

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ITULAZAX 12 SQ-Bet sublingvalni liofilizat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Standardizirani ekstrakt alergena peludi bijele breze (*Betula verrucosa*), 12 SQ-Bet* po sublingvalnom liofilizatu.

*[SQ-Bet je dozna jedinica za ITULAZAX. SQ (*standardized quality*) je metoda standardizacije biološke potencije, sadržaja glavnog alergena i kompleksnost ekstrakta alergena. Bet je skraćenica za *Betula*.]

Sadržaj glavnog alergena Bet v 1 određen prema Ph. Eur. iznosi prosječno 194 mikrograma po sublingvalnom liofilizatu. Klinička učinkovitost i klinička sigurnost proizvoda za alergensku imunoterapiju (AIT) ovisi i o drugim čimbenicima, npr. procesu proizvodnje, formulaciji, sastavu proizvoda i primjeni.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalni liofilizat

Bijeli do gotovo bijeli smrzavanjem osušeni utisnuti sublingvalni liofilizat.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ITULAZAX je indiciran u odraslih i djece (u dobi od 5 godina ili starijih) za liječenje umjerenog do teškog alergijskog rinitisa i/ili konjunktivitisa izazvanog peludom iz homologne skupine breza¹. ITULAZAX je indiciran u bolesnika koji su već ranije imali simptome unatoč primjeni lijekova za ublažavanje simptoma i u kojih je test senzibilizacije na pripadnika homologne skupine breza (kožni ubodni test i/ili specifični IgE) bio pozitivan.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle i djecu (u dobi od 5 godina i starije) je jedan sublingvalni liofilizat (12 SQ-Bet) na dan.

Preporučuje se započeti liječenje lijekom ITULAZAX izvan sezone pojavljivanja peludi i nastaviti tijekom trajanja peludne sezone drveća. Klinički učinak tijekom peludne sezone drveća (homologne skupine breza) dokazan je kada je liječenje započelo najmanje 16 tjedana prije očekivanog početka

¹ Homologna skupina breze (*Betula verrucosa* (breza), *Alnus glutinosa* (joha), *Carpinus betulus* (grab), *Corylus avellana* (lijeska), *Quercus alba* (hrast) i *Fagus sylvatica* (bukva).

sezone pojavljivanja peludi drveća (homologne skupine breza) i nastavljeno tijekom cijelog trajanja peludne sezone. Nema kliničkih podataka za početak primjene u tijeku peludne sezone.

Prema međunarodnim smjernicama za liječenje, alergenskom imunoterapijom se postiže poboljšanje u razdoblju od 3 godine. Dugoročni učinak još uvijek nije utvrđen. Ako poboljšanje nije postignuto tijekom prve godine liječenja lijekom ITULAZAX, nije indiciran nastavak liječenja ovim lijekom.

Starije osobe

Kliničko iskustvo u bolesnika ≥ 65 godina je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece (5-17 godina) jednako je kao i u odraslih. Kliničko iskustvo u liječenju alergijskog rinitisa i/ili konjunktivitisa lijekom ITULAZAX u djece mlađe od 5 nije utvrđeno. ITULAZAX nije namijenjen za liječenje alergijskog rinitisa i/ili konjunktivitisa u djece mlađe od 5 godina.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8 i 5.1.

Način primjene

Liječenje lijekom ITULAZAX valja započeti liječnik s iskustvom u liječenju alergijskih bolesti. Prvi sublingvalni liofilizat treba uzeti pod liječničkim nadzorom i bolesnika treba pratiti najmanje pola sata kako bi se omogućio razgovor i, po potrebi, liječenje trenutnih/ranih nuspojava.

ITULAZAX je sublingvalni liofilizat. Sublingvalni liofilizat treba suhim prstima izvaditi iz blistera odmah nakon otvaranja i staviti ga pod jezik gdje će se otopiti. Gutanje treba izbjegavati otprilike 1 minutu. Hrana i piće se ne smiju konzumirati sljedećih 5 minuta.

Ako se liječenje lijekom ITULAZAX prekine u periodu do 7 dana, sam bolesnik može nastaviti liječenje. Ako se liječenje prekine na više od 7 dana, preporučuje se obratiti se liječniku prije nastavka liječenja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s $FEV_1 < 70\%$ od predviđene vrijednosti (nakon odgovarajućeg farmakološkog liječenja) na početku liječenja.

Bolesnici s teškim pogoršanjem astme unutar zadnja 3 mjeseca prije početka liječenja.

Bolesnici s nekontroliranom astmom unutar zadnja 3 mjeseca prije početka liječenja.

Bolesnici s aktivnim sistemskim autoimunim poremećajima (koji ne reagiraju na liječenje) i bolesnici s imunološkim anomalijama, imunodeficijencijama ili imunosupresijom (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s malignim novotvorinama.

Bolesnici s akutnom teškom upalom usta ili ranama u ustima (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške sistemske alergijske reakcije

Odmah treba prekinuti liječenje i obratiti se liječniku u slučaju teške sistemske alergijske reakcije, teškog pogoršanja astme, teškog edema ždrijela, otežanog gutanja, otežanog disanja, promjene glasa, hipotenzije ili osjećaja punine u grlu. Sistemski simptomi mogu uključivati navale crvenila, pruritus, osjećaj vrućine, opću nelagodu i agitaciju/anksioznost.

