

PRODUKTRESUMÉ

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.

* [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.]

Innehållet av det individuella allergenet Bet v 1 är fastställt enligt Ph. Eur. till 194 mikrogram i genomsnitt per frystorkad sublingual tablett. Klinisk effekt och klinisk säkerhet för allergen immunterapi (AIT)-produkter beror också på andra faktorer, t.ex. tillverkningsprocess, formulering, produktsammansättning och administration.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Frystorkad sublingual tablett

Vit till benvit präglad frystorkad sublingual tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Itulazax är avsett för vuxna och barn från 5 år för behandling av måttlig till svår allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakad av pollen från den homologa björkgruppen¹. Itulazax är avsett för patienter med en klinisk historia av symtom trots användning av symtomlindrande 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 och barn från 5 år 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.

¹ Homolog björkgrupp: *Betula verrucosa* (björk), *Alnus glutinosa* (al), *Carpinus betulus* (avenbok), *Corylus avellana* (hassel), *Quercus alba* (ek) och *Fagus sylvatica* (bok).

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.

Äldre

Klinisk erfarenhet för vuxna ≥ 65 år är begränsad.

Pediatrisk population

Doseringen för barn (5-17 år) är densamma som för vuxna. Klinisk erfarenhet av behandling av allergisk rinit och/eller konjunktivit med Itulazax hos barn under 5 år har inte fastställts. Itulazax är inte avsett för behandling av allergisk rinit och/eller konjunktivit hos barn under 5 år. Tillgängliga data finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

Administreringssätt

Behandling med Itulazax ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av allergiska sjukdomar. Den första frystorkade sublinguala tabletten 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 tabletten 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 neoplasi 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 nogt 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per frystorkad sublingual tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 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
Immunsystemet	Vanliga	Oralt allergisyndrom
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Dysgeusi
Ögon	Vanliga	Symtom på allergisk konjunktivit*
Öron och balansorgan	Mycket vanliga	Öronklåda
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Halsirritation
	Vanliga	Hosta, torr hals, dysfoni, dyspné, orofaryngeal smärta, faryngalt ödem, faryngeal parestesi, rinit
	Mindre vanliga	Laryngalt ödem, trånghet i halsen
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Ödem i munnen, oral klåda, oral parestesi, tungklåda
	Vanliga	Magsmärta, diarré, dyspepsi, dysfagi, gastroesofagal refluxsjukdom, glossodyn, oral hypestesi, läppödem, läppklåda, illamående, oralt obehag, blåsor i munslemhinnan, stomatit, svullen tunga
	Mindre vanliga	Glossit, blåsor på läpparna, sår i munnen, esofagusirritation
	Ingen känd frekvens	Eosinofil esofagit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Urtikaria
	Mindre vanliga	Angioödem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	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 38 % 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

Säkerhetsprofilen för Itulazax hos barn (5-17 år) baseras på data från dubbelblinda, placebokontrollerade, multiregionala kliniska studier. Den generella säkerhetsprofilen hos barn som behandlades med Itulazax liknade den som observerats hos vuxna patienter. De flesta biverkningar var milda till måttliga och förekom med en liknande frekvenskategori hos barn och vuxna.

Eksem, huvudvärk, svullnad i munnen, klåda i näsan, erytem i munslemhinnan, oral smärta, orofaryngalt obehag, faryngal svullnad, utslag, allergisk rinit och obehag i tungan rapporterades i frekvenskategorin vanliga biverkningar ($\geq 1/100$ till $< 1/10$).

Anafylaktisk reaktion, luftvägskatarr, esofagussmärta, hypersalivation och trånghet i halsen rapporterades i frekvenskategorin mindre vanliga biverkningar ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$).

Det finns inga data vid behandling med Itulazax hos barn under 5 år.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 för barn 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 trånghets känsla 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 tre dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier (1 fas II och 2 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 tre 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 totalsymtompöngen under provokationstillfället med björk i vecka 24. Totalsymtompöngen beräknades som summan av nässymtompöngen plus summan av ögonsymtompöngen.

Behandling med Itulazax resulterade i en minskning av totalsymtompöngen 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 totalsymtompöngen 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 symtompöäng under björk- och ekexponeringstillfällen (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= totalsymtompöäng. 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 trädpollensäsongen började och under hela säsongen, med en genomsnittlig behandlingstid på 32 veckor.

