

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ITULAZAX 12 SQ-Bet podjezični liofilizat

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

* [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.]

Vsebnost posameznega alergena Bet v 1 se določa v skladu s Ph. Eur. in znaša povprečno 194 mikrogramov na podjezični liofilizat. Klinična učinkovitost in klinična varnost zdravil za imunoterapijo alergije (AIT – allergy immunotherapy) sta odvisni tudi od drugih dejavnikov, npr. proizvodnega postopka, formulacije, sestave zdravila in načina dajanja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezični liofilizat

Bel do sivo bel podjezični liofilizat z vtisnjeno podobo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ITULAZAX je indicirano za zdravljenje zmerne do hudega alergijskega rinitisa in/ali konjunktivitisa pri odraslih in otrocih (starih 5 let ali več), 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 in otroke (stare 5 let ali več) je en podjezični 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.

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

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.

Starejša populacija

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

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih (5–17 let) je enako kot pri odraslih. Kliničnih izkušenj pri zdravljenju alergijskega rinitisa in/ali konjunktivitisa z zdravilom ITULAZAX pri otrocih, mlajših od 5 let, ni. Zdravilo ITULAZAX ni namenjeno zdravljenju alergijskega rinitisa in/ali konjunktivitisa pri otrocih, mlajših od 5 let. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX naj uvedejo samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem alergijskih bolezni. Prvi podjezični liofilizat naj bolnik vzame pod zdravniškim 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 podjezični liofilizat. Iz pretisnega omota ga je treba vzeti s suhimi prsti takoj po odprtju pretisnega omota in ga položiti pod jezik, kjer bo razpadel. Približno 1 minuto po uporabi podjezičnega liofilizata 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, vročinske oblike, 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 hudih 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 alergijsko reakcijo na subkutano imunoterapijo alergije na cvetni prah dreves, je treba uvažanje 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 z astmo 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 alergenemu, 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

Poročali so o primerih eozinofilnega ezofagitisa, povezanega z zdravljenjem z zdravilom ITULAZAX. Pri bolnikih s hudimi ali vztrajajočimi gastroezofagealnimi simptomi, kot sta disfagija ali dispepsija, je treba zdravljenje z zdravilom ITULAZAX prekiniti in oceniti zdravstveno stanje.

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 odraslih bolnikih, 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Bolezni imunskega sistema	pogosti	oralni alergijski sindrom
	neznana pogostnost	anafilaktična reakcija
Bolezni živčevja	pogosti	motnje okušanja
Očesne bolezni	pogosti	simptomi alergijskega konjunktivitisa*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	zelo pogosti	srbenje ušes
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	draženje v žrelu
	pogosti	kašelj, suho žrelo, disfonija, dispneja, orofaringealna bolečina, edem žrela, faringealna parestezija, rinitis
	občasni	otekanje žrela, stiskanje v žrelu
Bolezni prebavil	zelo pogosti	edem ustne votline, srbeča ustna votlina, oralna parestezija, srbenje jezika
	pogosti	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
	občasni	glositis, mehurčki na ustnicah, razjede v ustni votlini, draženje požiralnika
	neznana pogostnost	eozinofilni ezofagitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	urtikarija
	občasni	angioedem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	občutek nelagodja v prsih, občutek tujka

* Simptomi alergijskega konjunktivitisa običajno vključujejo hiperemijo veznice, draženje očesa, očesni edem/otekanje očesa, edem vek, očesni pruritus, povečano solzenje in očesno hiperemijo

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunoterapija alergije z zdravilom ITULAZAX vključuje ponavljajoče se dajanje naravnega alergena, na katerega je bolnik alergičen. Z namenom razjasnitve pričakovanj 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 38 % 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 oreškov. 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

Varnostni profil zdravila ITULAZAX pri otrocih (5–17 let) temelji na podatkih iz dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, večregionalnih kliničnih preskušanj. Na splošno je bil varnostni profil pri

otročih, zdravljenih z zdravilom ITULAZAX, podoben tistemu, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih. Večina neželenih učinkov je bila blage do zmerne resnosti, pri otrocih so bili neželeni učinki opaženi s podobno pogostnostjo kot pri odraslih.

Pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) so poročali o ekcemu, glavobolu, otekanju ust, pruritusu v nosu, eritemu ustne sluznice, bolečini v ustih, orofaringealnem neugodju, faringealnem otekanju, izpuščaju, alergijskem rinitisu in nelagodju v jeziku.

Občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) so poročali o anafilaktični reakciji, katarju, bolečini v požiralniku, hipersekreciji sline in tiščanju v grlu.

Podatkov o zdravljenju z zdravilom ITULAZAX pri otrocih, mlajših od 5 let, ni.

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

Pri odmerkih, ki so višji 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 sistemskega 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), povzročenim s cvetnim prahom breze, sta bili dokazani v treh 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 zdravlilih za zdravljenje alergije/simptomatsko zdravljenje. Rezultati merjenja učinkovitosti v teh treh preskušanjih so opisani v nadaljevanju.

Faza II (TT-03)

Klinično 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 rinokonjunktivitisom, povzročenim 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	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 dogodek	N	prilagoje na srednja vrednost	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 (total symptom score) = skupni rezultat simptomov. IZ = interval zaupanja.

Faza III (TT-04)

Klinično 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, povzročenim 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) v obdobju BPS in TPS. Predhodno definirani sekundarni opazovani dogodki so vključevali dnevni rezultat uporabljenih zdravil (DMS - daily medication score) v obdobjih 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	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	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	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 = povprečni skupni kombinirani rezultat, BPS = sezona cvetenja breze, TPS = sezona cvetnega prahu dreves, FASBPS = preiskovanci v skupini, kjer je bila izvedena polna analiza in so bili opaženi določeni rezultati v obdobju BPS, DSS = povprečni dnevni rezultat, DMS = 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 ali 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 v obdobju BPS (FASBPS) (TT-04)

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

BPS = 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 v obdobju BPS (FASBPS) (TT-04)

predhodno definiran sekundarni opazovani dogodek	N	prilagojen a srednja vrednost	absolutno zmanjšanje (ITULAZAX - placebo) [95-% IZ]	p-vrednost
Sezonski povprečni RQLQ v obdobju BPS				
placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63 ; -0,28]	<0,0001

RQLQ = z rinokonjunktivitisom povezana kakovost življenja, BPS = 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.

Faza III (TT-06)

Klinično preskušanje faze III je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano, večregionalno preskušanje pri 952 otrocih (5–17 let) z zmernim do hudim alergijskim rinitisom in/ali konjunktivitisom, povzročenim s cvetnim prahom breze in drevesnih vrst, homolognih z brezo. Sodelujoči so jemali zdravilo ITULAZAX (12 SQ-Bet) ali placebo približno 12 tednov pred pričetkom sezone cvetenja dreves (TPS) in nadaljevali z jemanjem skozi celo sezono. Povprečni čas zdravljenja je znašal 36 tednov.

Primarni opazovani dogodek je bil povprečni skupni kombinirani rezultat (TCS) v obdobju sezone cvetenja breze (BPS). TCS je vsota dnevnega rezultata simptomov rinokonjunktivitisa (DSS) in dnevnega rezultata uporabljenih zdravil (DMS).

Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili povprečni TCS v obdobju TPS, povprečni DSS v obdobju BPS in TPS ter povprečni DMS v obdobjih BPS in TPS. TPS je bila določena kot skupna sezona cvetenja jelše, leske, breze in hrasta.

Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX je pokazalo statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje TCS v obdobjih BPS in TPS v primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli placebo. Rezultati so bili potrjeni z zmanjšanjem DSS in DMS v primerjavi s placebom v obdobjih BPS in TPS.

Post-hoc analize podskupin so pokazale absolutno razliko v zdravljenju 1,81, 95 % IZ [0,85; 2,77] (relativna razlika 26,6 %) v TCS v obdobju BPS pri preiskovancih, starih 5–11 let, zdravljenih z zdravilom ITULAZAX v primerjavi s placebom (N = 597). Zdravljenje preiskovancev, starih 12–17 let z zdravilom ITULAZAX je vodilo v absolutno razliko v zdravljenju 0,17, 95 % IZ [-0,91; 1,25] (relativna razlika 3,5 %) v TCS v obdobju BPS v primerjavi s placebom (N = 355).

Učinek zdravljenja se lahko med bolniki razlikuje glede na njihov status astme.

