

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ITULAZAX 12 SQ-Bet kylmäkuivattu tabletti kielen alle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rauduskoivun (*Betula verrucosa*) siitepölystä standardisoitu allergeeniute, 12 SQ-Bet* yhtä kylmäkuivattua tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

* [SQ-Bet on Itulazax-valmisteen annosyksikkö. SQ on vakiointimenetelmä, joka perustuu valmisteen biologisen vaikutuksen, pääallergeenin määrän ja allergeeniutteen kompleksisuuden määrittämiseen. Bet on lyhenne sanasta Betula.]

3. LÄÄKEMUOTO

Kylmäkuivattu tabletti kielen alle (kylmäkuivattu tabletti)

Valkoinen tai melkein valkoinen, kylmäkuivattu tabletti kielen alle, jossa on kaiverrus

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Itulazax on tarkoitettu aikuisille potilaille, joilla on koivuhomologin siitepölyn¹ aiheuttama kohtalainen tai vaikea allerginen nuha ja/tai konjunktiviitti. Itulazax on tarkoitettu potilaille, joilla on todettu esitietojen perusteella allergiaoireita oirelääkityksestä huolimatta ja joilla on saatu positiivinen tulos herkistymisestä koivuhomologiryhmään kuuluvalle siitepölylle (ihopistokokeessa ja/tai spesifisessä IgE-testissä).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos aikuisille on yksi kylmäkuivattu tabletti kielen alle (12 SQ-Bet) päivittäin.

Itulazax-hoidon aloittamista suositellaan ennen siitepölykauden alkamista, ja hoitoa jatketaan puiden siitepölykauden ajan. Kliininen vaikutus puiden (koivuhomologien) siitepölykaudella on osoitettu, mikäli hoito aloitetaan vähintään 16 viikkoa ennen odotettua puiden (koivuhomologien) siitepölykauden alkua ja sitä jatketaan siitepölykauden ajan. Hoidon aloittamisesta siitepölykauden aikana ei ole kliinistä tietoa.

Kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan allergian siedätyshoitoon tarvitaan 3 vuoden hoitajakso, jotta saavutetaan sairauden kulkua muuntava vaikutus. Pitkäaikaistehoa ei ole osoitettu. Jos ensimmäisen Itulazax-hoitovuoden aikana ei havaita lainkaan paranemista, hoitoa ei ole aiheutta jatkua.

¹ Koivuhomologit: *Betula verrucosa* (koivu), *Alnus glutinosa* (leppä), *Carpinus betulus* (euroopanvalkopyökki), *Corylus avellana* (pähkinäpensas), *Quercus alba* (tammi) ja *Fagus sylvatica* (euroopanpyökki).

Iäkkäät potilaat

Itulazax-valmisteen käytöstä yli 65-vuotiaille on rajallisesti kliinistä kokemusta.

Pediatriset potilaat

Itulazax-valmisteen käytöstä 12–17-vuotiaille lapsille on rajallisesti kliinistä kokemusta, eikä turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ole varmistettu. Itulazax-valmistetta ei ole sen vuoksi tarkoitettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon. Saatavilla olevat tiedot nuorista on esitetty kohdassa 5.1, mutta annossuositusta ei voida antaa, eivätkä tämänhetkiset tiedot vielä tue käyttöä tässä potilasryhmässä.

Antotapa

Itulazax-hoidon saa aloittaa allergisten sairauksien hoitoon perehtynyt lääkäri. Ensimmäinen kylmäkuivattu tabletti otetaan lääkärin valvonnassa, ja potilasta on tarkkailtava vähintään puolen tunnin ajan. Tällöin on mahdollisuus keskusteluun ja mahdollisten välittömien haittavaikutusten hoitamiseen.

Itulazax on kylmäkuivattu tabletti kielen alle. Kylmäkuivattu tabletti otetaan läpipainopakkauksesta kuivin sormin heti läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen. Kylmäkuivattu tabletti asetetaan kielen alle, missä se sulaa. Nielemistä pitää välttää noin minuutin ajan. Ruuan ja juoman nauttiminen on kielletty seuraavien 5 minuutin ajan.

Jos Itulazax-hoito keskeytyy enintään 7 vuorokauden ajaksi, potilas voi jatkaa hoitoa omalla päätöksellään. Jos hoito keskeytyy yli 7 vuorokauden ajaksi, on suositeltavaa ottaa yhteyttä lääkäriin ennen hoidon jatkamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys apuaineille (täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1).

Potilaat, joilla FEV₁ on < 70 % viitearvosta (riittävän lääkehoidon jälkeen) hoidon alussa.

Potilaat, joilla on ollut vaikea astman pahenemisvaihe 3:n viime kuukauden aikana ennen hoidon aloitusta.

Potilaat, joiden astma ei ole ollut hyvässä hoitotasapainossa 3:n viime kuukauden aikana ennen hoidon aloitusta.

Potilaat, joilla on aktiivinen (hoitoon vastaamaton) systeeminen autoimmuunisairaus, immuunijärjestelmän puutteita, immuunivajavuuksia tai immunosuppressiota (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on kliinisesti relevantteja pahanlaatuisia neoplastisia sairauksia.

Potilaat, joilla on akuutti vaikea suun tulehdus tai suun haavaumia (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeat systeemiset allergiset reaktiot

Hoito on lopetettava ja otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos potilaalla esiintyy vaikeita systeemisiä allergisia reaktioita, vaikeaa astman pahenemista, vaikeaa nielun turvotusta, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänen muutoksia, hypotensiota tai täysinäisyyden tunnetta nielussa. Systeemisten oireiden ilmaantumsvaiheessa voi esiintyä punoitusta, kutinaa, kuumuuden tunnetta, yleistä huonoa oloa ja agitaatiota/ahdistuneisuutta.

Adrenaliini on yksi vaihtoehto vaikeiden systeemisten allergisten reaktioiden hoitamiseen. Adrenaliinin vaikutus saattaa voimistua ja seuraukset johtaa jopa kuolemaan potilaille, joita hoidetaan trisyklisillä masennuslääkkeillä, monoamiinioksidaasin estäjillä (MAO:n estäjät) ja/tai COMT:n estäjillä. Adrenaliinin vaikutus saattaa olla heikompi potilaille, jotka käyttävät beetasalpaajia.

Sydäntautipotilaille vaikeiden systeemisten allergisten reaktioiden ilmaantuminen saattaa aiheuttaa suuremman vaaran. Kliinistä kokemusta sydäntautipotilaiden Itulazax-hoidosta on vain vähän. Allergian siedätyshoidon määräämisessä potilaille, joilla on vaikea verenkiertoelinten sairaus, on noudatettava varovaisuutta.

Itulazax-hoidon aloittamista on harkittava huolellisesti, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt systeeminen allerginen reaktio ihon alle annettua puun siitepölyn siedätyshoitoa vastaan, ja toimenpiteisiin mahdollisten reaktioiden varalta on varauduttava. Tieto perustuu heidän siitepölyallergian siedätyshoidossa käytetystä vastaavasta resoribletista markkinoilletulon jälkeen saatuihin kokemuksiin, jotka osoittavat, että voimakkaan allergisen reaktion riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt systeeminen allerginen reaktio ihon alle annettavaa heidän siitepölyallergian siedätyshoitoa vastaan.

Astma

Astma on systeemisten allergisten reaktioiden tunnettu riskitekijä.

Vaikea astman pahenemisvaihe edellisten 12 kuukauden aikana on tulevien pahenemisvaiheiden tunnettu riskitekijä. Itulazax-hoidosta tällaisessa tilanteessa on vain vähän tietoa.

Itulazax-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea ja/tai huonossa hoitotasapainossa oleva astma.

Potilaita, joilla on astma, on kehoitettava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos astma pahenee äkillisesti.

Akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla astmapotilailla Itulazax-hoidon aloittamista on siirrettävä, kunnes infektio on ohi.

