

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ITULAZAX 12 SQ-Bet sublingvální lyofilizát

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Standardizovaný alergenový extrakt z pylu břízy bradavičnaté (*Betula verrucosa*), 12 SQ-Bet* na sublingvální lyofilizát.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

*[SQ-Bet je jednotka dávky pro ITULAZAX. SQ je metoda standardizace biologické účinnosti, obsahu hlavního alergenu a komplexity alergenového extraktu. Bet je zkratka pro *Betula*.]

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální lyofilizát

Bílý až téměř bílý sublingvální lyofilizát s vyraženým označením, sušený mrazem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ITULAZAX je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem ze skupiny alergenů homologních s břízou¹. ITULAZAX je indikován u pacientů s klinickou anamnézou příznaků přetrvávajících i přes léčbu přípravky ulevujícími od příznaků a s pozitivním testem citlivosti na zástupce skupiny stromů homologních s břízou (kožní prick test a/nebo specifické IgE).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka pro dospělé je jeden sublingvální lyofilizát 1x denně (12 SQ-Bet).

Doporučuje se zahájit léčbu přípravkem ITULAZAX mimo pylovou sezónu a pokračovat v průběhu pylové sezóny stromů. Klinický účinek během období pylů stromů (homologních s břízou) byl prokázán u léčby započaté nejméně 16 týdnů před očekávaným startem sezóny pylu stromů (homologních s břízou) a pokračující celou pylovou sezónu. Nejsou k dispozici klinické údaje pro léčbu zahájenou během sezóny.

¹ Skupina dřevin homologních s břízou: *Betula verrucosa* (bříza), *Alnus glutinosa* (olše), *Carpinus betulus* (habr), *Corylus avellana* (líška), *Quercus alba* (dub) a *Fagus sylvatica* (buk).

Mezinárodní doporučené postupy uvádí délku léčby alergenovou imunoterapií 3 roky k dosažení modifikace onemocnění. Dlouhodobá účinnost nebyla dosud stanovena. Pokud nedojde během prvního roku léčby přípravkem ITULAZAX ke zlepšení, pokračování léčby není dále indikováno.

Starší pacienti

Klinická zkušenost u pacientů starších 65 let je omezená.

Pediatrická populace

Klinická zkušenost s imunoterapií přípravkem ITULAZAX u dětí ve věku 12-17 let je omezená a u dětí mladších 12 let nebyly bezpečnost a účinnost dosud stanoveny. Proto přípravek ITULAZAX není určen pro děti a dospívající mladší 18 let. V současnosti dostupné údaje o použití u dospívajících jsou uvedeny v bodě 5.1, avšak žádné doporučení týkající se dávkování nelze stanovit a v současnosti dostupné údaje nepodporují použití tohoto přípravku u této populace.

Způsob podání

Léčba přípravkem ITULAZAX má být zahájena lékaři, kteří mají zkušenost s terapií alergických onemocnění. Doporučuje se podat první dávku sublingválního lyofilizátu pod dohledem lékaře a monitorovat pacienta po dobu minimálně půl hodiny, aby bylo možné konzultovat a případně léčit jakékoli bezprostřední nežádoucí účinky.

ITULAZAX je sublingvální lyofilizát. Sublingvální lyofilizát se má vyjmout z blistru suchými prsty ihned pootevření blistru a vložit pod jazyk, kde se rozpustí. Asi minutu se nemá polykat. Během následných pěti minut se nemá nic jíst ani pít.

Pokud je léčba přípravkem ITULAZAX přerušena po dobu kratší než 7 dní, může pacient znovu v léčbě pokračovat. Pokud je léčba přípravkem ITULAZAX přerušena po dobu delší než 7 dní, doporučuje se před opětovným zahájením léčby kontaktovat lékaře.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s $FEV_1 < 70 \%$ predikované hodnoty (po odpovídající farmakologické léčbě) na počátku léčby.

Pacienti se závažnou exacerbací astmatu v posledních 3 měsících před zahájení léčby.

Pacienti s anamnézou nekontrolovaného astmatu v posledních 3 měsících před zahájení léčby.

Pacienti s aktivním systémovým autoimunitním onemocněním (neodpovídajícím na léčbu) a pacienti s imunodefekty, imunodeficiencí nebo imunosupresí (viz bod 4.4).