Jedna od mogućnosti liječenja teških sistemskih alergijskih reakcija je primjena adrenalina. Učinci adrenalina mogu se pojačati u bolesnika liječenih tricikličkim antidepresivima, inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) i/ili inhibitorima katehol-O-metiltransferaze (COMT) s mogućim fatalnim posljedicama. Učinci adrenalina mogu biti smanjeni u bolesnika liječenih beta-blokatorima.

Srčani bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku u slučaju teških sistemskih alergijskih reakcija. Kliničko iskustvo u liječenju srčanih bolesnika lijekom ITULAZAX je ograničeno, i alergološku imunoterapiju treba propisati uz oprez u bolesnika s teškom kardiovaskularnom bolešću.

Uvođenje lijeka ITULAZAX treba pažljivo razmotriti u bolesnika koji su ranije imali sistemsku alergijsku reakciju na subkutanu specifičnu imunoterapiju alergenima iz peludi drveća te trebaju biti raspoložive odgovarajuće mjere za liječenje mogućih reakcija. To se temelji na iskustvu s odgovarajućim lijekom za imunoterapiju za liječenje alergije na pelud trava u obliku sublingvalnih tableta u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, koje ukazuje da se rizik od teške alergijske reakcije može povećati u bolesnika koji su prethodno doživjeli sistemsku alergijsku reakciju na subkutanu imunoterapiju peludom trava.

Astma

Astma je poznati faktor rizika za teške sistemske alergijske reakcije.

Teško pogoršanje astme unutar zadnjih 12 mjeseci poznati je čimbenik za buduća pogoršanja.

Ograničeni su podaci o primjeni lijeka ITULAZAX u ovim slučajevima.

ITULAZAX nije ispitivan u bolesnika s teškom i/ili nekontroliranom astmom.

Bolesnike s astmom mora se uputiti da odmah zatraže liječničku pomoć ako se njihova astma naglo pogorša.

U bolesnika s astmom koji imaju akutnu infekciju dišnog sustava, početak liječenja lijekom ITULAZAX treba odgoditi do izlječenja infekcije.

Oralna upala

U bolesnika s teškim oralnim upalama (npr. oralni lichen planus, čirevi ili sor), oralnim ranama ili nakon oralnog kirurškog zahvata, uključujući vađenje zuba, ili nakon gubitka zuba, početak liječenja lijekom ITULAZAX treba odgoditi, a već započeto liječenje treba privremeno prekinuti kako bi se omogućilo zacjeljivanje usne šupljine.

Lokalne alergijske reakcije

Pri liječenju lijekom ITULAZAX bolesnik je izložen alergenu koji uzrokuje simptome alergije, stoga se tijekom liječenja mogu očekivati lokalne alergijske reakcije. Te su reakcije obično blage ili umjerene, no mogu se pojaviti i teže reakcije. Tijekom nekoliko početnih dana primjene kod kuće mogu se pojaviti nuspojave koje nisu uočene prvog dana liječenja. Ako bolesnik razvije značajne lokalne nuspojave, treba razmotriti farmakoterapiju alergije (npr. antihistaminicima).

Eozinofilni ezofagitis

Kod primjene lijeka ITULAZAX prijavljeni su slučajevi eozinofilnog ezofagitisa. U bolesnika s teškim ili perzistentnim gastroezofagealnim simptomima poput disfagije ili dispepsije potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka ITULAZAX i provesti kliničku procjenu.

Autoimune bolesti u remisiji

Dostupni su ograničeni podaci za liječenje alergenskom imunoterapijom bolesnika s autoimunim bolestima u remisiji. ITULAZAX se stoga mora propisivati s oprezom u ovih bolesnika.

Istovremeno cijepljenje

Nedostaje kliničko iskustvo u vezi s istovremenim cijepljenjem i liječenjem lijekom ITULAZAX. Cijepljenje se može obaviti ne prekidajući liječenje lijekom ITULAZAX nakon kliničke procjene bolesnikova općeg stanja.

Alergija na ribe

ITULAZAX može sadržavati riblji protein u tragovima. Dostupni podaci nisu ukazivali na povećani rizik od alergijske reakcije u bolesnika s alergijom na ribe.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u ljudi te nisu identificirane moguće interakcije iz bilo kojeg izvora. Istodobno liječenje sa simptomatskim antialergijskim lijekovima može povećati razinu tolerancije bolesnika na imunoterapiju, što treba razmotriti kod prekida liječenja ovim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka ITULAZAX u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na povećani rizik za fetus. Liječenje lijekom ITULAZAX ne bi smjelo započeti tijekom trudnoće. Ako tijekom liječenja nastupi trudnoća, liječenje se može nastaviti nakon procjene općeg stanja (uključujući procjenu plućne funkcije) bolesnice i reakcije na prethodno davanje lijeka ITULAZAX. U bolesnica s postojećom astmom preporučuje se pomno praćenje tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o primjeni lijeka ITULAZAX tijekom dojenja. Ne očekuju se učinci na dojenčad.