Suun tulehdus

Potilaille, jolla on vaikea suun tulehdus (esim. suun jäkälätauti, suun haavaumia tai sammas), haavoja suussa tai joille on äskettäin tehty suun kirurgisia toimenpiteitä, mukaan lukien hampaanpoisto, tai jotka ovat äskettäin menettäneet hampaan, Itulazax-hoidon aloittamista on lykättävä ja meneillään oleva hoito on keskeytettävä siksi aikaa, että suuontelo voi parantua.

Paikalliset allergiset reaktiot

Itulazax-hoidon yhteydessä potilas altistuu allergeenille, joka aiheuttaa allergiset oireet. Siksi paikallisia allergisia reaktioita on odotettavissa hoitojakson aikana. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta vaikeampiakin reaktioita voi esiintyä. Muutaman ensimmäisen hoitopäivän aikana, kun lääkevalmistetta otetaan kotona, voi ilmetä haittavaikutuksia, joita ei esiintynyt ensimmäisenä hoitopäivänä. Jos hoito aiheuttaa huomattavia paikallisia haittavaikutuksia, on harkittava allergialääkitystä (esim. antihistamiineja).

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Itulazax-hoidon yhteydessä on ilmoitettu eosinofiilista esofagiittia. Potilaiden, joilla on vaikeita tai pitkittyneitä gastroesofageaalisia oireita, kuten dysfagiaa tai dyspepsiaa, on syytä keskeyttää Itulazax-valmisteen käyttö ja hakeutua lääkärin hoitoon.

Remissiossa olevat autoimmuunisairaudet

Immunoterapiavalmisteiden käytöstä potilailla, joilla on remissioissa oleva autoimmuunisairaus, on vain vähän tietoa. Itulazax-valmisteen määräämisessä tällaisille potilaille on noudatettava varovaisuutta.

Samanaikainen rokottaminen

Rokottamisesta samanaikaisesti Itulazax-hoidon kanssa ei ole kliinistä kokemusta. Rokote voidaan antaa Itulazax-hoitoa keskeyttämättä, kun potilaan yleinen terveydentila on arvioitu.

Kala-allergia

Itulazax-valmisteessa voi olla kalaproteiinijäämiä. Saatavilla olevat tiedot eivät ole viitanneet suurentuneeseen allergisten reaktioiden riskiin potilailla, joilla on kala-allergia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisillä, eikä mahdollisia lääkeyhteisvaikutuksia ole tunnistettu mistään lähteestä. Samanaikainen hoito oireenmukaisilla allergialäkkeillä voi lisätä potilaan toleranssia siedätushoidolle. Tämä on otettava huomioon tällaista lääkitystä lopetettaessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Itulazax-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kliinistä kokemusta. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntynyttä riskiä sikiölle. Itulazax-hoitoa ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoitoa voidaan jatkaa, kun potilaan yleinen terveydentila (mukaan lukien keuhkojen toiminta) ja aikaisemmat reaktiot Itulazax-valmisteelle on arvioitu. Astmapotilaiden tarkka seuranta raskauden aikana on suositeltavaa.

Imetys

Itulazax-valmisteen käytöstä imettäville naisille ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Ei ole odotettavissa vaikutuksia imeväisiin.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja Itulazax-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Hiirillä tehdyssä toistuvien annosten toksisuustutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia kummankaan sukupuolen lisääntymiselimiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Itulazax-hoidolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Itulazax-valmistetta käyttävät potilaat voivat ensisijaisesti odottaa lieviä tai kohtalaisia paikallisia allergisia reaktioita, joita esiintyy muutaman ensimmäisen hoitopäivän aikana ja jotka häviävät muutaman kuukauden aikana (usein viikossa tai kahdessa). Useimmissa tapauksissa reaktio alkaa 10 minuutin kuluessa Itulazax-valmisteen ottamisesta ja laantuu tunnin kuluessa. Vaikeampia paikallisia allergisia reaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään Itulazax-valmisteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jotka perustuvat pääasiassa aikuisille tehtyihin lumekontrolloituihin, kliinisiin tutkimuksiin sekä markkinoilletulon jälkeiseen haittavaikutusseurantaan.

Haittavaikutukset on ryhmitelty esiintymistiheyksien mukaan seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Yleinen</i>	Nuha
Immuunijärjestelmä	<i>Yleinen</i>	Oraalinen allergiaoireyhtymä
	<i>Tuntematon</i>	Anafylaktinen reaktio
Hermosto	<i>Yleinen</i>	Dysgeusia
Silmät	<i>Yleinen</i>	Allergisen konjunktiviitin oireet*

Kuulo ja tasapainoelin	<i>Hyvin yleinen</i>	Korvien kutina
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen</i>	Nielun ärsytys
	<i>Yleinen</i>	Yskä, nielun kuivuus, ääntöhäiriö, hengenahdistus, suunielun kipu, nielun turvotus, nielun parestesia
	<i>Melko harvinainen</i>	Kurkunpään turvotus, kurkun ahtaus
Ruuansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen</i>	Suun turvotus, suun kutina, suun parestesia, kielen kutina
	<i>Yleinen</i>	Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, dysfagia, gastroesofageaalinen refluksitauti, glossodynia, suun hypestesia, huulten turvotus, huulten kutina, pahoinvointi, epämiellyttävä tunne suussa, suun limakalvon rakkulat, suutulehdus, kielen turvotus
	<i>Melko harvinainen</i>	Kielitulehdus, huulten rakkulat, suun haavaumat, ruokatorven ärtyminen
	<i>Tuntematon</i>	Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus
Iho ja ihonalainen kudus	<i>Yleinen</i>	Urtikaria
	<i>Melko harvinainen</i>	Angioedeema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i>	Rintakipu, vierasainetuntemus

* Allergisen konjunktiviitin tyypillisiä oireita ovat muun muassa sidekalvon verekyys, silmän ärsytys, silmän edeema/turvotus, silmäluomien turvotus, silmien kutina, lisääntynyt kyynelnesteen erityys ja silmän verekyys.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Itulazax-siedätys-hoidossa potilaalle annetaan toistuvasti luonnollista allergeenia, jolle potilas on allerginen. Jotta potilaan odotukset ja hoitomyöntyvyys ovat optimaaliset, potilaalle on hoitoa aloitettaessa kerrottava todennäköisistä haittavaikutuksista ja siitä, miten niitä hoidetaan.

Paikallisia allergisia reaktioita esiintyy ylähengitysteissä tai mahasuolikanavassa. Suun kutinaa ilmoitettiin 39 prosentilla potilaista, nielun ärsytystä 29 prosentilla potilaista ja kielen kutinaa ilmoitettiin 13 prosentilla potilaista.

Systeemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, ovat siedätyshoitoa saavien potilaiden tunnettuja riskejä, ja niitä pidetään luokkavaikutuksena.

Oraalisen allergiaoireyhtymän oireita voi ilmetä tiettyjä raakoja vihanneksia, hedelmiä tai pähkinöitä syödessä. Itulazax-hoito voi pahentaa oraalisen allergiaoireyhtymän oireita, ja joitakin uusia tapauksia oraalista allergiaoireyhtymää on ilmoitettu. Oireita ilmenee yleensä hoidon alussa, ja ne voivat hävitä, kun hoitoa jatketaan.

Pediatriset potilaat

Itulazax-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon. Itulazax-valmisteen käytöstä 12–17-vuotiaille lapsille on rajallisesti kliinistä kokemusta. Itulazax-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisissä tutkimuksissa 35:llä Itulazax-valmistetta saaneella nuorella ilmoitetut haittavaikutukset olivat esiintymistiheydeltään, tyyppiltään ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Faasin I tutkimuksessa koivun siitepölystä allergista nuhaa ja/tai konjunktiviittia saavat aikuiset tutkittavat altistettiin saamaan enintään 24 SQ-Bet:n annoksia. Nuorten osalta ei ole tietoja altistuksesta, joka ylittää suositellun vuorokausiannoksen, 12 SQ-Bet.