Pacienti s maligním neoplastickým onemocněním v aktivním stadiu onemocnění.

Pacienti s těžkým akutním zánětem nebo poraněním v dutině ústní (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné systémové alergické reakce

Léčba musí být přerušena a okamžitě kontaktován lékař v případě závažných systémových alergických reakcí, závažné exacerbace astmatu, závažného otoku hltanu, potíží při polykání, dýchacích potíží, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle. Nástup systémových příznaků může zahrnovat zrudnutí, svědění, pocit tepla, celkový diskomfort a neklid/úzkost.

Jednou z možností léčby závažných systémových alergických reakcí je adrenalin. U pacientů léčených

tricyklickými antidepresivy, inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a/nebo inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT) mohou být účinky adrenalinu zesíleny, s možnými fatálními důsledky. Účinky adrenalinu mohou být sníženy u pacientů léčených beta-blokátory.

U pacientů se srdečním onemocněním může být riziko systémových alergických reakcí zvýšené. Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem ITULAZAX u pacientů se srdečním onemocněním jsou omezené a pacientům se závažným kardiovaskulárním onemocněním má být alergenová imunoterapie předepsána se zvýšenou opatrností.

Zahájení léčby přípravkem ITULAZAX má být pečlivě zváženo u pacientů s anamnézou systémové alergické reakce po subkutánním podání imunoterapeutického přípravku s obsahem alergenu stromových pylů, a k dispozici mají být prostředky k léčbě případných reakcí. Toto je založeno na postmarketingových zkušenostech obdobného přípravku ve formě sublingválních tablet určených k imunoterapii alergie na travní pyly. Tyto zkušenosti naznačují, že riziko závažných systémových reakcí může být zvýšeno u pacientů, u kterých se v minulosti rozvinula závažná systémová alergická reakce po subkutánní imunoterapii travními pyly.

Astma

Astma je známým rizikovým faktorem vzniku těžkých systémových alergických reakcí.

Závažná exacerbace astmatu v posledních 12 měsících je známým rizikovým faktorem exacerbací v budoucnu. V případě léčby přípravkem ITULAZAX existují pro tyto situace pouze omezené údaje.

Léčba přípravkem ITULAZAX nebyla studována u pacientů se závažným a/nebo nekompenzovaným astmatem.

Pacienti s astmatem musí být poučeni, že v případě náhlého zhoršení astmatu je třeba ihned vyhledat lékařskou pomoc.

U pacientů s astmatem s akutním respiračním onemocněním má být zahájení léčby přípravkem ITULAZAX odloženo do vyléčení infekce.

Zánět v ústní dutině

U pacientů se závažným zánětlivým onemocněním v ústní dutině (např. orální lichen planus, ulcerace nebo ústní mykóza), s poraněním v ústní dutině nebo po chirurgickém výkonu v ústní dutině včetně extrakce zubu nebo po ztrátě zubu má být zahájení léčby odloženo a probíhající léčba dočasně přerušena, aby bylo umožněno zhojení v ústní dutině.

Lokální alergické reakce

Při léčbě přípravkem ITULAZAX je pacient vystaven alergenu, který způsobuje alergické příznaky. Proto lze očekávat lokální alergické projevy v průběhu léčby. Tyto reakce jsou obvykle mírné až středně závažné, ale mohou se vyskytnout závažnější reakce. V prvních několika dnech podávání přípravku v domácím prostředí se mohou objevit nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány první den léčby. Pokud se u pacienta v průběhu léčby objeví významné lokální alergické reakce, má být zváženo podání protialergické léčby (např. antihistaminik).

Eozinofilní ezofagitida

Byly hlášeny případy eozinofilní ezofagitidy u pacientů léčených přípravkem ITULAZAX. Pacienti se závažnými nebo perzistujícími gastroesofageálními příznaky jako je dysfagie a dyspepsie, musí užívání přípravku ITULAZAX přerušit a musí vyhledat lékaře.

Autoimunitní onemocnění v remisi

K dispozici jsou omezené údaje o alergické imunoterapii u pacientů s autoimunitním onemocněním v remisi. Proto má být přípravek ITULAZAX u těchto pacientů předepisován s opatrností.