Plodnost

Nema podataka o primjeni lijeka ITULAZAX s obzirom na plodnost. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u miševa nisu uočeni učinci na reproduktivne organe niti jednog spola.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ITULAZAX ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Bolesnici koji uzimaju ITULAZAX primarno bi trebali očekivati pojavu blagih do umjerenih lokalnih alergijskih reakcija tijekom prvih nekoliko dana liječenja i njihovo povlačenje u roku od nekoliko mjeseci (u mnogim slučajevima u roku od tjedna ili dva). U većini slučajeva očekuje se da reakcija počne unutar 10 minuta nakon uzimanja lijeka ITULAZAX svakog dana od pojave reakcije i smanji se u roku od jednog sata. Mogu se javiti teže lokalne alergijske reakcije (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

U nastavku su tablično prikazane nuspojave povezane s lijekom ITULAZAX iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika i nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su podijeljene u skupine prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	<i>često</i>	oralni alergijski sindrom
	nepoznato	anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava	<i>često</i>	disgeuzija
Poremećaji uha i labirinta	<i>vrlo često</i>	pruritus uha

Poremećaji oka	<i>često</i>	simptomi alergijskog konjunktivitisa*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	<i>vrlo često</i>	iritacija grla
	<i>često</i>	kašalj, suho grlo, disfonija, dispneja, orofaringealna bol, orofaringealni edem, faringealna parestezija, rinitis
	<i>manje često</i>	laringealni edem, stezanje u grlu
Poremećaji probavnog sustava	<i>vrlo često</i>	edem usta, oralni pruritus, oralna parestezija, pruritus jezika
	<i>često</i>	bol u abdomenu, dijareja, dispepsija, disfagija, gastroezofagealna refluksna bolest, glosodinija, oralna hipoestezija, edem usana, svrbež usana, mučnina, nelagoda u ustima, mjehurići na oralnoj mukozi, stomatitis, otečen jezik
	<i>manje često</i>	glositis, mjehurići na usnama, ulceracija u ustima, ezofagealna iritacija
	<i>nepoznato</i>	eozinofilni ezofagitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>često</i>	urtikarija
	<i>manje često</i>	angioedem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>često</i>	nelagoda u prsištu, osjećaj stranog tijela

* Simptomi alergijskog konjunktivitisa obično uključuju hiperemiju očne spojnice, nadraženost oka, edem/oticanje oka, edem očne vjeđe, pruritus oka, pojačano suženje i hiperemiju oka.

Opis odabranih nuspojava

Imunoterapija alergije lijekom ITULAZAX uključuje ponovljenu primjenu prirodnog alergena na kojeg je bolesnik alergičan. Na početku liječenja bolesnici trebaju biti obaviješteni o nuspojavama koje će vjerojatno iskusiti i kako ih riješiti kako bi uskladili očekivanja od liječenja i optimizirali suradljivost.

Lokalne alergijske reakcije očituju se u gornjem dijelu dišnog sustava ili u probavnom sustavu. Oralni pruritus prijavljen je u 38% bolesnika, iritacija grla u 29% bolesnika, a pruritus jezika u 13% bolesnika.

Sistemske alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije, su poznati rizici u bolesnika koji primaju imunoterapiju alergija i smatraju se učinkom skupine.

Simptomi oralnog alergijskog sindroma mogu se pojaviti nakon uzimanja određenog sirovog povrća, voća ili orašastih plodova. Liječenje lijekom ITULAZAX može pogoršati simptome postojećeg oralnog alergijskog sindroma, a prijavljeno je i nekoliko novih slučajeva oralnog alergijskog sindroma. Simptomi se obično javljaju na početku liječenja i mogu se smanjiti nastavkom liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lijeka ITULAZAX u djece (5-17 godina) temelji se prvenstveno na podacima iz dvostruko slijepih, placebom kontroliranih, multicentričnih kliničkih ispitivanja. Općenito, sigurnosni profil u djece liječene lijekom ITULAZAX bio je sličan profilu opaženome u odraslih bolesnika. Većina nuspojava bile su blage do umjerene te slične učestalosti kao u odraslih.

Ekcem, glavobolja, oticanje usta, svrbež nosa, eritem usne sluznice, bol u ustima, nelagoda u ustima i jednjaku, oticanje jednjaka, osip, alergijski rinitis i nelagoda u jeziku bili su prijavljeni s učestalosti često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Anafilaktička reakcija, katar, bol u jednjaku, prekomjerno izlučivanje slina i suženje grla bili su prijavljeni s učestalosti manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Nema podataka o primjeni lijeka ITULAZAX u djece mlađe od 5 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima faze I, odrasli ispitanici s alergijskim rinitisom i/ili konjunktivitisom izazvanim peludom breze bili su izloženi dozama do 24 SQ-Bet. Za djecu nisu dostupni podaci o izloženosti iznad preporučene dnevne doze od 12 SQ-Bet.