Jos otetaan suositeltuja vuorokausiannoksia suurempia annoksia, haittavaikutusten riski voi kasvaa, mukaan lukien vaikeat systeemiset allergiset reaktiot ja paikalliset allergiset reaktiot. Välitöntä lääkärin arviota tarvitaan, jos potilaalla esiintyy vaikeita systeemisiä allergisia reaktioita, vaikeaa astman pahenemista, vaikeaa nielun turvotusta, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänen muutoksia, hypotensiota tai täysinäisyyden tunnetta nielussa. Nämä reaktiot pitää hoitaa asiaankuuluvalla, oireenmukaisella lääkähoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Allergeeniutteet, puiden siitepölyt
ATC-koodi: V01AA05

Vaikutusmekanismi

Itulazax on koivuhomologien siitepölyn aiheuttaman allergisen nuhan ja/tai konjunktiviitin siedätyshoitoon tarkoitettu allergeeniute. Siedätyshoito allergeenivalmisteilla tarkoittaa allergeenien toistuvaa antoa allergisille henkilöille tarkoituksena muuttaa immunologista vastetta allergeenille.

Allergian siedätyshoidon farmakodynaamiset vaikutukset kohdistuvat immuunijärjestelmään, mutta kliinisen vaikutuksen taustalla olevaa tarkkaa vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Useissa tutkimuksissa on kuitenkin osoitettu, että siedätyshoidon immunologiselle vasteelle on tunnusomaista allergeenispesifisen IgG₄:n indusointi. Allergeenispesifinen IgG₄ kilpailee IgE:n kanssa allergeenien sitomisessa ja vähentää siten immuunisolujen aktiivisuutta. Itulazax-hoitoa saaneilla potilailla on todistettu, että koivuallergeenin sitoutuminen IgE:hen vähenee ja että hoito indusoi systeemisen IgG₄-vasteen koivulle. Ennen hoidon aloittamista havaittiin laajamittaista IgE:n ristireagoitointia koivuhomologeille, mikä osoitti allergista herkistymistä ryhmän puolelta. Itulazax-hoidon jälkeen havaittiin vastaava määrä IgG₄:n ristireagoitointia koivuhomologeille. IgG₄-pitoisuuden lisääntymistä havaittiin noin kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta, ja pitoisuus säilyi koko hoitajakson ajan.

Itulazax-hoito lisää myös Mal d 1 -spesifistä IgG₄-pitoisuutta (omina) seerumissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Itulazax-valmisteen teho ja turvallisuus koivun siitepölyn aiheuttaman allergisen nuhan ja/tai konjunktiviitin hoidossa potilailla, joilla on tai ei ole astmaa (hoitotasapainossa oleva / osittain hoitotasapainossa oleva astma), on osoitettu kahdessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (1 faasin II tutkimus ja 1 faasin III tutkimus). Koivun siitepölylle allergiset tutkittavat sietivät Itulazax-hoitoa yleisesti ottaen hyvin, eikä merkittäviä turvallisuuteen liittyviä ongelmia havaittu. Itulazax-valmisteen käyttö johtaa sairauden parempaan hoitotasapainoon ja elämänlaadun paranemiseen, mikä ilmenee oireiden lievittymisenä ja oireita lievittävän lääkityksen tarpeen vähenemisenä. Alla kuvataan näiden kahden tutkimuksen tehoa koskevia tuloksia.

Faasi II (TT-03)

Faasin II tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, joka tehtiin altistushuoneessa 2, 7 ja 12 SQ-Bet:n (Itulazax) annoksilla 219 aikuiselle, joilla oli koivun siitepölyn aiheuttama rinokonjunktiviitti. 12 SQ Bet:n annosta saaneissa Itulazax-ryhmässä oli 54 tutkittavaa ja lumeryhmässä oli 56 tutkittavaa. Tutkittavat altistettiin koivun siitepölylle ennen hoidon aloittamista ja 8, 16 ja 24 viikon hoidon jälkeen sekä tammen siitepölylle ennen hoidon aloittamista ja 24 viikon hoidon jälkeen. Ensisijainen päätetapahtuma oli oireiden keskimääräinen kokonaispistemäärä viikon 24 koivualtistuksessa. Kokonaispistemäärään laskettiin yhteen nenäoireiden kokonaispisteet ja silmäoireiden kokonaispisteet.

Itulazax-hoitoa saaneilla koivualtistuksen oireiden kokonaispistemäärä väheni lumelääkettä saaneisiin verrattuna 16 hoitoviikon jälkeen, ja teho säilyi tutkimuksen loppuun viikolle 24 (Taulukko 1). Myös tammialtistuksen oireiden kokonaispistemäärä väheni Itulazax-hoitoa saaneilla 24 hoitoviikon jälkeen (Taulukko 1). Tuloksen viittaa siihen, että Itulazax-hoidon kliininen teho on samankaltainen koivun ja tammen siitepölylle altistuttaessa.

Taulukko 1 Oire pisteteisiin liittyvät analyysit koivu- ja tammialtistuksissa (TT-03)

Ensisijaiset päätetapahtumat	N	Korjattu keskiarvo	Absoluuttinen ero (lumelääke – Itulazax) [95 %:n luottamustaso]	% Lumelääkkeeseen verrattuna [95 %:n luottamustaso]	p-arvo*
Oireiden keskimääräinen kokonaispistemäärä viikon 16 koivualtistuksessa (muokattu FAS)					
Lumelääke	56	7,89	---	---	
Itulazax	54	6,18	1,70 [0,22; 3,18]	22 [3,18; 37,28]	0,02
Oireiden keskimääräinen kokonaispistemäärä viikon 24 koivualtistuksessa (muokattu FAS)					
Lumelääke	56	7,10	---	---	
Itulazax	54	5,29	1,81 [0,33; 3,28]	25 [5,32; 42,51]	0,02
Ennalta määritelty toissijainen päätetapahtuma	N	Korjattu keskiarvo	Absoluuttinen ero (lumelääke – Itulazax) [95 %:n luottamustaso]	% Lumelääkkeeseen verrattuna [95 %:n luottamustaso]	p-arvo*
Oireiden keskimääräinen kokonaispistemäärä viikon 24 tammialtistuksessa (muokattu FAS)					
Lumelääke	56	7,47	---	---	
Itulazax	54	5,70	1,77 [0,18; 3,37]	24 [2,96; 41,31]	0,03

N = tutkittavien määrä analyysijoukossa, muokattu FAS = kaikki tutkittavat, joista havaintoja, *p-arvo on testiä varten, jossa absoluuttinen ero on 0.

Analyysin vastemuuttuja oli: oireiden keskimääräinen kokonaispistemäärän neliöjuuri (tulokset muunnettiin takaisin alkuperäiseen yksikköön). Analyysi perustui lineaariseen sekamalliin, jossa huomioitiin kiinteinä luokkavaikutuksina hoito, käyntikerta (8, 16 ja 24 viikkoa) ja näiden kahden tekijän yhteisvaikutus, kiinteänä regressiomuuttujana oireiden keskimääräinen kokonaispistemäärä lähtötasolla ja satunnaisina luokkamuuttujina altistushuonekohortti ja tutkittava.

Faasi III (TT-04)

Faasin III tutkimus oli monikansallinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, johon osallistui 634 aikuista ja nuorta (iältään 12–65 vuotta), joilla oli koivun siitepölyn aiheuttama allerginen nuha ja/tai konjunktiviitti.

Tutkittavat saivat Itulazax-valmistetta (12 SQ Bet) tai lumelääkettä noin 16 viikon ajan ennen puiden siitepölykauden alkamista sekä siitepölykauden ajan. Hoidon keskimääräinen kesto oli 32 viikkoa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli rinokonjunktiviitin oireiden ja koivun siitepölykauden (BPS) aikaisen lääkityksen yhdistetty keskimääräinen kokonaispistemäärä (TCS).