Post-hoc analize primarnega opazovanega dogodka (TCS v obdobju BPS) pri preiskovancih, starih 5–17 let, z astmo in brez nje v izhodišču v primerjavi s placebom so pokazale absolutno razliko v zdravljenju 1,85 (95 % IZ [0,62; 3,08] pri preiskovancih s sočasno astmo in absolutno razliko 0,76 (95 % IZ [-0,11; 1,64] pri preiskovancih brez astme v izhodišču.

Post-hoc analize primarnega opazovanega dogodka (TCS v obdobju BPS) pri preiskovancih, starih 5–11 let, z astmo in brez nje v izhodišču v primerjavi s placebom so pokazale absolutno razliko v zdravljenju 2,64 (95 % IZ [1,00; 4,28] pri preiskovancih s sočasno astmo in absolutno razliko 1,36 (95 % IZ [0,17; 2,56] pri preiskovancih brez astme v izhodišču.

Post-hoc analize primarnega opazovanega dogodka (TCS v obdobju BPS) pri preiskovancih, starih 12–17 let, z astmo in brez nje v izhodišču v primerjavi s placebom so pokazale absolutno razliko v zdravljenju 0,63 (95 % IZ [-1,30; 2,56] pri preiskovancih s sočasno astmo in absolutno razliko -0,03 (95 % IZ [-1,34; 1,28] pri preiskovancih brez astme v izhodišču.

Združena analiza TCS v obdobju BPS iz dveh kliničnih preskušanj faze III pri preiskovancih, starih 5–65 let, z zmernim do hudim alergijskim rinitisom in/ali konjunktivitisom, povzročenim s cvetnim prahom breze in drevesnih vrst, homolognih z brezo, zdravljenih z zdravilom ITULAZAX ali

placebom (TT-04 in TT-06) je pokazala absolutno razliko 2,35 (95 % IZ [1,31; 3,39] pri preiskovancih z astmo v izhodišču (N = 583) in 1,21 (95 % IZ [0,46; 1,96] pri preiskovancih brez astme v izhodišču (N = 1003).

Preglednica 5 Analiza simptomov in dnevnih rezultatov uporabljenih zdravil v obdobju cvetnega prahu (FAS) (TT-06)

vednega prana (TAS) (11-00)					
primarni opazovani dogodek	N	prilagojena srednja vrednost (SN)	absolutna razlika [95-% IZ]	relativna razlika (%) [95-% IZ]	p-vrednost
povprečni TCS v obdobju BPS					
placebo	479	5,87 (0,34)	1,13 [0,42; 1,84]	19,2 [7,6; 29,5]	0,0019
ITULAZAX	473	4,74 (0,30)			
ključni sekundarni opazovani dogodki	N	prilagojena srednja vrednost (SN)	absolutna razlika [95-% IZ]	relativna razlika (%) [95-% IZ]	p-vrednost
povprečni TCS v obdobju TPS					
placebo	479	4,51 (0,26)	0,76 [0,26; 1,26]	16,8 [6,1; 26,4]	0,0031
ITULAZAX	473	3,75 (0,23)			
povprečni DSS v obdobju BPS					
placebo	479	2,76 (0,17)	0,28 [-0,06; 0,63]	10,2 [-2,5; 21,4]	0,1115
ITULAZAX	473	2,48 (0,16)			
povprečni DSS v obdobju TPS					
placebo	479	2,30 (0,14)	0,20 [-0,07; 0,46]	8,7 [-3,0; 19,1]	0,1421 ^a
ITULAZAX	473	2,10 (0,14)			
povprečni DMS v obdobju BPS					
placebo	479	2,40 (0,23)	0,80 [0,39; 1,22]	33,5 [18,1; 46,5]	0,0001 ^a
ITULAZAX	473	1,59 (0,19)			
povprečni DMS v obdobju TPS					
placebo	479	1,71 (0,16)	0,50 [0,22; 0,78]	29,2 [14,1; 42,0]	0,0005 ^a
ITULAZAX	473	1,21 (0,13)			

BPS = sezona cvetenja breze, IZ = interval zaupanja, DMS = dnevni rezultat uporabljenih zdravil za rinokonjunktivitis, DSS = dnevni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa, N = število preiskovancev v celotnem analitičnem nizu, p-vrednost = p-vrednost za test superiornosti (absolutna razlika 0), SN = standardna napaka, TCS = skupni kombinirani rezultat, TPS = sezona cvetenja dreves.