Ako se uzimaju doze veće od preporučene dnevne doze, rizik od nuspojava može se povećati, uključujući rizik od ozbiljnih sistemskih alergijskih reakcija ili lokalnih alergijskih reakcija. U slučaju teških sistemskih alergijskih reakcija, teškog pogoršanja astme, teškog edema ždrijela, otežanog gutanja, otežanog disanja, promjene glasa, hipotenzije ili osjećaja punoće u grlu, potrebna je hitna medicinska procjena. Ove reakcije se trebaju liječiti odgovarajućim simptomatskim lijekovima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ekstrakti alergena, pelud drveća
ATK oznaka: V01AA05

Mehanizam djelovanja

ITULAZAX je ekstrakt alergena za imunoterapiju alergijskog rinitisa i/ili konjunktivitisa izazvanog izlaganjem peludi drveća (homologna skupina breza). Alergenska imunoterapija pripravcima koji sadrže alergen provodi se ponavljanom primjenom alergena kod osoba s alergijom s ciljem modifikacije imunosnog odgovora na taj alergen.

Farmakodinamički učinci alergenske imunoterapije postižu se učinkom na imunosni sustav, ali točan mehanizam djelovanja odgovoran za klinički učinak nije u potpunosti poznat. No, nekoliko studija je pokazalo da imunosni odgovor na alergensku imunoterapiju karakterizira indukcija alergen-specifičnog imunoglobulina IgG₄. Alergen-specifični IgG₄ natječe se s IgE u vezivanju na alergene te tako smanjuje aktiviranje imunosnih stanica. Smanjenje vezivanja IGE-a na alergene breze potvrđeno je u osoba liječenih lijekom ITULAZAX što je popraćeno indukcijom sistemskog breza-specifičnog IgG₄ odgovora. Prije početka liječenja lijekom ITULAZAX uočena je opsežna IgE križna reakcija prema drveću iz homologne skupine breze što ukazuje na alergijsku senzibiliziranost na drveće iz te skupine, a nakon liječenja lijekom ITULAZAX uočena je usporediva razina IgG₄ križne reakcije prema drveću iz homologne skupine breze. Porast razina IgG₄ uočen je nakon približno jednog mjeseca liječenja i održava se kroz cijelo vrijeme liječenja.

Liječenje lijekom ITULAZAX također rezultira porastom serumskih razina jabuka-specifičnog IgG₄ (Mal d 1).

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka ITULAZAX u osoba s alergijskim rinitisom i /ili konjunktivitisom izazvanim izlaganjem peludi breze, sa ili bez astme (kontrolirane/djelomično kontrolirane) pokazana je u 3 dvostruko-slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (jedno faze II i dva faze III). Podnošljivost lijeka ITULAZAX je općenito bila dobra kod ispitanika s alergijom na pelud breze, bez uočenih većih sigurnosnih rizika. ITULAZAX dovodi do poboljšanja u kontroli bolesti i kvaliteti života što se odražava kroz olakšanje simptoma i smanjenu potrebu za farmakoterapijom alergije te lijekovima za olakšanje simptoma. Rezultati djelotvornosti iz 3 ispitivanja opisani su niže.

Faza II (TT-03)

Ispitivanje faze II bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje, provedeno u komori za izlaganje alergenu, s dozama od 2, 7 i 12 SQ-Bet (ITULAZAX), na 219 odraslih s rino-konjunktivitisom izazvanim s peludi breze. ITULAZAX skupinu koja je primala 12 SQ-Bet činila su 54 ispitanika, a u placebo skupini je bilo 56 ispitanika. Ispitanici su bili izloženi peludi breze prije početka liječenja, te nakon 8, 16 i 24 tjedna liječenja, kao i peludi hrasta prije početka liječenja, te nakon 24 tjedna liječenja. Primarna mjera ishoda bila je prosječan ukupni skor simptoma tijekom 24. tjedna izloženosti peludi breze. Ukupni skor simptoma bio je izračunat kao suma skora svih nazalnih i svih okularnih simptoma.

Liječenje lijekom ITULAZAX rezultiralo je smanjenjem ukupnog skora simptoma tijekom izloženosti peludi breze u usporedbi s placebo nakon 16 tjedana liječenja što je održano do kraja pokusa nakon 24 tjedna liječenja (Tablica 1). Liječenje lijekom ITULAZAX također je rezultiralo smanjenjem ukupnog skora simptoma tijekom izloženosti peludi hrasta nakon 24 tjedna liječenja (Tablica 1). Rezultati ukazuju da je klinički učinak lijeka ITULAZAX tijekom izlaganja peludi breze i tijekom izlaganja peludi hrasta sličan.

Tablica 1 Analize koje se odnose na skor simptoma tijekom izloženosti peludi breze i hrasta (TT-03)

Primarna mjera ishoda	N	Prilagođen a srednja vrijednost	Apsolutna razlika (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% u odnosu na placebo [95% CL]	P-vrijednost*
Prosječni TSS tijekom 16. tjedna izloženosti peludi breze (modificirani FAS)					
Placebo	56	7,89	---	---	
ITULAZAX	54	6,18	1,70 [0,22; 3,18]	22 [3,18; 37,28]	0,02
Prosječni TSS tijekom 24. tjedna izloženosti peludi breze (modificirani FAS)					
Placebo	56	7,10	---	---	
ITULAZAX	54	5,29	1,81 [0,33; 3,28]	25 [5,32; 42,51]	0,02
Pre-definirane sekundarne mjere ishoda	N	Prilagođen a srednja vrijednost	Apsolutna razlika (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% u odnosu na placebo [95% CL]	P-vrijednost*
Prosječni TSS tijekom 24. tjedna izloženosti peludi hrasta (modificirani FAS)					
Placebo	56	7,47	---	---	
ITULAZAX	54	5,70	1,77 [0,18; 3,37]	24 [2,96; 41,31]	0,03

N = broj ispitanika u analiziranoj skupini, modificirani FAS = potpuni skup podataka za analizu, *p-vrijednost – testiranje apsolutne razlike prema 0.