Souběžná vakcinace

Chybí klinické zkušenosti s léčbou přípravkem ITULAZAX a souběžným očkováním. Očkování lze provést bez přerušení léčby přípravkem ITULAZAX po lékařském vyhodnocení celkového stavu pacienta.

Alergie na ryby

ITULAZAX může obsahovat stopová množství rybích bílkovin. Dostupné údaje nenaznačují zvýšené riziko alergických reakcí u pacientů s alergií na ryby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí a nebyly dosud zjištěny žádné potenciální lékové interakce z jakéhokoli zdroje. Současná léčba symptomatickými protialergickými léky může zvyšovat míru tolerance pacienta k imunoterapii. Toto je třeba vzít v úvahu při přerušení léčby takovými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o klinických zkušenostech s použitím přípravku ITULAZAX u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují zvýšené riziko pro plod. V těhotenství nemá být léčba přípravkem ITULAZAX zahajována. Jestliže během léčby žena otěhotní, může léčba pokračovat po vyhodnocení celkového stavu pacientky (včetně plicních funkcí) a reakcí na předchozí podávání přípravku ITULAZAX. U pacientek s preexistujícím astmatem se během těhotenství doporučuje zvýšený dohled.

Kojení

O používání přípravku ITULAZAX v období kojení nejsou k dispozici klinické údaje. Účinky na kojené děti se nepředpokládají.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility při užívání přípravku ITULAZAX. V opakovaných testech toxicity na myších nebyly pozorovány žádné účinky na reprodukční orgány u obou pohlaví.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ITULAZAX nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pacienti, kteří budou užívat přípravek ITULAZAX, mohou očekávat zejména mírné až středně závažné lokální alergické reakce, které se objevují během prvních dnů léčby a v průběhu léčby během několika měsíců vymizí (v mnoha případech během jednoho nebo dvou týdnů). Ve většině případů lze reakci očekávat do 10 minut po každém jednotlivém podání přípravku ITULAZAX a ústup během hodiny. Mohou se vyskytnout závažnější lokální alergické reakce (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka nežádoucích účinků vychází z údajů z placebem kontrolovaných klinických studií sledujících užívání přípravku ITULAZAX převážně u dospělých pacientů a po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle frekvencí výskytu, v souladu s databází MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) vzácné ($\geq 1/10\,000$ $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	<i>Časté</i>	Rinitida
Poruchy imunitního systému	<i>Časté</i>	Orální alergický syndrom
	<i>Není známo</i>	Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Dysgeuzie
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Velmi časté</i>	Ušní pruritus
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Příznaky alergické konjunktivitidy*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Podráždění hrdla
	<i>Časté</i>	Kašel, sucho v krku, dysfonie, dyspnoe, orofaryngeální bolest, faryngeální otok, faryngeální parestezie
	<i>Méně časté</i>	Laryngeální otok, pocit staženého hrdla
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Otok v ústech, svědění v ústech, orální parestezie, svědění jazyka
	<i>Časté</i>	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, dysfagie, gastroezofageální reflux, glosodynie, orální hypestezie, otok rtů, svědění rtů, nauzea, ústní diskomfort, puchýře na sliznici dutiny ústní, stomatitida, otok jazyka
	<i>Méně časté</i>	Glositida, puchýř na rtu, vřed v ústech, podráždění jícnu
	<i>Není známo</i>	Eozinofilní ezofagitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté</i>	Kopřivka
	<i>Méně časté</i>	Angioedém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté</i>	Hrudní diskomfort, pocit cizího tělesa

* Příznaky alergické konjunktivitidy typicky zahrnují hyperémii spojivky, podráždění očí, edém/otok oka, edém očních víček, svědění oka, zvýšené slzení a oční hyperémii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Alergická imunoterapie přípravkem ITULAZAX představuje opakované podávání přirozeného alergenu, na který je pacient alergický. Na začátku léčby má být pacient informován o pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků a jakým způsobem je zvládnout tak, aby léčba splnila očekávání a compliance pacienta byla optimální.

Lokální alergické reakce se manifestují v oblasti horních cest dýchacích a gastrointestinálního traktu. Svědění úst bylo hlášeno u 39 % pacientů, podráždění hrdla u 29 % pacientů a svědění jazyka u 13 % pacientů.