N za placebo obsega 460 opazovanj in 19 pripisanih opazovanj v obdobju BPS ter 464 opazovanj in 15 pripisanih opazovanj v obdobju TPS.

N za zdravilo ITULAZAX obsega 455 opazovanj in 18 pripisanih opazovanj v obdobju BPS ter 457 opazovanj in 16 pripisanih opazovanj v obdobju TPS.

Absolutna razlika: placebo - ITULAZAX, relativna razlika: (placebo - ITULAZAX)/placebo.

Za nadomestitev manjkajočih podatkov je bila uporabljena hipotetična strategija z večkratnim pripisovanjem. Opazovani dogodek, pretvorjen v kvadratni koren, je bil analiziran v modelu LME z zdravljenjem, kohorto in starostno skupino kot nespremenljivimi vplivi ter mestom cvetnega prahu znotraj kohorte kot naključnim vplivom z različnimi preostalimi napakami, določenimi za vsako skupino zdravljenja. Za oceno absolutne razlike je bila uporabljena povratna transformacija.

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 cvetel/a jelša, breza, leska ali hrast.

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.

^aOpazovana p-vrednost (brez popravka za mnogoterost)

Na kateri koli dan v obdobju BPS je bila verjetnost, da bo dan hudih simptomov, v skupini s placebom približno 20 % večja kot v skupini z zdravilom ITULAZAX, prav tako pa je bila verjetnost, da bo dan

dober ali brez simptomov, v skupini s placebom približno 20–25 % manjša. Rezultati so pokazali splošno boljše počutje preiskovancev, ki so se zdravili z zdravilom ITULAZAX.

Preglednica 6 Število dni hudih simptomov, dobrih dni in dni brez simptomov v obdobju BPS (FAS) (TT-06)

sekundarni opazovani dogodki	N	ocena	95-% IZ	p-vrednost
ocenjeno razmerje dni hudih simptomov v obdobju BPS (%)				
placebo	479	0,21	[0,17; 0,26]	0,0020
ITULAZAX	473	0,19	[0,15; 0,24]	
OR		1,14	[1,05; 1,24]	
ocenjeno razmerje dobrih dni v obdobju BPS (%)				
placebo	479	0,36	[0,31; 0,42]	<0,0001
ITULAZAX	473	0,42	[0,36; 0,48]	
OR		0,78	[0,72; 0,83]	
ocenjeno razmerje dni brez simptomov v obdobju BPS (%)				
placebo	479	0,20	[0,15; 0,26]	<0,0001
ITULAZAX	473	0,23	[0,17; 0,31]	
OR		0,81	[0,75; 0,87]	

BPS = sezona cvetenja breze, FAS (full analysis set) = celoten nabor za analizo, N = število preiskovancev v FAS,

N za placebo obsega 460, opazovanj in 19 pripisanih opazovanj.

N za zdravilo ITULAZAX obsega 455 opazovanj in 18 pripisanih opazovanj.

IZ = interval zaupanja, OR = razmerje obetov.

OR: računano kot placebo/ITULAZAX.

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

Dober dan: dan brez uporabe rešilnih zdravil (DMS = 0 in DSS ≤ 2)

Dan brez simptomov: dan brez simptomov in brez uporabe rešilnih zdravil (TCS = 0)

Pediatrična populacija

Tudi učinkovitost zdravila ITULAZAX pri mladostnikih z alergijskim rinitisom in/ali konjunktivitisom, povzročenim s cvetnim prahom breze, so preučili v preskušanju 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, povzročenim 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.

Učinkovitost zdravila ITULAZAX pri otrocih (5–17 let) z alergijskim rinitisom in/ali konjunktivitisom, povzročenim s cvetnim prahom breze, so preučili v preskušanju TT-06 (N = 473 za ITULAZAX, N = 479 za placebo). Zdravljenje z zdravilom ITULAZAX je v primerjavi s placebom povzročilo absolutno razliko 1,13 (relativna razlika 19,2 %) TCS v obdobju BPS. Varnostni profil pri otrocih in odraslih je podoben.

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 (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

5 let

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. En pretisni omot vsebuje 10 podjezičnih liofilizatov. Velikosti pakiranja: 30 in 90. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno 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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 9. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 9. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 4. 2025