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

De fördefinierade viktiga sekundära effektmått var TCS under trädpollensäsongen (TPS), vilket definierades som kombinationen av al- hassel- och björkpollensäsongerna, och den genomsnittliga dagliga rinokonjunktivitsymtompöängen (DSS) under BPS och TPS. De fördefinierade sekundära effektmått 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 symtom- och medicineringspoäng under pollensäsonger (TT-04)

Primärt effektmått	N	Justerat medel-värde	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 medel-värde	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 medel-värde	Absolut skillnad (placebo – Itulazax)	% Relativ skillnad mot placebo [95% CL]	p-värde*

			[95% CL]		
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 symtompöäng, 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 symptom med högre poäng än 1 (lindrigt).
Svår dag: dag med DSS $\geq$ 6 och minst 2 måttliga eller 1 allvarligt symptom.

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

Fördefinierat sekundärt 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.

Fas III (TT-06)

Fas III-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multiregional studie på 952 barn (5-17 år) med måttlig till svår allergisk rinit och/eller konjunktivit som inducerats av pollen från björk och träd från den homologa björkgruppen.

Deltagarna fick Itulazax (12 SQ-Bet) eller placebo från cirka 12 veckor innan trädpollenssäsongen (TPS) började och under hela säsongen, med en genomsnittlig behandlingstid på 36 veckor.

Primärt effektmått var den genomsnittliga totala kombinerade poängen (TCS) under björkpollenssäsongen (BPS). TCS är summan av den dagliga rinokonjunktivitsymtompöängen (DSS) och den dagliga medicineringspoängen (DMS).

De viktiga sekundära effektmåtten var genomsnittlig TCS under TPS, genomsnittlig DSS under BPS och TPS samt genomsnittlig DMS under BPS och TPS. TPS definierades som kombinationen av al-hassel-, björk- och ekpollenssäsongerna.

Behandling med Itulazax visade statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar av TCS under såväl BPS som TPS, jämfört med de deltagare som behandlades med placebo. Resultaten understöddes av att såväl DSS som DMS minskade under BPS och TPS jämfört med placebogrupperna.

Post-hoc analyser av subgrupper visade en absolut behandlingsskillnad på 1,81, 95% CI [0,85; 2,77] (relativ skillnad på 26,6%) i TCS under BPS för behandling av deltagare 5-11 år med Itulazax jämfört med placebo (n=597). Behandling av deltagare 12-17 år med Itulazax resulterade i en absolut behandlingsskillnad på 0,17, 95% CI [-0,91; 1,25] (relativ skillnad på 3,5%) i TCS under BPS jämfört med placebo (n=355).

Behandlingseffekten kan variera mellan patienter beroende på deras astmastatus.

Post-hoc analyser av det primära effektmåttet (TCS under BPS) för deltagare 5-17 år, med och utan astma vid baslinjen, jämfört med placebo visade en absolut behandlingsskillnad på 1,85 (95% CI [0,62; 3,08]) hos deltagare med samtidig astma och en absolut skillnad på 0,76 (95% CI [-0,11; 1,64]) hos deltagare utan astma vid baslinjen.

Post-hoc analyser av det primära effektmåttet (TCS under BPS) för deltagare 5-11 år, med och utan astma vid baslinjen, jämfört med placebo visade en absolut behandlingsskillnad på 2,64 (95% CI [1,00; 4,28]) hos deltagare med samtidig astma och en absolut skillnad på 1,36 (95% CI [0,17; 2,56]) hos deltagare utan astma vid baslinjen.

Post-hoc analyser av det primära effektmåttet (TCS under BPS) för deltagare 12-17 år, med och utan astma vid baslinjen, jämfört med placebo visade en absolut behandlingsskillnad på 0,63 (95% CI [-1,30; 2,56]) hos deltagare med samtidig astma och en absolut skillnad på -0,03 (95% CI [-1,34; 1,28]) hos deltagare utan astma vid baslinjen.

En poolad analys av TCS under BPS för två fas III-studier hos deltagare 5-65 år, med måttlig till svår allergisk rinit och/eller konjunktivit, som inducerats av pollen från björk och träd från den homologa björkgruppen, behandlade med Itulazax eller placebo (TT-04 och TT-06), visade en absolut skillnad på 2,35 (95% CI [1,31; 3,39]) hos deltagare med astma vid baslinjen (n=583) och 1,21 (95% CI [0,46; 1,96]) hos deltagare utan astma vid baslinjen (n=1003).