Systémové alergické reakce, včetně anafylaktické reakce, jsou známým rizikovým faktorem u pacientů podstupujících alergickou imunoterapii a jsou považovány za skupinový účinek těchto léků.

Symptomy orálního alergického syndromu se mohou vyskytnout po požití určitých druhů syrové zeleniny, ovoce nebo ořechů. Léčba přípravkem ITULAZAX může zhoršit příznaky existujícího orálního alergického syndromu a bylo hlášeno několik nových příhod orálního alergického syndromu. Typicky se symptomy objevují na začátku léčby a během léčby mohou vymizet.

Pediatrická populace

ITULAZAX není určen pro pacienty mladší 18 let. Klinická zkušenost s přípravkem ITULAZAX u dětí ve věku 12-17 let je omezená. Bezpečnost a účinnost přípravku ITULAZAX u dětí mladších 12

let nebyly dosud stanoveny. Hlášené nežádoucí účinky u 35 dospívajících, kteří užívali přípravek ITULAZAX v rámci klinické studie, se frekvencí, druhem i závažností podobaly nežádoucím účinkům u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Ve studii fáze I byli dospělí pacienti s alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou indukovanou pylem břízy vystaveni dávce až 24 SQ-Bet. Pro dospívající nejsou k dispozici žádné údaje o expozici dávám vyšším, než je doporučená denní dávka 12 SQ-Bet.

Pokud jsou užívány dávky vyšší než denní doporučená dávka, zvyšuje se riziko nežádoucích účinků, včetně závažných systémových alergických reakcí nebo lokálních alergických reakcí. V případě závažných systémových alergických reakcí, závažné exacerpace astmatu, závažného otoku hltanu, polykacích obtíží, ztíženého dýchání, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle je nutné okamžité zhodnocení stavu lékařem. Tyto reakce se musí léčit pomocí příslušné symptomatické medikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Extrakty alergenů, pyly stromů

ATC kód: V01AA05

Mechanismus účinku

ITULAZAX je alergenový extrakt k imunoterapii alergické rinitidy a/nebo konjunktivitidy vyvolané stromovými pyly homologními s pylem břízy. Alergenová imunoterapie s alergenovými přípravky spočívá v opakovaném podávání alergenů pacientům s alergií, aby došlo k modifikaci imunologické odpovědi na expozici alergenem.

Cílem farmakodynamického účinku alergenové imunoterapie je imunitní systém, ale úplný a přesný mechanismu děje vyvolávající klinický účinek není ještě zcela znám. V několika studiích se však ukázalo, že imunologická odpověď na alergenovou imunoterapii je charakterizována indukcí alergen specifických IgG₄. Specifické IgG₄ kompetují s IgE o vazbu na alergeny, a tak redukuje aktivaci imunitních buněk. Snížení IgE vázaných na alergeny břízy bylo potvrzeno u jedinců léčených přípravkem ITULAZAX a bylo doprovázeno indukcí systémové odpovědi IgG₄ specifických pro břízu vyvolané léčbou. Před zahájením léčby byla pozorována rozsáhlá zkřížená reaktivita IgE vůči stromům homologním s břízou, což naznačuje alergickou senzibilizaci na stromy v této skupině, a srovnatelná úroveň IgG₄ zkřížené reaktivity vůči stromům homologním s břízou byla pozorována po léčbě přípravkem ITULAZAX. Zvýšení hladin IgG₄ lze pozorovat přibližně po 1 měsíci léčby a přetrvává po celou dobu léčby.

Léčba přípravkem ITULAZAX též vede ke zvýšení sérových hladin IgG₄ specifických pro jablko (Mal d 1).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku ITULAZAX při léčbě jedinců s alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem břízy, kteří mají nebo nemají astma (kompenzované/částečně kompenzované), byly prokázány ve dvou dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích (1 fáze II a 1 fáze III). Celkově byl přípravek ITULAZAX u subjektů s alergií na pyl břízy dobře tolerován bez toho, že by se zjistily závažnější problémy týkající se bezpečnosti. ITULAZAX vede ke zlepšení kontroly nad onemocněním a zvyšuje kvalitu života díky zmírnění symptomů a snížení potřeby alergické farmakoterapie/léků ke zmírnění příznaků. Níže jsou popsány výsledky týkající se účinnosti ze dvou studií.

