, hudega poslabšanja astme, hudega otekanja žrela, težav pri požiranju, težav z dihanjem, spremembe glasu, hipotenzije ali občutka polnosti v žrelu, je potrebno zdravljenje prekiniti in takoj poklicati zdravnika. Začetni sistemski simptomi lahko vključujejo rdečico, srbenje, vročinski oblivi, splošno nelagodje in vznemirjenost/zaskrbljenost.

Ena od možnosti za zdravljenje hudih sistemskih alergijskih reakcij je adrenalin. Učinek adrenalina je lahko okrepljen pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepressivi, zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO) in/ali zaviralci COMT, posledice pa so lahko tudi usodne. Učinek adrenalina je pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, lahko zmanjšan.

Bolniki z obolenji srca so lahko v primeru sistemskih alergijskih reakcij izpostavljeni povečanemu tveganju. Klinične izkušnje pri zdravljenju bolnikov z obolenji srca z zdravilom ITULAZAX so omejene in pri predpisovanju imunoterapije alergije pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi obolenji je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki so že imeli sistemsko reakcijo na subkutano imunoterapijo alergije na cvetni prah dreves, je treba uvajanje zdravila ITULAZAX skrbno pretehtati, na voljo morajo biti vsa sredstva za zdravljenje možnih reakcij. To opozorilo temelji na izkušnjah s podobnim zdravilom v obliki podjezične tablete za imunoterapijo alergije na cvetni prah trav po prihodu zdravila na trg, ki kažejo, da je tveganje za pojav hude alergijske reakcije lahko povečano pri bolnikih, ki so predhodno že imeli sistemsko alergijsko reakcijo na subkutano imunoterapijo alergije na cvetni prah trav.

Astma

Astma je znan faktor tveganja za hude sistemske alergijske reakcije.

Hudo poslabšanje astme v zadnjih 12 mesecih je znani faktor tveganja za poslabšanja v prihodnosti. O zdravljenju z zdravilom Itulazax v takšnih okoliščinah so na voljo omejeni podatki.

Zdravila ITULAZAX niso preučevali pri bolnikih s hudo in/ali nenadzorovano astmo.

Bolnike je treba opozoriti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim astma nenadoma poslabša.

Pri astmatikih z akutno okužbo dihalnih poti je treba začetek zdravljenja z zdravilom ITULAZAX odložiti, dokler se okužba ne pozdravi.

Vnetje v ustni votlini

Pri bolnikih s hudim vnetjem v ustni votlini (npr. oralni lichen planus, razjede v ustni votlini ali kandidoza), ranami v ustni votlini ali pri bolnikih po kirurških posegih v ustni votlini, vključno s puljenjem ali izpadanjem zob, je treba začetek zdravljenja z zdravilom ITULAZAX preložiti, že uvedeno zdravljenje pa začasno prekiniti, da se rane v ustni votlini zacelijo.

Lokalne alergijske reakcije

Ob zdravljenju z zdravilom ITULAZAX je bolnik izpostavljen alergenu, ki povzroča alergijske simptome. Zaradi tega so lokalne alergijske reakcije v času zdravljenja pričakovane. Te reakcije so večinoma blage do zmerne, pojavijo pa se lahko tudi hujše reakcije. Prvih nekaj dni uporabe zdravila doma se lahko pojavijo neželeni učinki, ki jih prvi dan zdravljenja niso opazili. Če se pri bolniku zaradi zdravljenja pojavijo močnejši lokalni neželeni učinki, je potrebno razmisliti o uporabi antialergijskega zdravila (npr. antihistaminika).

Eozinofilni ezofagitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z drugimi podjezičnimi tabletami za imunoterapijo alergije, so poročali o posameznih primerih eozinofilnega ezofagitisa. Pri bolnikih s hudimi ali vztrajajočimi gastroezofagealnimi simptomi, kot sta disfagija ali dispepsija, je treba poiskati zdravniško pomoč.

Avtoimunske bolezni v remisiji

O zdravljenju alergije z imunoterapijo pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo v remisiji je na voljo le malo podatkov. Pri predpisovanju zdravila ITULAZAX tem bolnikom je zato potrebna previdnost.