Varijabla reakcije u analizi bila je: drugi korijen prosječnog TSS (rezultati su vraćeni natrag na originalnu ljestvicu). Analiza je bazirana na LME modelu s tretmanom, posjetom (8, 16 i 24 tjedna) i njihove dvofaktorne interakcije kao fiksnih učinaka skupine, prosječnog TSS na osnovnoj crti kao fiksne regresijske varijable te prostorne kohorte i ispitanika kao nasumične vrste varijabli.

TSS = ukupni skor simptoma. CL = granice pouzdanosti.

Faza III (TT-04)

Ispitivanje faze III bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multinacionalno ispitivanje u 634 odraslih i adolescenata (u dobi 12-65) s rinitisom i/ili-konjunktivitisom izazvanim peludom breze.

Ispitanici su primali ITULAZAX (12 SQ-Bet) ili placebo otprilike 16 tjedana prije početka peludne sezone drveća, s nastavkom kroz sezonu s prosječnim trajanjem liječenja od 32 tjedna.

Primarna mjera ishoda bila je prosječni ukupni kombinirani skor simptoma rinokonjunktivitisa i korištenog liječenja (TCS) tijekom peludne sezone breze (BPS - *Birch pollen season*).

Prethodno definirane ključne sekundarne mjere ishoda bile su TCS tijekom peludne sezone drveća (TPS- *tree pollen season*), koja je bila definirana kao kombinacija peludnih sezona johe, lijeske i

breze, te prosječan dnevni skor simptoma rinokonjunktivitisa (DSS - *daily symptom score*) kroz BPS i TPS. Prethodno definirane sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su skor dnevnog korištenja lijekova (DMS) kroz BPS i TPS.

Liječenje lijekom ITULAZAX rezultiralo je statistički značajnim učincima liječenja i kroz BPS, i kroz TPS. Ispitanici na lijeku ITULAZAX osjetili su smanjenje skora simptoma i skora korištenja lijekova u usporedbi s placeboom tijekom prosječno 50 dana (prosječno trajanje TPS-a) (Tablica 2).

Tablica 2 Analiza skora simptoma i skora korištenja lijekova tijekom peludne sezone (TT-04)

Primarna mjera ishoda	N	Prilagođen a srednja vrijednost	Apsolutna razlika (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% u odnosu na placebo [95% CL]	p-vrijednost*
Prosječni TCS tijekom BPS-a (FASBPS)					
Placebo	292	7,62	---	---	
ITULAZAX	283	4,61	3,02 [1,99; 4,05]	40 [28,24; 49,51]	<0,0001
Prethodno definirane ključne sekundarne mjere ishoda	N	Prilagođen a srednja vrijednost	Apsolutna razlika (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% u odnosu na placebo [95% CL]	p-vrijednost*
Prosječni TCS tijekom TPS-a (FASBPS)					
Placebo	292	6,22	---	---	
ITULAZAX	283	3,95	2,27 [1,44; 3,11]	37 [24,99; 46,62]	<0,0001
Prosječni DSS tijekom BPS-a (FASBPS)					
Placebo	292	3,60	---	---	
ITULAZAX	283	2,28	1,32 [0,84; 1,81]	37 [25,29; 46,70]	<0,0001
Prosječni DSS tijekom TPS-a (FASBPS)					
Placebo	292	3,02	---	---	
ITULAZAX	283	2,03	0,99 [0,60; 1,38]	33 [21,45; 42,56]	<0,0001
Prethodno definirane sekundarne mjere ishoda	N	Prilagođen a srednja vrijednost	Apsolutna razlika (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% u odnosu na placebo [95% CL]	p-vrijednost*
Prosječni DMS tijekom BPS-a (FASBPS)					
Placebo	292	3,21	---	---	
ITULAZAX	283	1,63	1,58 [0,94; 2,22]	49 [33,38; 62,41]	<0,0001
Prosječni DMS tijekom TPS-a (FASBPS)					
Placebo	292	2,58	---	---	
ITULAZAX	283	1,37	1,20 [0,69; 1,72]	47 [30,47; 60,29]	<0,0001
Prosječni TCS tijekom sezone peludi johe/lijeske (FASBPS)					
Placebo	286	4,07	---	---	
ITULAZAX	278	2,87	1,21 [0,46; 1,96]	30 [12,61; 43,80]	0,0015

N = broj promatranih ispitanika, CL = granice pouzdanosti, TCS = ukupni kombinirani skor, BPS = peludna sezona breze, TPS = peludna sezona drveća, FASBPS = potpuni skup podataka za analizu, ispitanici koji su dali

podatke tijekom BPS-a, DSS-a = dnevni zbroj simptoma, DMS = dnevni zbroj liječenja, *p-vrijednost - testiranje apsolutne razlike prema 0.

DSS - zbroj 4 simptoma rinitisa i 2 simptoma konjunktivitisa (raspon 0-18).

DMS - zbroj pomoćnih lijekova osiguranih od strane sponzora (raspon 0-20).