Fáze II. (TT-03)

Studie fáze II byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie provedená v expoziční alergenové komoře s dávkami 2, 7 a 12 SQ-Bet (ITULAZAX) u 219 dospělých jedinců s rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem břízy. Skupinu, které byl podáván ITULAZAX v dávce 12 SQ-Bet, tvořilo 54 subjektů a skupinu, které bylo podáváno placebo, tvořilo 56 subjektů. Subjekty byly vystaveny pylu břízy před zahájením léčby a po uplynutí 8, 16 a 24 týdnů léčby a pylu dubu před zahájením léčby a po uplynutí 24 týdnů léčby. Primárním cílovým parametrem bylo průměrné celkové skóre symptomů ve 24. týdnu sezóny pylu břízy. Celkové skóre symptomů se vypočítalo jako součet celkového skóre nazálních symptomů a celkového skóre očních symptomů.

Léčba přípravkem ITULAZAX vedla ke snížení celkového skóre symptomů během expozice pylu břízy v porovnání s placebem po uplynutí 16 týdnů léčby a tento stav se udržel až do konce studie po uplynutí 24 týdnů léčby (tabulka č. 1). Léčba přípravkem ITULAZAX také vedla ke snížení celkového skóre symptomů během expozice pylu dubu po uplynutí 24 týdnů léčby (tabulka č. 1). Výsledky naznačují, že klinická účinnost přípravku ITULAZAX je během expozice pylu břízy a expozice pylu dubu obdobná.

Tabulka 1 Analýzy týkající se skóre symptomů během působení pylu břízy a dubu (TT-03)

Primární cílové parametry	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
Průměrné skóre TSS během 16. týdne expozice pylu břízy (modifikovaný FAS)					
Placebo	56	7,89	---	---	
ITULAZAX	54	6,18	1,70 [0,22; 3,18]	22 [3,18; 37,28]	0,02
Průměrné skóre TSS během 24. týdne expozice pylu břízy (modifikovaný FAS)					
Placebo	56	7,10	---	---	
ITULAZAX	54	5,29	1,81 [0,33; 3,28]	25 [5,32; 42,51]	0,02
Předdefinovaný sekundární cílový parametr	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
Průměrné skóre TSS během 24. týdne expozice pylu dubu (modified FAS)					
Placebo	56	7,47	---	---	
ITULAZAX	54	5,70	1,77 [0,18; 3,37]	24 [2,96; 41,31]	0,03

n = počet subjektů v analyzovaném souboru, modifikovaný FAS = všechny subjekty s příznaky, *p-hodnota pro test absolutního rozdílu 0.

Závislou proměnnou v analýze byla: druhá odmocnina průměrného skóre TSS (výsledky se zpětně transformovaly na původní škálu). Analýza vycházela z modelu LME s léčbou, návštěvou lékaře (v 8, 16

a 24 týdnů) a jejich dvojfaktorovou interakcí jakožto fixní účinky třídy léčiv, průměrným bazálním skóre TSS jako fixní regresní proměnnou a kohortou a subjektem jako náhodnými skupinovými proměnnými. TSS = celkové skóre symptomů. CL = interval spolehlivosti.

Fáze III (TT-04)

Studie fáze III byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, mezinárodní studie s 634 dospělými a dospívajícími (12 - 65 let) s alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktivitou vyvolanou pylem břízy. Subjektům byl podáván ITULAZAX (12 SQ-Bet) nebo placebo po dobu 16 týdnů před začátkem sezóny stromových pylů a dále během celé sezóny s průměrnou délkou léčby 32 týdnů.

Primárním cílovým parametrem bylo stanoveno průměrné celkové kombinované skóre (TCS) symptomů rinokonjunktivity a použití medikace během sezóny pylu břízy (BPS).

Předdefinované klíčové sekundární cílové parametry byly TCS během sezóny stromových pylů (TPS), která byla definována jako spojená sezóna pylu olše, lísky a břízy, a průměrné denní skóre symptomů rinokonjunktivity (DSS) během BPS a TPS. Předdefinované sekundární cílové parametry zahrnovaly denní skóre medikace (DMS) během BPS a TPS.