Sočasno cepljenje

Klinične izkušnje o zdravljenju z zdravilom ITULAZAX in sočasnem cepljenju niso na voljo. Cepljenje brez prekinitve zdravljenja z zdravilom ITULAZAX se lahko izvrši po zdravnikovi oceni splošnega bolnikovega stanja.

Alergija na ribe

Zdravilo ITULAZAX lahko v sledovih vsebuje ribje beljakovine. Razpoložljivi podatki niso pokazali povečanega tveganja za pojav alergijskih reakcij pri bolnikih z alergijo na ribe.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli, prav tako niso odkrili nobenih možnih interakcij z drugimi zdravili. Sočasno zdravljenje s simptomatskimi antialergijskimi zdravili lahko zviša raven tolerance bolnika na imunoterapijo, kar je treba upoštevati ob ukinitvi tovrstnih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih izkušenj o uporabi zdravila ITULAZAX pri nosečih ženskah ni. Študije na živalih ne kažejo na povečano tveganje za zarodek. Zdravljenja z zdravilom ITULAZAX se med nosečnostjo ne sme uvajati. Če med zdravljenjem bolnica zanosi, se zdravljenje lahko nadaljuje po opravljeni oceni splošnega stanja bolnice (vključno s pljučno funkcijo) in oceni odzivov na predhodno uporabo zdravila ITULAZAX. Pri bolnicah, ki so že prej imele astmo, je med nosečnostjo priporočljivo skrbno nadzorovanje bolezni.

Dojenje

O uporabi zdravila ITULAZAX med dojenjem ni kliničnih podatkov. Ni pričakovati, da bi zdravilo vplivalo na dojene otroke.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu uporabe zdravila ITULAZAX na plodnost ni. Pri študijah toksičnosti ponavljajočih odmerkov na predhodno nezdravljenih miših obeh spolov niso opazili učinkov na reprodukcijske organe.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Bolniki, ki jemljejo zdravilo ITULAZAX, lahko v prvi vrsti pričakujejo blage do zmerne lokalne alergijske reakcije, ki se večinoma pojavijo v prvih nekaj dneh zdravljenja in izginejo v nekaj mesecih (v veliko primerih v enem do dveh tednih). Za večino dogodkov lahko pričakujemo, da se reakcija pojavi v 10 minutah po uporabi zdravila ITULAZAX vsak dan in izzveni v roku ene ure. Pojavijo se lahko tudi hujše lokalne alergijske reakcije (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, pridobljeni iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj, ki so preučevale uporabo zdravila ITULAZAX pri večinoma odraslih, in pri spremljanju zdravila po prihodu na trg, so prikazani v spodnji preglednici.

Neželeni učinki so razdeljeni v skupine glede na navedbo pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>pogosti</i>	rinitis
Bolezni imunskega sistema	<i>pogosti</i>	oralni alergijski sindrom
	<i>neznana pogostnost</i>	anafilaktična reakcija
Bolezni živčevja	<i>pogosti</i>	motnje okušanja

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>zelo pogosti</i>	srbenje ušes
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>zelo pogosti</i>	draženje v žrelu
	<i>pogosti</i>	kašelj, suho žrelo, disfonija, dispneja, orofaringealna bolečina, edem žrela, faringealna parestezija
	<i>občasni</i>	otekanje žrela, stiskanje v žrelu
Bolezni prebavil	<i>zelo pogosti</i>	edem ustne votline, srbeča ustna votlina, oralna parestezija, srbenje jezika
	<i>pogosti</i>	bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolezen, glosodinija, oralna hipoestezija, edem ustnic, srbeče ustnice, navzea, občutek nelagodja v ustni votlini, nastanek mehurjev na ustni sluznici, stomatitis, otekel jezik
	<i>občasni</i>	glositis, mehurčki na ustnicah, razjede v ustni votlini, draženje požiralnika
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti</i>	urtikarija
	<i>občasni</i>	angioedem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>pogosti</i>	občutek nelagodja v prsih, občutek tujka

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunoterapija alergije z zdravilom ITULAZAX vključuje ponavljajoče se dajanje naravnega alergena, na katerega je bolnik alergičen. Z namenom razjasnitve pričakovanih glede učinka zdravljenja in za zagotavljanje boljšega sodelovanja (kompliance) bolnika je treba ob uvedbi zdravljenja bolnika poučiti o neželenih učinkih, za katere je verjetno, da se bodo pojavili, in o tem, kako jih obvladati.