TPS: Definirano kao dani uključeni u bilo koju od peludnih sezona johe, lijeske i breze.

BPS: Početni datum definiran je kao prvi dan od 3 uzastopna dana s brojem peludi breze ≥ 30 zrna/m³, a završni datum je definiran kao posljednji dan zadnje pojave 3 uzastopna dana s brojem peludi breze ≥ 30 zrna/m³.

Sezone johe i lijeske: Početni datum definiran je kao prvi dan od 3 uzastopna dana s brojem peludi ≥ 10 zrna/m³, a završni datum je definiran kao posljednji dan zadnje pojave 3 uzastopna dana s brojem peludi ≥ 10 zrna/m³.

Dodatne sekundarne mjere ishoda podupiru ukupne učinke liječenja lijekom ITULAZAX. Ispitanici liječeni lijekom ITULAZAX prijavili su više dana s minimalnim simptomima rinokonjunktivitisa, u usporedbi s ispitanicima na placebo (dani s blagim simptomima) i manje dana s teškim simptomima rinokonjunktivitisa tijekom BPS-a (Tablica 3). Kvaliteta života s rinitisom mjerena pomoću RQLQ(S) također je poboljšana kod ispitanika u ITULAZAX skupini u usporedbi s placebom tijekom BPS-a (Tablica 4). Slični su rezultati dobiveni za dane s blagim/teškim simptomima i RQLQ tijekom TPS-a. Rezultati ukazuju na sveopće poboljšanje za ispitanike liječene lijekom ITULAZAX.

Tablica 3 Analiza procijenjenih omjera blagih i teških dana tijekom BPS-a (FASBPS) (TT-04)

Prethodno definirane sekundarne mjere ishoda	N	Procjena	95% CL	p-vrijednost
Procijenjeni omjer blagih dana tijekom BPS-a (%)				
Placebo	292	42,65		
ITULAZAX	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79; 2,06]	<0,0001
Procijenjeni omjer teških dana tijekom BPS-a (%)				
Placebo	292	22,62		
ITULAZAX	283	12,12		
	OR	0,47	[0,43; 0,52]	<0,0001

BPS = peludna sezona breze, FASBPS = potpuni skup podataka za analizu, ispitanici koji su dali podatke tijekom BPS-a, N = broj promatranih ispitanika, CL = granice pouzdanosti, OR = omjer vjerojatnosti.

OR: izračunato kao placebo/aktivno stanje.

Blagi dan: dan bez uzimanja antihistaminika ili olopatadin očnih kapi i bez zbroja pojedinih simptoma većeg od 1 (blago).

Težak dan: dan s DSS ≥ 6 i s najmanje 2 umjerena ili 1 teškim simptomom.

Tablica 4 Analiza sezonskog ukupnog RQLQ tijekom BPS (FASBPS) (TT-04)

Prethodno definirane sekundarne mjere ishoda	N	Prilagođen a srednja vrijednost	Apsolutno smanjenje (ITULAZAX - placebo) [95% CL]	p-vrijednost
Sezonski ukupni RQLQ tijekom BPS-a				
Placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63; -0,28]	<0,0001

RQLQ = kvaliteta života s rinokonjunktivitisom, BPS = peludna sezona breze, FASBPS = potpuni skup podataka za analizu, ispitanici koji su dali podatke tijekom BPS-a, N = broj promatranih ispitanika, CL = granice pouzdanosti.

Faza III (TT-06)

Ispitivanje faze III bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje u 952 djece (u dobi 5-17 godina) s umjerenim do teškim alergijskim rinitisom i/ili konjunktivitisom izazvanim peludom breze i drveća koja pripadaju homolognoj skupini breze. Ispitanici su primali lijek ITULAZAX (12 SQ Bet) ili placebo približno 12 tjedana prije početka peludne sezone drveća (TPS) te nastavili s primjenom kroz peludu sezonu s prosječnom duljinom primjene od 36 tjedana.

Primarna mjera ishoda bio je prosječni ukupni kombinirani skor (TCS) tijekom trajanja peludne sezone breze (BPS). TCS je zbroj dnevnog skora simptoma rinokonjunktivitisa (DSS) i dnevnog skora liječenja rinokonjunktivitisa (DMS).

Prethodno definirane ključne sekundarne mjere ishoda bili su prosječni TCS tijekom TPS, prosječni DSS tijekom BPS i TPS te prosječni DMS tijekom BPS i TPS. TPS je definiran kao kombinacija peludnih sezona lijeske, breze i hrasta.

Liječenje lijekom ITULAZAX rezultiralo je statistički značajnim i klinički relevantnim poboljšanjem u TCS-u tijekom i BPS-a i TPS-a u odnosu na ispitanike na placebo. Rezultati su potkrijepljeni smanjenjem u oba skora DSS i DMS u odnosu na placebo tijekom BPS i TPS.

Post-hoc analize podskupina pokazale su apsolutnu razliku liječenja od 1,81, 95% CI [0,85; 2,77] (relativna razlika od 26,6%) za TCS tijekom BPS kod liječenja pacijenata od 5-11 godina starosti s lijekom ITULAZAX u odnosu na placebo (n=597). Liječenje pacijenata od 12-17 godina starosti s lijekom ITULAZAX rezultiralo je apsolutnom razlikom liječenja od 0,17, 95% CI [-0,91; 1,25] (relativna razlika od 3,5%) za TCS tijekom BPS u odnosu na placebo (n=355).