Ennalta määritellyt tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat yhdistetty kokonaispistemäärä puiden siitepölykauden (TPS) aikana, eli lepän, pähkinäpensaana ja koivun siitepölykaudella, sekä keskimääräiset rinokonjunktiviitin päivittäiset oirepisteet (DSS) koivun siitepölykaudella ja puiden siitepölykaudella. Ennalta määritellyissä toissijaisissa päätetapahtumissa oli mukana päivittäiset lääkityspisteet (DMS) koivun siitepölykaudella ja puiden siitepölykaudella.

Itulazax-hoidon teho oli tilastollisesti merkitsevä sekä koivun että puiden siitepölykaudella. Itulazax-hoitoa saaneilla tutkittavilla oireiden ja lääkityksen pisteet vähenivät lumelääkettä saaneisiin verrattuna keskimäärin 50 vuorokauden ajaksi (puiden siitepölykauden keskimääräinen kesto) (Taulukko 2).

Taulukko 2 Oireiden ja lääkityksen pisteisiin liittyvät analyysit siitepölykausien aikana (TT-04)

Ensisijainen päätetapahtuma	N	Korjattu keskiarvo	Absoluuttinen ero (lumelääke – Itulazax) [95 %:n luottamustaso]	% Lumelääkkeeseen verrattuna [95 %:n luottamustaso]	p-arvo*
Yhdistetty keskimääräinen kokonaispistemäärä koivun siitepölykaudella (FASBPS)					
Lumelääke	292	7,62	---	---	
Itulazax	283	4,61	3,02 [1,99; 4,05]	40 [28,24; 49,51]	< 0,0001
Ennalta määritellyt tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat	N	Korjattu keskiarvo	Absoluuttinen ero (lumelääke – Itulazax) [95 %:n luottamustaso]	% Lumelääkkeeseen verrattuna [95 %:n luottamustaso]	p-arvo*
Yhdistetty keskimääräinen kokonaispistemäärä puiden siitepölykaudella (FASBPS)					
Lumelääke	292	6,22	---	---	
Itulazax	283	3,95	2,27 [1,44; 3,11]	37 [24,99; 46,62]	< 0,0001
Keskimääräiset päivittäiset oirepisteet koivun siitepölykaudella (FASBPS)					
Lumelääke	292	3,60	---	---	
Itulazax	283	2,28	1,32 [0,84; 1,81]	37 [25,29; 46,70]	< 0,0001
Keskimääräiset päivittäiset oirepisteet puiden siitepölykaudella (FASBPS)					
Lumelääke	292	3,02	---	---	
Itulazax	283	2,03	0,99 [0,60; 1,38]	33 [21,45; 42,56]	< 0,0001
Ennalta määritellyt toissijaiset päätetapahtumat	N	Korjattu keskiarvo	Absoluuttinen ero (lumelääke – Itulazax) [95 %:n luottamustaso]	% Lumelääkkeeseen verrattuna [95 %:n luottamustaso]	p-arvo*
Keskimääräiset päivittäiset lääkityspisteet koivun siitepölykaudella (FASBPS)					
Lumelääke	292	3,21	---	---	
Itulazax	283	1,63	1,58 [0,94; 2,22]	49 [33,38; 62,41]	< 0,0001
Keskimääräiset päivittäiset lääkityspisteet puiden siitepölykaudella (FASBPS)					

Lumelääke	292	2,58	---	---	
Itulazax	283	1,37	1,20 [0,69; 1,72]	47 [30,47; 60,29]	< 0,0001
Yhdistetty keskimääräinen kokonaispistemäärä lepän/pähkinäpensaansäitepölykaudella (FASBPS)					
Lumelääke	286	4,07	---	---	
Itulazax	278	2,87	1,21 [0,46; 1,96]	30 [12,61; 43,80]	0,0015

N = niiden tutkittavien määrä, joista havaintoja, FASBPS = koko analyysijoukon tutkittavat, joista havaintoja koivun säitepölykaudella, *p-arvo on testiä varten, jossa absoluuttinen ero on 0. Päivittäiset oirepisteet olivat nuhan 4:n ja konjunktiviitin 2:n oireen summa (vaihteluväli 0–18). Päivittäiset lääkityspisteet olivat toimeksiantajan tarjoaman apulääkityksen summa (vaihteluväli 0–20). Puiden säitepölykausi: Vuorokaudet, jotka luetaan kuuluviksi pähkinäpensaansäitepölykauteen. Koivun säitepölykausi: Alkamispäiväksi määriteltiin ensimmäinen kolmesta peräkkäisestä päivästä, jolloin koivun säitepölymäärä oli ≥ 30 hiukkasta/m³. Loppumispäiväksi määriteltiin viimeinen kolmesta peräkkäisestä päivästä, jolloin koivun säitepölymäärä oli ≥ 30 hiukkasta/m³. Lepän ja pähkinäpensaansäitepölykaudet: Alkamispäiväksi määriteltiin ensimmäinen kolmesta peräkkäisestä päivästä, jolloin säitepölymäärä oli ≥ 10 hiukkasta/m³. Loppumispäiväksi määriteltiin viimeinen kolmesta peräkkäisestä päivästä, jolloin säitepölymäärä oli ≥ 10 hiukkasta/m³.

Muut toissijaiset päätetapahtumat tukivat Itulazax-hoidon kokonaistehoa. Itulazax-hoitoa saaneet tutkittavat ilmoittivat lumelääkettä saaneita enemmän vuorokausia, jolloin rinokonjunktiviitin allergiaoireita oli pienin mahdollinen määrä (lieviä päiviä). He ilmoittivat myös koivun säitepölykaudella vähemmän vuorokausia, jolloin heillä esiintyi vaikeita rinokonjunktiviitin oireita (Taulukko 3). Nuhaan liittyvää elämänlaatua mitattiin RQLQ(S)-kyselyllä, ja sen tulokset paranivat koivun säitepölykaudella Itulazax-ryhmässä lumelääkettä saaneeseen ryhmään verrattuna (Taulukko 4). Tulokset olivat puiden säitepölykaudella samanlaiset lievien/vaikeiden päivien sekä RQLQ-kyselyn osalta. Tulokset osoittivat, että Itulazax-hoitoa saaneiden tutkittavien kokonaishyvintointi oli parantunut.

Taulukko 3 Lievien ja vaikeiden päivien arvioitun osuuden analyysit koivun säitepölykaudella (FASBPS) (TT-04)

Ennalta määritellyt toissijaiset päätetapahtumat	N	Arvio	95 %:n luottamus	p-arvo
Lievien päivien arvioitu osuus koivun säitepölykaudella (%)				
Lumelääke	292	42,65		
Itulazax	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79; 2,06]	< 0,0001
Vaikeiden päivien arvioitu osuus koivun säitepölykaudella (%)				
Lumelääke	292	22,62		
Itulazax	283	12,12		
	OR	0,47	[0,43; 0,52]	< 0,0001

FASBPS = koko analyysijoukon tutkittavat, joista havaintoja koivun säitepölykaudella, N = niiden tutkittavien määrä, joista havaintoja, OR = odds ratio, kerroinsuhde.

OR: laskutapa lume/aktiivi.

Lievä päivä: päivä, jolloin potilas ei ota antihistamiinia tai olopatadiinisilmätippoja ja jolloin yksikään yksittäinen oirepiste ei ole korkeampi kuin 1 (lievä).

Vaikea päivä: päivä, jolloin päivittäiset oirepisteet olivat ≥ 6 ja ainakin 2 kohtalaista tai 1 vaikea oire.

Taulukko 4 Kauden yleinen RQLQ-analyysi koivun siitepölykaudella (FASBPS) (TT-04)

Ennalta määritelty toissijainen pääte tapahtuma	N	Korjattu keskiarvo	Absoluuttinen väheneminen (Itulazax – lumelääke) [95 %:n luottamustaso]	p-arvo
Kauden yleinen RQLQ koivun siitepölykaudella				
Lumelääke	292	1,45		
Itulazax	283	0,99	-0,45 [-0,63; -0,28]	< 0,0001

RQLQ = rinokonjunktiviitti-elämänlaatu, FASBPS = koko analyysijoukon tutkittavat, joista havaintoja koivun siitepölykaudella, N = niiden tutkittavien määrä, joista havaintoja.