Lokalne alergijske reakcije se odražajo v zgornjih dihalih ali v prebavilih. O srbeči ustni votlini so poročali pri 39 % bolnikov, o draženju v žrelu pri 29 % bolnikov in o srbenju jezika pri 13 % bolnikov.

Sistemske alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so znan faktor tveganja pri bolnikih, ki se zdravijo z imunoterapijo alergije, in so značilne za ta razred zdravil.

Simptomi oralnega alergijskega sindroma se lahko pojavijo po zaužitju določene surove zelenjave, sadja ali oreščkov. Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX lahko poslabša simptome obstoječega oralnega alergijskega sindroma, poročali pa so tudi o pojavu nekaterih novih primerov oralnega alergijskega sindroma. Simptomi se tipično pojavijo ob začetku zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja lahko izzvenijo.

Pediatrična populacija

Zdravilo ITULAZAX ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let. Klinične izkušnje pri zdravljenju z zdravilom ITULAZAX pri otrocih, starih 12–17 let, so omejene. Varnost in učinkovitost zdravila ITULAZAX pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili ugotovljeni. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri 35 mladostnikih, ki so bili izpostavljeni zdravilu ITULAZAX v kliničnih preskušanjih, so bili po pogostnosti, tipu in jakosti podobni kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V preskušanju faze I pri odraslih bolnikih z alergijskim rinitisom in/ali konjunktivitisom, povzročeni s cvetnim prahom breze, so bili bolniki izpostavljeni odmerkom do 24 SQ-Bet. Za mladostnike ni podatkov o izpostavitvi odmerkom, ki bi bili višji od priporočenega dnevnega odmerka 12 SQ-Bet.

Pri odmerkkih, ki so večji od priporočenega dnevnega odmerka, se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno s tveganjem za pojav hudih sistemskih alergijskih reakcij ali lokalnih alergijskih reakcij. V primeru hudih sistemskih alergijskih reakcij, hudega poslabšanja astme, hudega edema žrela, težav pri požiranju, težav z dihanjem, spremembe glasu, hipotenzije ali občutka polnosti v žrelu je potrebno takoj poiskati zdravniško pomoč. Te reakcije je potrebno ustrezno simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: alergenski ekstrakti, cvetni prah dreves, oznaka ATC: V01AA05

Mehanizem delovanja

Zdravilo ITULAZAX je alergenski ekstrakt za imunoterapijo alergijskega rinitisa in/ali konjunktivitisa, ki ga povzroča cvetni prah drevesnih vrst, homolognih z brezo. Imunoterapija alergije je ponavljajoča se uporaba zdravil z alergeni pri alergičnih osebah z namenom spremeniti imunski odziv na alergen.

Farmakodinamični učinki imunoterapije alergije se kažejo z delovanjem na imunski sistem, vendar popoln in natančen mehanizem delovanja, ki bi pojasnil klinični učinek ni popolnoma razumljen. V več študijah se je izkazalo, da je za imunski odgovor na imunoterapijo alergije značilen porast za alergen specifičnih IgG₄. Za alergen specifični IgG₄ tekmuje z IgE pri vezavi na alergene in s tem zmanjša aktivacijo celic imunskega odziva. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ITULAZAX, je bilo potrjeno zmanjšanje vezave IgE na alergene breze, kar je spremljal še porast z zdravljenjem inducirane in za brezo specifičnega sistema odgovora protiteles IgG₄. Pred uvedbo zdravljenja so opazili veliko navzkrižno reaktivnost IgE na z brezo homologna drevesa, kar je kazalo na alergijsko preobčutljivost na drevesa iz te skupine, primerljivo raven navzkrižne reaktivnosti IgG₄ na z brezo homologna drevesa pa so opazili tudi po zdravljenju z zdravilom ITULAZAX. Porast v ravni IgG₄ je mogoče opaziti po približno 1 mesecu zdravljenja in se ohrani tekom celotnega obdobja zdravljenja.

Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX vodi tudi v porast serumskih ravni za jabolko specifičnega IgG₄ (Mal d 1).

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila ITULAZAX pri zdravljenju bolnikov z alergijskim rinitisom in/ali konjunktivitisom, s pridruženno astmo ali brez nje (nadzorovana/deloma nadzorovana), povzročeni s cvetnim prahom breze, sta bili dokazani v dveh dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (eno faze II in eno faze III). V splošnem so bolniki z alergijo na cvetni prah breze zdravilo ITULAZAX dobro prenašali in pomembnejših pomislekov glede varnosti zdravila niso zaznali. Zdravilo ITULAZAX vodi v izboljšanje nadzora nad boleznijo in v boljšo kakovost življenja, kar se odraža v olajšanju simptomov in zmanjšani potrebi po zdravljenju za zdravljenje alergije/simptomatsko zdravljenje. Rezultati merjenja učinkovitosti v teh dveh preskušanjih so opisani v nadaljevanju.

Faza II (TT-03)

Preskušanje faze II je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje, izvedeno v komori za izpostavljanje alergenu, z odmerki 2, 7 in 12 SQ-Bet (ITULAZAX) pri 219 odraslih osebah z rinokunjunktivitisom, povzročnim s cvetnim prahom breze. V skupino, ki je prejela zdravilo ITULAZAX v odmerku 12 SQ-Bet, je bilo vključenih 54 oseb, v skupino, ki je prejela placebo, pa je bilo vključenih 56 oseb. Osebe so bile izpostavljene cvetnemu prahu breze pred pričetkom zdravljenja in po 8, 16 in 24 tednih zdravljenja ter cvetnemu prahu hrasta pred uvedbo zdravljenja in po 24 tednih zdravljenja. Primarni opazovani dogodek je bil povprečni skupni rezultat simptomov v 24. tednu izpostavitve cvetnemu prahu breze. Skupni rezultat simptomov so izračunali kot vsoto rezultatov skupnih nosnih simptomov in skupnih očesnih simptomov.

V primerjavi s placebom je zdravljenje z zdravilom ITULAZAX po 16 tednih zdravljenja vodilo v zmanjšanje skupnega rezultata simptomov v času izpostavitve cvetnemu prahu breze, kar se je ohranilo do konca preskušanja po 24 tednih zdravljenja (Preglednica 1). Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX je vodilo tudi v zmanjšanje skupnega rezultata simptomov med izpostavitvijo cvetnemu prahu hrasta po 24 tednih zdravljenja (Preglednica 1). Rezultati nakazujejo, da je klinična učinkovitost zdravila ITULAZAX pri izpostavitvi cvetnemu prahu breze in hrasta podobna.

Preglednica 1 Analize, povezane z rezultati simptomov v času izpostavitve brezi in hrastu (TT-03)

primarni opazovani dogodki	N	prilagoje na srednja vrednost (<i>adjusted mean</i>)	absolutna razlika (placebo - ITULAZAX) [95-% IZ]	relativna razlika (%) glede na placebo [95-% IZ]	p-vrednost *
povprečni TSS v 16. tednu izpostavitve brezi (modificirani FAS)					
placebo	56	7,89	---	---	
ITULAZAX	54	6,18	1,70 [0,22 ; 3,18]	22 [3,18 ; 37,28]	0,02
povprečni TSS v 24. tednu izpostavitve brezi (modificirani FAS)					
placebo	56	7,10	---	---	
ITULAZAX	54	5,29	1,81 [0,33 ; 3,28]	25 [5,32 ; 42,51]	0,02
predhodno definirani sekundarni opazovani dogodki	N	prilagoje na srednja vrednost (<i>adjusted mean</i>)	absolutna razlika (placebo - ITULAZAX) [95-% IZ]	relativna razlika (%) glede na placebo [95-% IZ]	p-vrednost *
povprečni TSS v 24. tednu izpostavitve hrastu (modificirani FAS)					
placebo	56	7,47	---	---	
ITULAZAX	54	5,70	1,77 [0,18 ; 3,37]	24 [2,96 ; 41,31]	0,03

N = število preiskovancev v skupini, modificirani FAS = vsi preiskovanci, pri katerih so bili pridobljeni rezultati, absolutna razlika *p-vrednosti v testu = 0.