Učinak liječenja može se razlikovati među bolesnicima ovisno o njihovom statusu astme. Post-hoc analize primarne mjere ishoda (TCS tijekom BPS) za bolesnike od 5-17 godina starosti sa ili bez podležće astme u odnosu na placebo pokazale su apsolutnu razliku liječenja od 1,85, 95% CI [0,62; 3,08] kod bolesnika s podležćom astmom te apsolutnu razliku od 0,76, 95% CI [-0,11; 1,64] kod bolesnika bez podležće astme.

Pos-hoc analize primarne mjere ishoda (TCS tijekom BPS) za bolesnike od 5-11 godina starosti sa ili bez podležće astme u odnosu na placebo pokazale su apsolutnu razliku liječenja od 2,64, 95% CI [1,00; 4,28] kod bolesnika s podležćom astmom te apsolutnu razliku od 1,36, 95% CI [0,17; 2,56] kod bolesnika bez podležće astme.

Pos-hoc analize primarne mjere ishoda (TCS tijekom BPS) za bolesnike od 12-17 godina starosti sa ili bez podležće astme u odnosu na placebo pokazale su apsolutnu razliku liječenja od 0,63, 95% CI [-1,30; 2,56] kod bolesnika s podležćom astmom te apsolutnu razliku od -0,03, 95% CI [-1,34; 1,28] kod bolesnika bez podležće astme.

Skupna analiza TCS-a tijekom BPS kroz dvije studije faze III kod bolesnika od 5-65 godina starosti s umjerenim do teškim alergijskim rinitisom i/ili konjunktivitisom izazvanim s peludi breze i drveća iz homologne skupine breze liječenih lijekom ITULAZAX ili placebo (TT-04 i TT-06) pokazala je apsolutnu razliku liječenja od 2,35, 95% CI [1,31; 3,39] kod bolesnika s podležćom astmom (n=583) te od 1,21, 95% CI [0,46; 1,96] kod bolesnika bez podležće astme (n=1003).

Tablica 5 Analiza skora simptoma i skora korištenja lijekova tijekom peludne sezone (FAS) (TT-06)

Primarna mjera ishoda	N	Prilagođene srednje vrijednosti (SE)	Apsolutna razlika [95% CI]	Relativna razlika (%) [95% CI]	p-vrijednost
Prosječni TCS tijekom 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)			
Prethodno definirane ključne sekundarne mjere ishoda	N	Prilagođene srednje vrijednosti (SE)	Apsolutna razlika [95% CI]	Relativna razlika (%) [95% CI]	p-vrijednost
Prosječni TCS tijekom 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 (0,26)			

ITULAZAX	473	3,75 (0,23)			
Prosječni DSS tijekom 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)			
Prosječni DSS tijekom 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)			
Prosječni DMS tijekom 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)			
Prosječni DMS tijekom 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=peludna sezona breze, CI=interval pouzdanosti, DMS=dnevni skor liječenja rinokonjunktivitisa,

DSS=dnevni skor simptoma rinokonjunktivitisa, N=broj ispitanika u potpunom skupu podataka za analizu, p-vrijednost=p-vrijednost testa superiornosti (apsolutna razlika prema 0), SE=standardna pogreška, TCS=ukupni kombinirani skor, TPS=peludna sezona drveća.

N za placebo sastoji se od 460 stvarnih opažanja i 19 pripisanih opažanja tijekom BPS, te 464 stvarnih opažanja i 15 pripisanih opažanja tijekom TPS.

N za ITULAZAX sastoji se od 455 stvarnih opažanja i 18 pripisanih opažanja tijekom BPS, te 457 stvarnih opažanja i 16 pripisanih opažanja tijekom TPS.

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

Višestruki upisi u okviru hipotetske strategije korišteni su za pripisivanje podataka koji nedostaju.

Transformacija odgovora dobivena vađenjem drugog korijena analizirana je u LME modelu s liječenjem, kohortom i dobnom skupinom kao fiksnim učincima, te peludnom stanicom unutar kohorte kao nasumičnim učinkom s različitim rezidualnim pogreškama specificiranim za svaku ispitivanu skupinu. Za procjenu apsolutne razlike korištena je povratna transformacija.

DSS je bio zbroj 4 simptoma rinitisa i 2 simptoma konjunktivitisa (raspon 0-18).

DMS je bio zbroj korištenih lijekova za olakšanje simptoma koje je osigurao sponzor (raspon 0-20).

TPS: definira se kao dani uključeni u peludnu sezonu johe, breze, lješnjaka i hrasta

BPS: Datum početka definiran je kao prvi dan od tri uzastopna dana s brojem preludi breze ≥ 30 peludnih zrnaca/m³, a datum završetka definira je kao zadnji dan posljednjeg trodnevnog radoblja s brojem peludi breze ≥ 30 peludnih zrnaca/m³.