Pediatriset potilaat

Itulazax-valmisteen tehoa nuorilla, joilla oli koivun siitepölyn aiheuttama allerginen nuha ja/tai konjunktiviitti, tutkittiin myös TT-04-tutkimuksessa (n=25 Itulazax, n=32 lumelääke). Itulazax-hoitoa saaneilla havaittiin 31 prosentin suhteellinen väheneminen (absoluuttinen väheneminen 1,94) lääkityksen yhdistetyssä kokonaispistemäärässä verrattuna koivun siitepölykaudella lumelääkettä saaneeseen nuorten alaryhmään, mutta tietoja on vain vähän. Itulazax-valmisteen turvallisuutta tutkittiin TT-02-tutkimuksessa (faasi II) ja TT-04-tutkimuksessa nuorilla, joilla oli koivun siitepölyn aiheuttama allerginen nuha ja/tai konjunktiviitti. Yhdistettyjen turvallisuustietojen deskriptiivinen vertailu viittaa siihen, että Itulazax-valmisteen siedettävyyttä on aikuisilla ja nuorilla samankaltainen, mutta tietoja nuorista on vain vähän.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Itulazax-valmisteen käytöstä alle 5-vuotiailla lapsilla koivun siitepölyn aiheuttaman allergisen nuhan / rinokonjunktiviitin hoidossa (allergisen nuhan / rinokonjunktiviitin hoito) (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Itulazax-valmisteen käytöstä 5-vuotiailla tai sitä vanhemmilla lapsilla koivun siitepölyn aiheuttaman allergisen nuhan / rinokonjunktiviitin hoidossa (allergisen nuhan/rinokonjunktiviitin hoito) (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Kliinisiä tutkimuksia Itulazax-valmisteen farmakokineettisestä profiilista tai metaboliasta ei ole tehty. Allergian siedätyshoidon vaikutus välittyy immunologisten mekanismien kautta, ja farmakokineettisistä ominaisuuksista on vain vähän tietoa.

Allergeeniutteen aktiiviset molekyylit koostuvat pääasiassa proteiineista. Kielen alle annettavien allergian siedätyshoitovalmisteiden tutkimukset ovat osoittaneet, ettei allergeenin passiivista imeytymistä suun limakalvon läpi tapahdu. Näyttö viittaa siihen, että allergeeni siirtyy suun limakalvon läpi dendriittisolujen, varsinkin Langerhansin solujen, avulla. Sellaisen allergeenin, joka ei imeydy tällä tavalla, odotetaan hydrolysoituvan aminohapoiksi ja pieniksi polypeptideiksi ruuansulatuskanavan ontelossa. Näyttö ei viittaa siihen, että Itulazax-valmisteessa esiintyvät allergeenit imeytyisivät verenkiertoon merkittävässä määrin sen jälkeen, kun valmiste on asetettu kielen alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä tehtyjen yleisten toksikologisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liivate (kalaperäinen)

Mannitoli

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä lämpösuojapakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Alumiini/alumiiniläpipainolevyt ulkopakkauksessa. Yhdessä lämpösuojalevyssä on 10 kylmäkuivattua tablettia kielen alle.

Pakkauskoost: 30 ja 90.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ALK-Abelló A/S

Bøge Allé 6-8

2970 Hørsholm

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36240

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. elokuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.8.2023

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ITULAZAX 12 SQ-Bet frystorkad sublingual tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Standardiserat allergenextrakt av björkpollen (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet* per frystorkad sublingual tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

* [SQ-Bet är dosenheten för Itulazax. SQ är en metod för standardisering av biologisk styrka, allergeninnehåll och allergenextraktets komplexitet. Bet är en förkortning för *Betula*.]

3. LÄKEMEDELSFORM

Frystorkad sublingual tablett

Vit till benvit präglad frystorkad sublingual tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Itulazax är avsett för vuxna patienter för behandling av måttlig till svår allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakad av pollen från den homologa björkgruppen². Itulazax är avsett för patienter med en klinisk historia av symtom trots användning av symptomlindrande läkemedel och ett positivt sensibiliseringstest för pollen från den homologa björkgruppen (hudpricktest och/eller specifikt IgE-test).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för vuxna patienter är en frystorkad sublingual tablett (12 SQ-Bet) dagligen.

Rekommendationen är att behandling med Itulazax initieras före pollensäsongen och sedan fortsätter in i trädpollensäsongen. Klinisk effekt under trädpollensäsongen (homolog björkgrupp) har visats när behandlingen initierats minst 16 veckor innan trädpollensäsongen (homolog björkgrupp) förväntas börja och pågått under hela säsongen. Det finns inga kliniska data tillgängliga för behandlingsstart under pågående pollensäsong.

Internationella riktlinjer om behandling anger en period på 3 år för allergen immunterapi för att åstadkomma en sjukdomsmodifierande effekt. Långtidseffekten har ännu inte fastställts. Om ingen förbättring observeras under första året av behandling med Itulazax finns ingen indikation för att fortsätta behandlingen.

² Homolog björkgrupp: *Betula verrucosa* (björk), *Alnus glutinosa* (al), *Carpinus betulus* (avenbok), *Corylus avellana* (hassel), *Quercus alba* (ek) och *Fagus sylvatica* (bok).

Äldre

Klinisk erfarenhet för vuxna ≥ 65 år är begränsad.

Pediatrisk population

Klinisk erfarenhet av Itulazax för barn i åldern 12-17 år är begränsad, och säkerhet och effekt för barn i åldern < 12 år har inte fastställts. Itulazax ska därför inte användas av barn i åldern < 18 år.

Tillgängliga data om ungdomar finns i avsnitt 5.1, men ingen rekommendation om dosering kan göras och befintliga data ger i dagsläget inget stöd för användning av läkemedlet i den här populationen.

Administreringssätt

Behandling med Itulazax ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av allergiska sjukdomar. Den första frystorkade sublinguala tablett ska tas under medicinsk övervakning och patienten ska övervakas under minst en halvtimme för att möjliggöra diskussion och eventuell behandling av omedelbara biverkningar.

Itulazax är en frystorkad sublingual tablett. Den frystorkade sublinguala tablett ska tas ur blisterenheten med torra fingrar, omedelbart efter att blisterförpackningen öppnats, och läggas under tungan där den löses upp. Undvik att svälja under cirka 1 minut. Mat och dryck bör inte intas under de följande 5 minuterna.

Om behandlingen med Itulazax avbryts under en period av upp till 7 dagar kan behandlingen återupptas av patienten. Om behandlingen avbryts under mer än 7 dagar rekommenderas patienten att kontakta läkare innan behandlingen återupptas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med $FEV_1 < 70\%$ av det förväntade värdet (efter adekvat farmakologisk behandling) vid initiering av behandlingen.

Patienter med svår astmaexacerbation under de 3 senaste månaderna före initiering.

Patienter med okontrollerad astma under de 3 senaste månaderna före initiering.

Patienter med aktiv systemisk autoimmunsjukdom (som inte svarar på behandling) och patienter med immundefekt, immunbrist eller immunsuppression (se avsnitt 4.4).

Patienter med malign neoplasmi med aktuell sjukdomsrelevans.

Patienter med akut allvarlig oral inflammation eller sår i munhålan (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Svåra systemiska allergiska reaktioner

Vid svåra systemiska allergiska reaktioner, svår astmaexacerbation, allvarligt svalgödem, sväljsvårigheter, andningssvårigheter, röstförändringar, hypotension eller trånghets känsla i halsen ska behandlingen avbrytas och läkare kontaktas omedelbart. De inledande systemiska symtomen kan vara rodnad, klåda, värmekänsla, allmän obehagskänsla och oro/ångest.