Spremenljivka odziva v analizi je bila: kvadratni koren povprečnega TSS (rezultati so bili preračunani nazaj na začetno merilo). Analiza je temeljila na LME modelu, kjer so bili zdravljenje, obisk (8, 16 in 24 tednov) in njune dvo-faktorske interakcije fiksni učinki skupine, povprečni TSS v izhodišču fiksna regresijska spremenljivka in skupina oseb (kohorta) v komori in osebek slučajni spremenljivki razreda.

TSS = skupni rezultat simptomov (*total symptom score*). IZ = interval zaupanja.

Faza III (TT-04)

Preskušanje faze III je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano, multinacionalno preskušanje, pri katerem je sodelovalo 634 odraslih in mladostnikov (starih 12–65 let) z alergijskim rinitisom in/ali konjunktivitisom, povzročeni s cvetnim prahom breze. Sodelujoči so prejeli zdravilo ITULAZAX v odmerku 12 SQ-Bet ali placebo približno 16 tednov pred pričetkom sezone cvetenja dreves in nadaljevali z jemanjem skozi celo sezono. Povprečni čas zdravljenja je znašal 32 tednov.

Primarni opazovani dogodek je bil povprečni skupni kombinirani rezultat (TCS, *total combined score*) simptomov rinokonjunktivitisa in uporabe zdravil skozi sezono cvetenja breze (BPS, *birch pollen season*).

Predhodno definirani ključni sekundarni opazovani dogodki so bili TCS med sezono cvetenja dreves (TPS, *tree pollen season*), ki je bila določena kot skupna sezona cvetenja jelše, leske in breze, in povprečni dnevni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa (DSS, *daily symptom score*) skozi BPS in TPS. Predhodno definirani sekundarni opazovani dogodki so vključevali dnevni rezultat uporabljenih zdravil (DMS, *daily medication score*) skozi BPS in TPS.

Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX je vodilo do statistično značilnega učinka zdravljenja v obdobju BPS in TPS. Sodelujoči, ki so prejeli zdravilo ITULAZAX, so v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, povprečno 50 dni (povprečno trajanje TPS) občutili zmanjšanje simptomov in uporabe zdravil (Preglednica 2).

Preglednica 2 Analiza simptomov in dnevnih rezultatov uporabljenih zdravil v obdobju cvetnega prahu (TT-04)

primarni opazovani dogodek	N	prilagoje na srednja vrednost (<i>adjusted mean</i>)	absolutna razlika (placebo - ITULAZAX) [95-% IZ]	relativna razlika (%) glede na placebo [95-% IZ]	p-vrednost *
povprečni TCS v obdobju BPS (FASBPS)					
placebo	292	7,62	---	---	
ITULAZAX	283	4,61	3,02 [1,99 ; 4,05]	40 [28,24 ; 49,51]	<0,0001
predhodno definirani sekundarni opazovani dogodki	N	prilagoje na srednja vrednost (<i>adjusted mean</i>)	absolutna razlika (placebo - ITULAZAX) [95-% IZ]	relativna razlika (%) glede na placebo [95-% IZ]	p-vrednost *
povprečni TCS v obdobju TPS (FASBPS)					
placebo	292	6,22	---	---	
ITULAZAX	283	3,95	2,27 [1,44 ; 3,11]	37 [24,99 ; 46,62]	<0,0001
povprečni DSS v obdobju BPS (FASBPS)					
placebo	292	3,60	---	---	
ITULAZAX	283	2,28	1,32 [0,84 ; 1,81]	37 [25,29 ; 46,70]	<0,0001
povprečni DSS v obdobju TPS (FASBPS)					
placebo	292	3,02	---	---	
ITULAZAX	283	2,03	0,99 [0,60 ; 1,38]	33 [21,45 ; 42,56]	<0,0001