Tabell 5 Analyser relaterade till symtom- och medicineringspoäng under pollensäsonger (FAS) (TT-06)

Primärt effektmått	N	Justerat medelvärde (SE)	Absolut skillnad [95 % CI]	Relativ skillnad (%) [95 % CI]	p-värde
Genomsnittlig TCS under 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)			
Viktiga sekundära effektmått	N	Justerat medelvärde (SE)	Absolut skillnad [95 % CI]	Relativ skillnad (%) [95 % CI]	p-värde
Genomsnittlig TCS under TPS					
Placebo	479	4,51 (0,26)	0,76 [0,26; 1,26]	16,8 [6,1; 26,4]	0,0031
Itulazax	473	3,75 (0,23)			
Genomsnittlig DSS under 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)			
Genomsnittlig DSS under 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)			
Genomsnittlig DMS under 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)			
Genomsnittlig DMS under 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=björkpollensäsong, CI=konfidensintervall, DMS=daglig rinokonjunktivitmedicineringspoäng, DSS=daglig rinokonjunktivitsymtompöäng, N=antal patienter i fullständigt analysset, p-värde=p-värde för överlägsenhetstest (där den absoluta skillnaden är 0), SE=standardfel, TCS=total kombinerad poäng, TPS=trädpollensäsong.

N för placebo utgörs av 460 observationer och 19 imputerade observationer under BPS, respektive 464 observationer och 15 imputerade observationer under TPS.

N för Itulazax utgörs av 455 observationer och 18 imputerade observationer under BPS, respektive 457 observationer och 16 imputerade observationer under TPS.

Absolut skillnad: placebo-Itulazax, relativ skillnad: (placebo-Itulazax)/placebo.

Flera imputationer användes för att imputera saknade data enligt den hypotetiska strategin. Det kvadratrotstransformerade effektmåttet analyserades i en LME-modell med behandling, kohort och åldersgrupp som fasta effekter, samt pollenstation inom kohort som en slumpmässig effekt med olika specificerade restfel för varje behandlingsgrupp. Återtransformering användes för att uppskatta den absoluta skillnaden.

DSS var summan av 4 rinit- och 2 konjunktivitsymtom (intervall 0-18).

DMS var summan av symptomlindrande läkemedel som tillhandahölls av sponsorn (intervall 0-20).

TPS: Dagar som ingår i antingen al-, björk-, hassel- eller ekpollensäsongen.

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.

^aObserverat p-värde (inte korrigerat för multiplicitet)

På vilken dag som helst under BPS var sannolikheten för att uppleva en svår dag cirka 20 % högre i placebogruppen jämfört med Itulazax-gruppen, samtidigt som sannolikheten för att uppleva en bra dag eller en symtomfri dag var cirka 20-25 % lägre i placebogruppen. Resultaten indikerade en allmän förbättring av hälsotillståndet hos patienter som behandlats med Itulazax.

Tabell 6 Antal svåra dagar, bra dagar och symtomfria dagar under BPS (FAS) (TT-06)

Fas 6 - Antal svåra dagar, bra dagar och symtomfria dagar under BPS (IAS) (11-66)				
Sekundära effektmått	N	Uppskattning	95 % CI	p-värde
Uppskattad andel svåra dagar under BPS				
Placebo	479	0,21	[0,17; 0,26]	0,0020
Itulazax	473	0,19	[0,15; 0,24]	
OR		1,14	[1,05; 1,24]	
Uppskattad andel bra dagar under BPS				
Placebo	479	0,36	[0,31; 0,42]	<0,0001
Itulazax	473	0,42	[0,36; 0,48]	
OR		0,78	[0,72; 0,83]	
Uppskattad andel symtomfria dagar under BPS				
Placebo	479	0,20	[0,15; 0,26]	<0,0001
Itulazax	473	0,23	[0,17; 0,31]	
OR		0,81	[0,75; 0,87]	

BPS = björkpollensäsong, FAS = fullständigt analysset, N = antal patienter i FAS,

N för placebo utgörs av 460 observationer och 19 imputerade observationer.

N för Itulazax utgörs av 455 observationer och 18 imputerade observationer.

CI = konfidensintervall, OR = oddskvot.

OR: beräknas som placebo/aktivt.

Svår dag: dag med DSS $\geq$ 6 och minst 2 måttliga eller 1 allvarligt symtom.

Bra dag: dag utan användning av symtomlindrande läkemedel (DMS=0 och DSS $\leq$ 2)

Symtomfri dag: dag utan några symtom och utan användning av symtomlindrande läkemedel (TCS=0)

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.

Effekten av Itulazax hos barn (5-17 år) med björkpolleninducerad allergisk rinit och/eller konjunktivit undersöktes i TT-06-studien (n=473 Itulazax, n=479 placebo). Behandling med Itulazax resulterade i en absolut skillnad på 1,13 (relativ skillnad på 19,2%) i TCS under BPS jämfört med placebo. Säkerhetsprofilen är densamma för barn som för vuxna.

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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga kliniska försök har utförts avseende den farmakokinetiska profilen och metabolismen 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

Gångse 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

58118

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-07-11

Datum för förnyat godkännande: 2024-06-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-16