Adrenalin är ett behandlingsalternativ vid svåra systemiska allergiska reaktioner. Adrenalinets effekt kan förstärkas hos patienter som behandlas med tricykliska antidepressiva, monoaminoxidas-hämmare (MAO-hämmare) och/eller COMT-hämmare, vilket kan få fatala konsekvenser. Effekterna av adrenalin kan minska hos patienter som behandlas med betablockerare.

Patienter med hjärtsjukdom kan ha en ökad risk vid svåra systemiska allergiska reaktioner. Klinisk erfarenhet av behandling med Itulazax hos patienter med hjärtsjukdom är begränsad och allergen immunterapi bör ordineras med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom.

Initiering av Itulazax hos patienter som tidigare haft en systemisk allergisk reaktion vid subkutan immunterapi med trädpollen bör noga övervägas, och åtgärder för att behandla eventuella reaktioner ska finnas tillgängliga. Detta grundar sig på erfarenhet från klinisk användning av en motsvarande sublingual tablett vid immunterapi med gräspollen, som tyder på ökad risk för en svår allergisk reaktion hos patienter som tidigare upplevt en systemisk allergisk reaktion vid subkutan immunterapi med gräspollen.

Astma

Astma är en känd riskfaktor för svåra systemiska allergiska reaktioner.

Svår astmaexacerbation under de senaste 12 månaderna är en känd riskfaktor för framtida exacerbationer. Det finns begränsade data på behandling med Itulazax i denna situation.

Inga studier med Itulazax har gjorts hos patienter med svår och/eller okontrollerad astma.

Patienter med astma måste få instruktioner om att söka vård omedelbart om deras astma plötsligt försämras.

Hos patienter med astma som har en pågående akut luftvägsinfektion bör behandlingen med Itulazax initieras först efter att infektionen har läkt ut.

Oral inflammation

Hos patienter med svår oral inflammation (t.ex. oral lichen planus, sår eller svamp i munnen), sår i munhålan eller efter oral kirurgi, inklusive tandutdragning, eller efter tandlossning, bör initiering av behandling med Itulazax skjutas upp och pågående behandling tillfälligt avbrytas för att tillåta läkning av munhålan.

Lokala allergiska reaktioner

Vid behandling med Itulazax utsätts patienten för de allergen som orsakar de allergiska symtomen. Därför kan lokala allergiska reaktioner förväntas under behandlingsperioden. Oftast är dessa reaktioner milda till måttliga, men även svårare reaktioner kan förekomma. Under de första dagarna då läkemedlet administreras i hemmet kan det uppstå biverkningar som inte observerades under den första behandlingsdagen. Om patienten upplever svåra lokala biverkningar vid behandlingen bör symtomlindrande läkemedel (t.ex. antihistamin) övervägas.

Eosinofil esofagit

Fall av eosinofil esofagit har rapporterats i samband med behandling med Itulazax. Patienter med svåra eller ihållande gastroesofagala symtom, såsom dysfagi eller dyspepsi, bör avbryta behandling med Itulazax och söka vård.

Autoimmuna sjukdomar i remission

Det finns endast begränsade data på behandling med allergen immunterapi hos patienter med autoimmuna sjukdomar i remission. Itulazax bör därför förskrivas med försiktighet till dessa patienter.

Samtidig vaccinering

Klinisk erfarenhet av behandling med Itulazax vid samtidig vaccinering saknas. Efter medicinsk utvärdering av patientens allmäntillstånd kan vaccination ges utan att behandlingen med Itulazax avbryts.

Fiskallergi

Itulazax kan innehålla spår av fiskprotein. Tillgängliga data visar inte på en ökad risk för allergiska reaktioner hos patienter med fiskallergi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier på människa har utförts och inga potentiella läkemedelsinteraktioner har identifierats från någon källa. Samtidig behandling med symtomlindrande antiallergiska läkemedel kan öka patientens toleranströskel vid immunterapi. Detta bör beaktas vid utsättning av sådana läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen klinisk erfarenhet från användning av Itulazax i gravida kvinnor. Djurstudier visar inte på ökad risk för fostret. Behandling med Itulazax ska inte initieras under graviditet. Om patienten blir gravid under pågående behandling kan behandlingen fortsätta efter bedömning av patientens allmäntillstånd (inklusive lungfunktion) och reaktioner på tidigare administration av Itulazax. Patienter med astma bör kontrolleras noggrant under graviditeten.

Amning

Inga kliniska data finns tillgängliga för användning av Itulazax under amning. Inga effekter på det ammade barnet kan förväntas.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data beträffande fertilitet vid användning av Itulazax. I en repetitiv dostoxicitetsstudie på naiva möss observerades inga effekter i reproduktionsorganen för något av könen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Itulazax har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Patienter som tar Itulazax bör i första hand förvänta sig att milda till måttliga lokala allergiska reaktioner kan inträffa inom de första dagarna av behandlingen för att sedan avta inom några månader (oftast inom en till två veckor). I de flesta fall kan reaktionen förväntas starta inom 10 minuter efter intag av Itulazax, på varje dag den förekommer, och sedan avta inom en timme. Svårare lokala allergiska reaktioner kan förekomma (se avsnitt 4.4).

Tabellerad sammanställning av biverkningar

Nedanstående biverkningstabell baseras på data från placebokontrollerade kliniska studier av Itulazax i huvudsak hos vuxna patienter och övervakning efter marknadsföring.

Biverkningarna är indelade i grupper utifrån frekvens: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga</i>	Rinit
Immunsystemet	<i>Vanliga</i>	Oralt allergisyndrom
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i>	Dysgeusi
Ögon	<i>Vanliga</i>	Symtom på allergisk konjunktivit*

Öron och balansorgan	<i>Mycket vanliga</i>	Öronklåda
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket vanliga</i>	Halsirritation
	<i>Vanliga</i>	Hosta, torr hals, dysfoni, dyspné, orofaryngal smärta, faryngalt ödem, faryngal parestesi
	<i>Mindre vanliga</i>	Laryngalt ödem, trånghet i halsen
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga</i>	Ödem i munnen, oral klåda, oral parestesi, tungklåda
	<i>Vanliga</i>	Magsmärta, diarré, dyspepsi, dysfagi, gastroesofagal refluxsjukdom, glossodyn, oral hypestesi, läppödem, läppklåda, illamående, oralt obehag, blåsor i munslemhinnan, stomatit, svullen tunga
	<i>Mindre vanliga</i>	Glossit, blåsor på läpparna, sår i munnen, esofagusirritation
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Eosinofil esofagit
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga</i>	Urtikaria
	<i>Mindre vanliga</i>	Angioödem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga</i>	Bröstsmärta, känsla av främmande kropp

* Symtom på allergisk konjunktivit inkluderar vanligtvis konjunktival hyperemi, ögonirritation, ögonödem/ögonsvullnad, ögonlocksödem, ögonklåda, ökat tårflöde och okulär hyperemi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allergen immunterapi med Itulazax innebär upprepad administrering av naturligt allergen som patienten är allergisk mot. När behandlingen initieras bör patienterna informeras om vilka biverkningar de kan förvänta sig och hur dessa ska hanteras. Därmed får patienterna realistiska förväntningar på behandlingen och följsamheten optimeras.

Lokala allergiska reaktioner förekommer i de övre luftvägarna eller mag-tarmsystemet. Oral klåda rapporterades hos 39 % av patienterna, irritation i halsen hos 29 % av patienterna och tungklåda rapporterades hos 13 % av patienterna.

Systemiska allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner är kända risker hos patienter som genomgår allergen immunterapi och anses vara en klasseffekt.

Symtom på oralt allergisyndrom kan uppstå om patienten äter vissa råa grönsaker, frukter eller nötter. Behandling med Itulazax kan förvärra symtomen hos patienter som redan har oralt allergisyndrom, och enstaka nya fall av oralt allergisyndrom har rapporterats. Symtomen uppstår vanligtvis vid behandlingsstart och kan försvinna under den fortsatta behandlingen.