predhodno definirani sekundarni opazovani dogodki	N	prilagoje na srednja vrednost (<i>adjusted mean</i>)	absolutna razlika (placebo - ITULAZAX) [95-% IZ]	relativna razlika (%) glede na placebo [95-% IZ]	p-vrednost *
povprečni DMS v obdobju BPS (FASBPS)					
placebo	292	3,21	---	---	
ITULAZAX	283	1,63	1,58 [0,94 ; 2,22]	49 [33,38 ; 62,41]	<0,0001
povprečni DMS v obdobju TPS (FASBPS)					
placebo	292	2,58	---	---	
ITULAZAX	283	1,37	1,20 [0,69 ; 1,72]	47 [30,47 ; 60,29]	<0,0001
povprečni TCS v obdobju cvetenja jelše/leske (FASBPS)					
placebo	286	4,07	---	---	
ITULAZAX	278	2,87	1,21 [0,46 ; 1,96]	30 [12,61 ; 43,80]	0,0015

N = število preiskovancev, pri katerih so bili opaženi določeni rezultati, IZ = interval zaupanja, TCS (*total combined score*) = povprečni skupni kombinirani rezultat, BPS (*birch pollen season*) = sezona cvetnega prahu breze, TPS (*tree pollen season*) = sezona cvetnega prahu dreves, FASBPS = preiskovanci v skupini, kjer je bila izvedena polna analiza in so bili opaženi določeni rezultati v obdobju BPS, DSS (*daily symptom score*) = povprečni dnevni rezultat, DMS (*daily medication score*) = dnevni rezultat uporabljenih zdravil, absolutna razlika *p-vrednosti v testu = 0.

DSS je bila vsota 4 simptomov rinitisa in 2 simptomov konjunktivitisa (v razponu 0-18).

DMS je bila vsota zdravil za blažitev simptomov, ki jih je dal na razpolago sponzor (v razponu 0-20).

TPS: Definirano kot dnevi, ko je cvetela leska, jelša in breza.

BPS: Datum začetka je bil definiran kot prvi od 3 zaporednih dni, ko je spremljanje cvetnega prahu breze dalo rezultat ≥ 30 pelodnih zrn/m³ in datum prenehanja je bil definiran kot zadnji dan v zadnji ponovitvi 3 zaporednih dni, ko je štetje cvetnega prahu breze dalo rezultat ≥ 30 pelodnih zrn/m³.

Sezona jelše in leske: Datum začetka je bil definiran kot prvi od 3 zaporednih dni, ko je spremljanje cvetnega prahu dalo rezultat ≥ 10 pelodnih zrn/m³ in datum prenehanja je bil definiran kot zadnji dan v zadnji ponovitvi 3 zaporednih dni, ko je štetje cvetnega prahu dalo rezultat ≥ 10 pelodnih zrn/m³.

Dodatni sekundarni opazovani dogodki so podprli celokupni rezultat zdravljenja z zdravilom ITULAZAX. Bolniki, zdravljeni z zdravilom ITULAZAX, so poročali o več dneh z minimalnimi alergijskimi simptomi rinokonjunktivitisa v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (dnevi blagih simptomov) in o manj dneh s hudimi simptomi rinokonjunktivitisa v obdobju BPS (Preglednica 3). Kakovost življenja v obdobju BPS z ozirom na rinitis, ki so jo merili z RQLQ(S), se je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ITULAZAX, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, ravno tako izboljšala (Preglednica 4). Rezultati za dneve blagih/hudih simptomov in RQLQ skozi TPS so bili podobni. Rezultati so pokazali splošno izboljšanje počutja v skupini, ki je bila zdravljena z zdravilom ITULAZAX.

Preglednica 3 Analiza ocenjenega razmerja dni blagih in hudih simptomov skozi BPS (FASBPS) (TT-04)

predhodno definirani sekundarni opazovani dogodki	N	ocena	95-% IZ	p-vrednost
ocenjeno razmerje dni blagih simptomov skozi BPS (%)				
placebo	292	42,65		
ITULAZAX	283	58,80		
		OR	1,92 [1,79 ; 2,06]	<0,0001
ocenjeno razmerje dni hudih simptomov skozi BPS (%)				
placebo	292	22,62		
ITULAZAX	283	12,12		
		OR	0,47 [0,43 ; 0,52]	<0,0001

BPS (*birch pollen season*) = sezona cvetenja breze, FASBPS = preiskovanci v skupini, kjer je bila izvedena polna analiza in so bili opaženi določeni rezultati v obdobju BPS, N = število preiskovancev, pri katerih so bili opaženi določeni rezultati, IZ = interval zaupanja, OR (*odds-ratio*) = razmerje obojetov.