^aOpažena p-vrijednost (nekorrigirana za višestruko testiranje)

Bilo koji dan tijekom BPS-a izgledi za doživjeti težak dan bili su približno 20% veći u placebo skupini u usporedbi s ITULAZAX skupinom, a isto tako izgledi za doživjeti dobar dan ili dan bez simptoma bili su približno 20-25% niži u placebo skupini. Rezultati ukazuju na sveopće poboljšanje za ispitanike liječene lijekom ITULAZAX.

Tablica 6 Broj teških dana, dobrih dana i dana bez simptoma tijekom BPS (FAS) (TT-06)

Sekundarne mjere ishoda	N	Procjena	95% CL	p-vrijednost
Procijenjeni omjer teških dana tijekom BPS (%)				
Placebo	479	0,21	[0,17; 0,26]	
ITULAZAX	473	0,19	[0,15; 0,24]	
OR		1,14	[1,05; 1,24]	<0,0020
Procijenjeni omjer dobrih dana tijekom BPS (%)				
Placebo	479	0,36	[0,31; 0,42]	
ITULAZAX	473	0,42	[0,36; 0,48]	
OR		0,78	[0,72; 0,83]	<0,0001
Procijenjeni omjer dana bez simptoma tijekom BPS (%)				
Placebo	479	0,20	[0,15; 0,26]	
ITULAZAX	473	0,23	[0,17; 0,31]	
OR		0,81	[0,75; 0,87]	<0,0001

BPS = peludna sezona breze, FAS = potpuni skup podataka za analizu, N = broj ispitanika u FAS,

N za placebo sastoji se od 460 stvarnih opažanja i 19 pripisanih opažanja.

N za ITULAZAX sastoji se od 455 stvarnih opažanja i 18 pripisanih opažanja.

CL = granice pouzdanosti, OR = omjer vjerojatnosti.

OR: izračunato kao placebo/aktivno stanje.

Teški dan: dan sa $DSS \geq 6$ i najmanje 2 umjerena ili 1 teški simptom.

Dobar dan: dan bez korištenja lijekova ($DMS=0$ i $DSS \leq 2$)

Dan bez simptoma: dan bez simptoma i bez korištenja lijekova ($TCS=0$)

Pedijatrijska populacija

Učinkovitost lijeka ITULAZAX u adolescenata s alergijom izazvanom s peludi breze i popratnim rinitisom i/ili konjunktivitisom također je ispitana u pokusu TT-04 ($n=25$ ITULAZAX, $n=32$ placebo). Liječenje lijekom ITULAZAX u podskupini adolescenata, uz ograničenost podataka, rezultiralo je 31 %-nim relativnim smanjenjem (apsolutno smanjenje 1,94) TCS-a u usporedbi s placebom tijekom sezone peludi breze. Sigurnost primjene lijeka ITULAZAX u adolescenata s alergijom izazvanom s peludi breze i popratnim rinitisom i/ili konjunktivitisom ispitana je u pokusu TT-02 (faza II) i TT-04. Opisana usporedba sakupljenih podataka o sigurnosti primjene, ukazala je na sličnu tolerabilnost odraslih i adolescenata prema lijeku ITULAZAX.

Djelotvornost lijeka ITULAZAX u djece (5-17 godina) s induciranim alergijskim rinitisom i/ili konjunktivitisom na pelud breze testirana je u TT-06 ispitivanju ($n=473$ ITULAZAX, $n=479$ placebo). Liječenje lijekom ITULAZAX rezultiralo je apsolutnom razlikom u odnosu na placebo od 1,13 (relativna razlika 19,2%) za TCS tijekom BPS. Sigurnosni profil je sličan u djece i odraslih.

Europska agencija za lijekove (EMA) otklonila je obavezu prijavljivanja rezultata ispitivanja lijeka ITULAZAX u djece s alergijom izazvanom s peludi breze i popratnim rinitisom i/ili konjunktivitisom (liječenje alergijskog rinitisa/konjunktivitisa) u dobi ispod 5 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedene kliničke studije ispitivanja farmakokinetičkog profila i metabolizma lijeka ITULAZAX. Učinkovitost alergenske imunoterapije posredovana je imunosnim mehanizmima, a dostupni podaci o farmakokinetičkim svojstvima su ograničeni.

Djelatne molekule ekstrakta alergena sastoje se prvenstveno od proteina. Ispitivanja kod sublingvalno primijenjenih proizvoda za alergensku imunoterapiju pokazuju izostanak pasivne apsorpcije alergena preko usne sluznice. Dokazano je da se alergeni aktivno prenose kroz usnu sluznicu pomoću dendritičkih stanica, osobito Langerhansovih stanica. Za alergen koji se ne apsorbira kroz usnu sluznicu očekuje se da bude hidroliziran na amino kiseline i male polipeptide u lumenu probavnog sustava. Nema dokaza koji bi ukazivali da se alergeni iz lijeka ITULAZAX apsorbiraju u krvotok nakon sublingvalne primjene u značajnoj mjeri.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja opće toksičnosti, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti u miševa ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

želatina (riblja)

manitol

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al bister kartice, u kutiji. Svaka blister kartica sadržava 10 sublingvalnih liofilizata.

Veličine pakiranja: 30 i 90.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ALK-Abelló A/S

Bøge Allé 6-8

2970 Hørsholm

Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-926972641

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. srpnja 2019.

Datum obnove odobrenja: 18. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. svibnja 2025.