Pediatrisk population

Itulazax är inte avsedd för användning hos patienter i åldern <18 år. Klinisk erfarenhet av Itulazax hos barn 12-17 år är begränsad. Säkerhet och effekt för Itulazax hos barn i åldern <12 år har ännu inte fastställts. Rapporterade biverkningar hos 35 ungdomar som exponerades för Itulazax i kliniska studier var liknande i frekvens, typ och svårighetsgrad som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I en fas I-studie har vuxna patienter med björkpolleninducerad allergisk rinit och/eller konjunktivit exponerats för doser upp till 24 SQ-Bet. Det finns inga data hos ungdomar för exponering av doser över den rekommenderade dagliga dosen 12 SQ-Bet.

Om doser högre än den rekommenderade dagliga dosen intas ökar risken för biverkningar, inklusive risken för svåra systemiska allergiska reaktioner eller lokala allergiska reaktioner. Vid svåra systemiska allergiska reaktioner, svår astmaexacerbation, allvarligt svalgödem, sväljsvårigheter, andningssvårigheter, röstförändringar, hypotension eller trånghetskänsla i halsen ska en medicinsk bedömning göras omedelbart. Dessa reaktioner bör behandlas med relevanta symtomlindrande läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allergenextrakt, trädpollen
ATC-kod: V01AA05

Verkningsmekanism

Itulazax är ett allergenextrakt för immunterapi vid allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakad av pollen från den homologa björkgruppen. Allergen immunterapi med allergenprodukter innebär upprepad administrering av allergener till allergiska personer med syfte att modifiera det immunologiska svaret på allergenet.

Immunsystemet är målorgan för den farmakologiska effekten, men den exakta verkningsmekanismen avseende den kliniska effekten är inte helt klarlagd. Flera studier har dock visat att det immunologiska svaret på allergen immunterapi är en ökning av allergenspecifikt IgG₄. Allergenspecifikt IgG₄ konkurrerar med IgE i bindningen till allergener och minskar därmed aktiveringen av immunceller. Minskningen av IgE-bindning till björkallergener har bekräftats hos patienter som behandlats med Itulazax, och detta åtföljdes av ett förstärkt, behandlingsinducerat, systemiskt IgG₄-svar specifikt för björk. Före behandlingsstart observerades omfattande IgE-korsreaktivitet mot träd i den homologa björkgruppen, vilket indikerar allergisensibilisering mot träd i denna grupp, och en motsvarande nivå IgG₄-korsreaktivitet mot den homologa björkgruppen observerades efter behandling med Itulazax. Ökningen av IgG₄-nivåer observeras redan efter cirka en månads behandling och kvarstår under hela behandlingsperioden.

Behandling med Itulazax ger också förhöjda serumnivåer för Mal d 1-specifikt IgG₄ (äpple).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av behandling med Itulazax hos patienter med björkpolleninducerad allergisk rinit och/eller konjunktivit, med eller utan astma (kontrollerad/delvis kontrollerad) undersöktes i två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier (1 fas II och 1 fas III). I allmänhet tolererades Itulazax väl av björkpollenallergiska patienter, utan några stora problem med säkerheten. Itulazax ger förbättrad sjukdomskontroll och livskvalitet genom symtomlindring, och minskat behov av symtomlindrande läkemedel. Studieresultaten från de två studierna beskrivs nedan.

Fas II (TT-03)

Fas II-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utfördes i en allergenexponeringskammare med doser om 2, 7 respektive 12 SQ-Bet (Itulazax) på 219 vuxna patienter med björkpolleninducerad rinokonjunktivit. Gruppen som fick Itulazax 12 SQ-Bet bestod av 54 patienter och placebogruppen 56 patienter. Studiedeltagarna exponerades för björkpollen före behandlingsstart och efter 8, 16 och 24 veckors behandling, samt för ekpollen före behandlingsstart och efter 24 veckors behandling. Primärt effektmått var den genomsnittliga totalsymtompoängen

under provokationstillfället med björk i vecka 24. Totalsymtompoängen beräknades som summan av nässymtompoängen plus summan av ögonsymtompoängen.

Behandling med Itulazax resulterade i en minskning av totalsymtompoängen vid exponering för björkpollen jämfört med placebo efter 16 veckors behandling, och resultatet kvarstod efter 24 veckors behandling (Tabell 1). Behandling med Itulazax resulterade även i en minskning av totalsymtompoängen vid exponering för ekpollen efter 24 veckors behandling (Tabell 1). Resultaten pekar på att den kliniska effekten av Itulazax är liknande vid exponering för björk- respektive ekpollen.

Tabell 1 Analyser relaterade till symtompoäng under björk- och ekexponeringstillfällena (TT-03)

Primära effektmått	N	Justerat medelvärde	Absolut skillnad (placebo – Itulazax) [95% CL]	% Relativ skillnad mot placebo [95% CL]	p-värde*
Genomsnittlig TSS vid exponering för björk, vecka 16 (modifierad FAS)					
Placebo	56	7,89	---	---	
Itulazax	54	6,18	1,70 [0,22 ; 3,18]	22 [3,18 ; 37,28]	0,02
Genomsnittlig TSS vid exponering för björk, vecka 24 (modifierad FAS)					
Placebo	56	7,10	---	---	
Itulazax	54	5,29	1,81 [0,33 ; 3,28]	25 [5,32 ; 42,51]	0,02
Fördefinierat sekundärt effektmått	N	Justerat medelvärde	Absolut skillnad (placebo – Itulazax) [95% CL]	% Relativ skillnad mot placebo [95% CL]	p-värde*
Genomsnittlig TSS vid exponering för ek, vecka 24 (modifierad FAS)					
Placebo	56	7,47	---	---	
Itulazax	54	5,70	1,77 [0,18 ; 3,37]	24 [2,96 ; 41,31]	0,03

N = antal patienter i analyssetet, modifierad FAS = samtliga patienter med observationer, *p-värdet är för test där den absoluta skillnaden är 0.

Svarsvariabeln i analysen var: kvadratroten av genomsnittlig TSS (resultaten transformerades tillbaka till ursprunglig skala). Analysen baserades på en LME-modell med behandling, besök (vecka 8, 16 och 24) och deras tvåfaktorinteraktion som fasta klasseffekter, genomsnittlig TSS vid baslinjen som en fast regressionsvariabel och kammarkohort och subjekt som slumpmässiga klassvariabler.

TSS= totalsymtompoäng. CL = konfidensgränser.

Fas III (TT-04)

Fas III-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multinationell studie på 634 vuxna och ungdomar (12-65 år) med björkpolleninducerad allergisk rinit och/eller konjunktivit. Deltagarna fick Itulazax (12 SQ-Bet) eller placebo från cirka 16 veckor innan trädpollenssäsongen började och under hela säsongen, med en genomsnittlig behandlingstid på 32 veckor.

Primärt effektmått var den genomsnittliga totala kombinerade poängen (TCS) av rinokonjunktivsymtom och läkemedelsbehandling under björkpollenssäsongen (BPS).

De fördefinierade viktiga sekundära effektmåtten var TCS under trädpollenssäsongen (TPS), vilket definierades som kombinationen av al- hassel- och björkpollenssäsongerna, och den genomsnittliga dagliga rinokonjunktivsymtompoängen (DSS) under BPS och TPS. De fördefinierade sekundära effektmåtten innefattade daglig medicineringspoäng (DMS) under BPS och TPS.

Behandling med Itulazax resulterade i statistiskt signifikant behandlingseffekt under både BPS och TPS. Deltagare som fick Itulazax upplevde symtomlindring och en minskning av medicineringspoängen jämfört med placebo under i genomsnitt 50 dagar (genomsnittlig längd på TPS) (Tabell 2).