OR: računano kot placebo/aktivni.

Dan blagih simptomov: dan brez uporabe antihistaminikov ali kapljic za oko z olopatadinom in brez individualnih simptomov, ki bi bili višji od 1 (blagi).

Dan hudih simptomov: dan z DSS ≥ 6 in vsaj 2 zmerne ali 1 hujši simptom.

Preglednica 4 Analiza sezonskih povprečnih RQLQ skozi BPS (FASBPS) (TT-04)

predhodno definiran sekundarni opazovani dogodek	N	prilagojena srednja vrednost (<i>adjusted mean</i>)	absolutno zmanjšanje (ITULAZAX - placebo) [95-% IZ]	p-vrednost
Sezonski povprečni RQLQ skozi BPS				
placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63 ; -0,28]	<0,0001

RQLQ = z rinokonjunktivitisom povezana kakovost življenja, BPS (*birch pollen season*) = sezona cvetenja breze, FASBPS = preiskovanci v skupini, kjer je bila izvedena polna analiza in so bili opaženi določeni rezultati v obdobju BPS, N = število preiskovancev, pri katerih so bili opaženi določeni rezultati, IZ = interval zaupanja.

Pediatrična populacija

Tudi učinkovitost zdravila ITULAZAX pri mladostnikih z alergijskim rinitisom in/ali konjunktivitisom, povzročeni s cvetnim prahom breze, so preučili v preskušanjih TT-04 (n = 25 za ITULAZAX, n = 32 za placebo). Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX je v podskupini mladostnikov v primerjavi s placebom vodilo v 31-% relativno zmanjšanje (absolutno zmanjšanje 1,94) TCS skozi sezono cvetenja breze, a so podatki omejeni. Varnost zdravila ITULAZAX pri mladostnikih z alergijskim rinitisom in/ali konjunktivitisom, povzročeni s cvetnim prahom breze, so preučili v preskušanjih TT-02 (faza II) in TT-04. Opisna primerjava združenih podatkov o varnosti zdravila je nakazala podobnost v prenašanju zdravila ITULAZAX pri odraslih in mladostnikih, a so podatki za mladostnike omejeni.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ITULAZAX pri alergijskem rinitisu/rinokonjunktivitisu, ki ga povzroča cvetni prah breze (zdravljenje alergijskega rinitisa/rinokonjunktivitisa) pri otrocih, starih do 5 let.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ITULAZAX pri alergijskem rinitisu/rinokonjunktivitisu, ki ga povzroča cvetni prah breze (zdravljenje alergijskega rinitisa/rinokonjunktivitisa), pri otrocih, starih 5 let in več (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klinične študije, ki bi preučile farmakokinetični profil in presnovo zdravila ITULAZAX, niso bile izvedene. Učinek imunoterapije alergije se prenaša preko imunoloških mehanizmov, o farmakokinetičnih lastnostih je na voljo le omejena količina podatkov.

Aktivne molekule ekstrakta alergena večinoma sestavljajo proteini. Pri zdravilih za imunoterapijo alergije, ki se dajejo sublingvalno, so študije pokazale, da ne pride do pasivne absorpcije alergena skozi ustno sluznico. Kaže, da alergen prehaja skozi ustno sluznico s pomočjo dendritskih celic, zlasti Langerhansovih celic. Za alergen, ki se ne absorbira na ta način, je pričakovano, da v lumnu prebavi hidrolizira do aminokislin in majhnih polipeptidov. Ni dokazov, da po sublingvalnem dajanju zdravila pride do absorpcije alergenov iz zdravila ITULAZAX v krvni sistem v stopnji, ki bi bila kakorkoli pomembna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije splošne toksičnosti, genotoksičnosti in toksičnega vpliva na razmnoževanje pri miših niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

želatina (ribji izvor)
manitol
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/aluminija v škatli. Vsak pretisni omot vsebuje 10 peroralnih liofilizatov. Velikosti pakiranja: 30 in 90. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02647/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 9. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 1. 2021