Léčba přípravkem ITULAZAX měla statisticky významný léčebný účinek jak během BPS, tak během TPS. U subjektů léčených přípravkem ITULAZAX došlo ke snížení symptomů a snížení skóre medikace ve srovnání s placebem po dobu průměrně 50 dní (průměrná doba trvání TPS) (tabulka 2).

Tabulka 2 Analýzy týkající se symptomů a skóre medikace během pylových sezón (TT-04)

Primární cílový parametr	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
Průměrné skóre TCS během BPS (FASBPS)					
Placebo	292	7,62	---	---	
ITULAZAX	283	4,61	3,02 [1,99; 4,05]	40 [28,24; 49,51]	< 0,0001
Předdefinované klíčové sekundární cílové parametry	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
Průměrné skóre TCS během TPS (FASBPS)					
Placebo	292	6,22	---	---	
ITULAZAX	283	3,95	2,27 [1,44; 3,11]	37 [24,99; 46,62]	< 0,0001
Průměrné skóre DSS během BPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,60	---	---	
ITULAZAX	283	2,28	1,32 [0,84; 1,81]	37 [25,29; 46,70]	< 0,0001
Průměrné skóre DSS během TPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,02	---	---	
ITULAZAX	283	2,03	0,99 [0,60; 1,38]	33 [21,45; 42,56]	< 0,0001

Předdefinované sekundární cílové parametry	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
Průměrné skóre DMS během BPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,21	---	---	
ITULAZAX	283	1,63	1,58 [0,94; 2,22]	49 [33,38; 62,41]	< 0,0001
Průměrné skóre DMS během TPS (FASBPS)					
Placebo	292	2,58	---	---	
ITULAZAX	283	1,37	1,20 [0,69; 1,72]	47 [30,47; 60,29]	< 0,0001
Průměrné skóre TCS během sezóny pylu olše/lísky (FASBPS)					
Placebo	286	4,07	---	---	
ITULAZAX	278	2,87	1,21 [0,46; 1,96]	30 [12,61; 43,80]	0,0015

n = počet subjektů s příznaky, CL = interval spolehlivosti, TCS = celkové kombinované skóre, BPS = sezóna pylu břízy, TPS = sezóna stromových pylů, FASBPS = subjekty v celém analyzovaném souboru s příznaky během BPS, DSS = denní skóre symptomů, DMS = denní skóre medikace, *p-hodnota je pro test absolutního rozdílu 0.

DSS bylo součtem 4 symptomů pro rinitidu a 2 symptomů pro konjunktivitidu (rozmezí 0-18).

DMS bylo součtem ulevující medikace poskytnuté sponzorem (rozmezí 0-20).

TPS: definováno jako dny v jakékoli sezóně pylu olše, lísky nebo břízy.

BPS: První den je definován jako první den tří po sobě následujících dnů, kdy bylo množství pylu břízy v ovzduší ≥ 30 zrněk /m³ a poslední den byl definován jako poslední den ze tří po sobě jdoucích dnů, kdy bylo množství pylu břízy v ovzduší ≥ 30 zrněk /m³.

Sezóna olše a lísky: První den je definován jako první den tří po sobě následujících dnů, kdy bylo množství pylu ≥ 10 zrněk /m³ a poslední den byl definován jako poslední den ze tří po sobě jdoucích dnů, kdy bylo množství pylu v ovzduší ≥ 10 zrněk /m³.

Další sekundární cílové parametry podpořily celkový účinek léčby přípravkem ITULAZAX. U subjektů léčených přípravkem ITULAZAX bylo hlášeno více dní s minimálními symptomy rinokonjunktivitidy ve srovnání se subjekty užívajícími placebo (mírné dny) a méně dní se závažnými symptomy rinokonjunktivitidy během BPS (tabulka 3). Kvalita života s rinitidou měřena jako RQLQ(S) během BPS byla u subjektů užívajících ITULAZAX také zlepšena ve srovnání s placebem (viz tabulka 4). Podobné výsledky byly získány pro mírné/těžké dny a RQLQ(S) během TPS. Výsledky ukazují celkové zlepšení pocitu pohody u subjektů léčených přípravkem ITULAZAX.