Tabell 2 Analyser relaterade till symptom- och medicineringspoäng under pollenssäsonger (TT-04)

Primärt effektmått	N	Justerat medelvärde	Absolut skillnad (placebo – Itulazax) [95% CL]	% Relativ skillnad mot placebo [95% CL]	p-värde*
Genomsnittlig TCS under BPS (FASBPS)					
Placebo	292	7,62	---	---	
Itulazax	283	4,61	3,02 [1,99 ; 4,05]	40 [28,24 ; 49,51]	<0,0001
Fördefinierade viktiga sekundära effektmått	N	Justerat medelvärde	Absolut skillnad (placebo – Itulazax) [95% CL]	% Relativ skillnad mot placebo [95% CL]	p-värde*
Genomsnittlig TCS under TPS (FASBPS)					
Placebo	292	6,22	---	---	
Itulazax	283	3,95	2,27 [1,44 ; 3,11]	37 [24,99 ; 46,62]	<0,0001
Genomsnittlig DSS under BPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,60	---	---	
Itulazax	283	2,28	1,32 [0,84 ; 1,81]	37 [25,29 ; 46,70]	<0,0001
Genomsnittlig DSS under TPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,02	---	---	
Itulazax	283	2,03	0,99 [0,60 ; 1,38]	33 [21,45 ; 42,56]	<0,0001
Fördefinierade sekundära effektmått	N	Justerat medelvärde	Absolut skillnad (placebo – Itulazax) [95% CL]	% Relativ skillnad mot placebo [95% CL]	p-värde*
Genomsnittlig DMS under BPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,21	---	---	
Itulazax	283	1,63	1,58 [0,94 ; 2,22]	49 [33,38 ; 62,41]	<0,0001
Genomsnittlig DMS under TPS (FASBPS)					
Placebo	292	2,58	---	---	
Itulazax	283	1,37	1,20 [0,69 ; 1,72]	47 [30,47 ; 60,29]	<0,0001
Genomsnittlig TCS under al-/hasselpollenssäsongen (FASBPS)					
Placebo	286	4,07	---	---	
Itulazax	278	2,87	1,21 [0,46 ; 1,96]	30 [12,61 ; 43,80]	0,0015

N = antal patienter med observationer, CL = konfidensgränser, TCS = total kombinerad poäng, BPS = björkpollenssäsong, TPS = trädpollenssäsong, FASBPS = patienter i fullständigt analysset med observationer under BPS, DSS = daglig symtompoäng, DMS = daglig medicineringspoäng, *p-värde är för test där den absoluta skillnaden är 0.

DSS var summan av 4 rinit- och 2 konjunktivitsymtom (intervall 0-18).
 DMS var summan av symtomlindrande läkemedel tillhandahållna av sponsorn (intervall 0-20).
 TPS: Dagar som ingår i antingen hassel-, al- eller björkpollenssäsongen.
 BPS: Startdatum definierades som den första av 3 på varandra följande dagar med en björkpollenhalt på ≥ 30 korn/m³ och slutdatumet var den sista dagen i det sista tillfället av 3 på varandra följande dagar med en björkpollenhalt på ≥ 30 korn/m³.
 Al- och hasselsäsonger: Startdatum definierades som den första av 3 på varandra följande dagar med en pollenhalt på ≥ 10 korn/m³ och slutdatumet var den sista dagen i det sista tillfället av 3 på varandra följande dagar med en pollenhalt på ≥ 10 korn/m³.

Ytterligare sekundära effektmått gav också stöd för den allmänna behandlingseffekten av Itulazax. Deltagare som fick Itulazax rapporterade fler dagar med minimala symtom på allergisk rinokonjunktivit jämfört med deltagare som fick placebo (milda dagar) och färre dagar med svåra rinokonjunktivitsymtom under BPS (Tabell 3). Rinokonjunktivitlivskvaliteten RQLQ(S) förbättrades också hos deltagarna i Itulazax-gruppen jämfört med placebo under BPS (Tabell 4). Liknande resultat vad gäller milda/svåra dagar och RQLQ konstaterades under TPS. Resultaten indikerade en allmän förbättring av hälsotillståndet hos patienter som behandlats med Itulazax.

Tabell 3 Analyser av uppskattad andel milda och svåra dagar under BPS (FASBPS) (TT-04)

Fördefinierade sekundära effektmått	N	Uppskattning	95% CL	p-värde
Uppskattad andel milda dagar under BPS (%)				
Placebo	292	42,65		
Itulazax	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79 ; 2,06]	<0,0001
Uppskattad andel svåra dagar under BPS (%)				
Placebo	292	22,62		
Itulazax	283	12,12		
	OR	0,47	[0,43 ; 0,52]	<0,0001

BPS = björkpollenssäsong, FASBPS = patienter i fullständigt analysset med observationer under BPS, N = antal patienter med observationer, CL = konfidensgränser, OR = oddskvot.

OR: beräknas som placebo/aktivt

Lindrig dag: patienten tar inget antihistamin eller ögondroppar med olopatadin, och har inget symtom med högre poäng än 1 (lindrigt).

Svår dag: dag med DSS ≥ 6 och minst 2 måttliga eller 1 allvarligt symtom.

Tabell 4 Analys av generell säsong-RQLQ under BPS (FASBPS) (TT-04)

Fördefinierade sekundära effektmått	N	Justerat medelvärde	Absolut minskning (Itulazax - placebo) [95% CL]	p-värde
Generell säsong-RQLQ under BPS				
Placebo	292	1,45		
Itulazax	283	0,99	-0,45 [-0,63 ; -0,28]	<0,0001

RQLQ = rinokonjunktivitlivskvalitet, BPS = björkpollenssäsong, FASBPS = patienter i fullständigt analysset med observationer under BPS, N = antal patienter med observationer, CL = konfidensgränser.

Pediatrik population

Effekten av Itulazax hos ungdomar med björkpolleninducerad allergisk rinit och/eller konjunktivit undersöktes också i TT-04-studien (n=25 Itulazax, n=32 placebo). Behandling med Itulazax

resulterade i en 31 % relativ minskning (absolut minskning 1,94) av TCS jämfört med placebo under björkpollensäsongen för undergruppen med ungdomar, men data är begränsade. Säkerheten hos Itulazax hos ungdomar med björkpolleninducerad allergisk rinit och/eller konjunktivit undersöktes i TT-02-studien (fas II) och TT-04-studien. En deskriptiv jämförelse av sammanslagna säkerhetsdata indikerar att tolerabiliteten för Itulazax är densamma hos vuxna och ungdomar, men data för ungdomar är begränsade.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Itulazax hos barn under 5 år med björkpolleninducerad allergisk rinit/rinokonjunktivit (behandling av allergisk rinit/rinokonjunktivit) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Itulazax hos barn 5 år eller äldre med björkpolleninducerad allergisk rinit/rinokonjunktivit (behandling av allergisk rinit/rinokonjunktivit) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga kliniska försök har utförts avseende den farmakokinetiska profilen och metaboliseringen av Itulazax. Effekten av allergen immunterapi förmedlas genom immunologiska mekanismer, och det finns begränsad information om de farmakokinetiska egenskaperna.

De aktiva molekyler i ett allergenextrakt består främst av proteiner. För sublingualt administrerade produkter för allergen immunterapi, har studier visat att det inte sker någon passiv absorption av allergenet genom munslemhinnan. Evidens pekar mot att allergener aktivt tas upp genom munslemhinnan via dendritiska celler, särskilt langerhanska celler. Allergen som inte absorberas på detta sätt förväntas hydrolyseras till aminosyror och små polypeptider i mag-tarmkanalens lumen. Inga evidens tyder på att allergener i Itulazax absorberas till kärlsystemet i någon större utsträckning efter sublingual administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och toxicitet i förhållande till reproduktionseffekter på mus visade inte på några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin (från fisk)

Mannitol

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister i ytterkartong. Varje blisterförpackning innehåller 10 frystorkade sublinguala tabletter.

Förpackningsstorlekar: 30 och 90.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ALK-Abelló A/S

Bøge Allé 6-8

2970 Hørsholm

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36240

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 augusti 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.8.2023