Tabulka 3 Analýzy odhadovaných poměrů mírných a těžkých dnů během BPS (FASBPS) (TT-04)

Předdefinované sekundární cílové parametry	n	Odhad	95 % CL	p-hodnota
Odhadovaný poměr mírných dnů během BPS (%)				
Placebo	292	42,65		
ITULAZAX	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79; 2,06]	< 0,0001
Odhadovaný poměr těžkých dnů během BPS (%)				
Placebo	292	22,62		
ITULAZAX	283	12,12		

OR	0,47	[0,43; 0,52]	< 0,0001
----	------	--------------	----------

BPS = sezóna pylu břízy, FASBPS = subjekty v celém analyzovaném souboru s příznaky během BPS, n = počet subjektů pozorující symptomy, CL = interval spolehlivosti, OR = odds-ratio- poměr pravděpodobností.

OR: počítán jako poměr placebo/aktivní skupina.

Mírný den: den, kdy nebylo užito antihistaminikum ani olopatadin v očních kapkách a žádný jednotlivý symptom nepřekročil hodnotu 1 (mírné).

Těžký den: den s DSS ≥ 6 a nejméně 2 středními nebo 1 závažným symptomem.

Tabulka 4 Analýza sezónní celkové RQLQ během BPS (FASBPS) (TT-04)

Předdefinované sekundární cílové parametry	n	Upravený průměr	Absolutní snížení (ITULAZAX - placebo) [95 % CL]	p-hodnota
Sezónní celková RQLQ během BPS				
Placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63; -0,28]	< 0,0001

RQLQ = kvalita života s rinokonjunktivitidou, BPS = sezóna pylu břízy, FASBPS = subjekty v celém analyzovaném souboru pozorující symptomy během BPS, n = počet subjektů pozorující symptomy, CL = interval spolehlivosti.

Pediatrická populace

Účinnost přípravku ITULAZAX u dospívajících s alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem břízy byla též sledována ve studii TT-04 (n=25 ITULAZAX, n=32 placebo). U podskupiny dospívajících vedla léčba přípravkem ITULAZAX ke 31% snížení (absolutní snížení 1,94) u TCS ve srovnání s placebem během sezóny pylu břízy, avšak údaje jsou omezené. Bezpečnost přípravku ITULAZAX u dospívajících s alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem břízy byla též sledována ve studii TT-02 (fáze II) a TT-04. Opisné porovnání souhrnných bezpečnostních údajů naznačuje, že snášenlivost přípravku ITULAZAX je u dospělých a dospívajících podobná, ale údaje pro dospívající jsou omezené.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ITULAZAX u dětí mladších 5 let s rinitidou a/nebo rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem břízy (léčba alergické rinitidy a/nebo rinokonjunktividy).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ITULAZAX u dětí ve věku 5 let nebo starších s rinitidou a/nebo rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem břízy (léčba alergické rinitidy a/nebo rinokonjunktividy) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetického profilu a metabolismu přípravku ITULAZAX. Účinek alergenové imunoterapie je zprostředkován imunologickými mechanismy, o farmakokinetických vlastnostech jsou k dispozici pouze omezené informace.

Aktivní molekuly extraktu alergenů jsou složeny zejména z proteinů. U sublingválně podávaných přípravků alergenové imunoterapie studie ukázaly, že nedochází k žádné pasivní absorpci alergenů orální sliznicí. Zdá se, že alergen je aktivně převeden přes orální sliznici dendritickými buňkami, zejména Langerhansovými buňkami. Alergen, který není absorbován tímto způsobem, je hydrolyzován na aminokyseliny a malé polypeptidy v lumen gastrointestinálního traktu. Neexistuje důkaz, který by naznačoval, že alergeny obsažené v přípravku ITULAZAX jsou po sublingválním podání ve významné míře absorbovány do cévního systému.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních toxikologických studií, studií genotoxicity a reprodukční toxicity u myši neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Želatina (rybího původu)

Mannitol

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr v krabičce. Jeden blistr obsahuje 10 sublingválních lyofilizátů.

Velikosti balení: 30 a 90

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ALK-Abelló A/S

Bøge Allé 6-8

2970 Hørsholm

Dánsko

8.REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/290/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 10. 2023