

1. LEGEMIDLETS NAVN

Itulazax 12 SQ-Bet sublingvalt lyofilisat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Standardisert allergenekstrakt av pollen fra bjørk (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet* per sublingvalt lyofilisat.

* [SQ-Bet er doseenheten for Itulazax. SQ er en metode for standardisering av biologisk styrke, hovedallergeninnhold og kompleksitet av allergenekstraktet. Bet er en forkortelse for Betula.]

Innholdet av det enkelte allergenet Bet v 1 er i henhold til Ph. Eur. bestemt til å være 194 mikrogram i gjennomsnitt pr. sublingvalt lyofilisat. Klinisk effekt og klinisk sikkerhet av produkter til allergen immunterapi (AIT) avhenger også av andre faktorer, f.eks. tilvirkningsprosess, formulering, produktsammensetning og administrasjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvalt lyofilisat

Hvitt til off-white frysetørket, preget sublingvalt lyofilisat

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Itulazax er indisert for voksne og barn fra 5 år til behandling av moderat til alvorlig allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt induert av pollen fra den homologe bjørkegruppen¹. Itulazax er indisert for pasienter med en klinisk anamnese med symptomer til tross for bruk av symptomlindrende legemidler, og en positiv test for sensibilisering til et medlem av den homologe bjørkegruppen (pricktest og/eller spesifikk IgE).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose for voksne og barn fra 5 år er et sublingvalt lyofilisat (12 SQ-Bet) daglig.

Det anbefales at behandling med Itulazax initieres utenfor pollensesongen og fortsettes i trepollensesongen. Klinisk effekt i trepollensesongen (homolog bjørkegruppe) har blitt påvist når behandling startes minst 16 uker før forventet start av trepollensesongen (homolog bjørkegruppe), og fortsettes gjennom hele sesongen. Det finnes ingen kliniske data for behandlingsstart i sesongen.

Internasjonale behandlingsretningslinjer for immunterapi mot allergi viser til en behandlingsperiode på 3 år for oppnåelse av sykdomsmodifikasjon. Langsiktig effekt har ennå ikke blitt fastslått. Dersom ingen forbedringer observeres i løpet av det første behandlingsåret med Itulazax er det ingen indikasjon for å fortsette behandlingen.

Eldre populasjon

¹ Homolog bjørkegruppe: *Betula verrucosa* (bjørk), *Alnus glutinosa* (or), *Carpinus betulus* (agnbøk), *Corylus avellana* (hassel), *Quercus alba* (eik) og *Fagus sylvatica* (bøk).

Klinisk erfaring hos pasienter ≥ 65 år er begrenset.

Pediatrisk populasjon

Doseringen som skal brukes hos barn (5–17 år), er den samme som hos voksne. Klinisk erfaring fra behandling av allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt med Itulazax hos barn under 5 år har ennå ikke blitt fastslått. Itulazax er ikke beregnet til behandling av allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt hos barn under 5 år. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Administrasjonsmåte

Behandling med Itulazax bør initieres av leger med erfaring i behandling av allergiske sykdommer. Det anbefales at det første sublingvale lyofilisatet tas under medisinsk tilsyn, og at pasienten overvåkes i minst en halv time for å kunne diskutere, og mulig behandle eventuelle umiddelbare bivirkninger.

Itulazax er et sublingvalt lyofilisat. Det sublingvale lyofilisatet bør tas ut av blisteret med tørre fingre umiddelbart etter at den er åpnet, og plasseres under tungen hvor det vil løse seg opp. Svelging bør unngås i ca. 1 minutt. Mat og drikke bør ikke inntas de påfølgende 5 minuttene.

Hvis behandling med Itulazax stoppes i en periode på opp til 7 dager, kan pasienten fortsette behandlingen. Dersom behandlingen stoppes i mer enn 7 dager, anbefales det å kontakte lege før behandlingen fortsetter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med $FEV_1 < 70$ % av den anslåtte verdien (etter tilfredsstillende farmakologisk behandling) ved initiering av behandling.

Pasienter som har opplevd en alvorlig astmaeksaserbasjon i løpet av de siste 3 månedene før start.

Pasienter med ukontrollert astma i løpet av de 3 siste månedene før start.

Pasienter med aktive systemiske autoimmune lidelser (responderer ikke på behandling) og pasienter med immundefekter, immunsvikt eller immunsuppresjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med malign neoplastisk sykdom med aktuell sykdomsrelevans.

Pasienter med akutt alvorlig oral betennelse eller munnsår (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige systemiske allergiske reaksjoner

Seponer behandlingen og kontakt lege umiddelbart ved alvorlige systemiske allergiske reaksjoner, alvorlige astmaeksaserbasjoner, alvorlig faryngealt ødem, svelgevansker, pustevansker, stemmeendringer, hypotensjon eller følelse av at halsen er tykk. De systemiske symptomene kan begynne som rødme, pruritus, varmek følelse, generelt ubehag og agitasjon/angst.

Et alternativ for å behandle alvorlige systemiske allergiske reaksjoner er adrenalin. Effekten av adrenalin kan forsterkes hos pasienter som blir behandlet med trisykliske antidepressiva, monoaminooksidasehemmere (MAO-hemmere) og/eller COMT-hemmere, noe som kan få fatale følger. Effekten av adrenalin kan bli redusert hos pasienter som er i behandling med betablokkere.

Pasienter med hjertesykdom kan ha økt risiko ved alvorlige systemiske allergiske reaksjoner. Klinisk erfaring med Itulazax-behandling av pasienter med hjertesykdom er begrenset, og immunterapi mot allergi bør forskrives med forsiktighet til pasienter med alvorlig hjerte- og karsykdom.

Initiering av Itulazax hos pasienter som tidligere har hatt en systemisk allergisk reaksjon mot subkutan immunterapi mot trepollenallergi bør vurderes nøye, og midler for å behandle potensielle reaksjoner må være tilgjengelige. Dette er basert på erfaring etter markedsføring av en tilsvarende sublingval tablett for immunterapi mot gresspollen som indikerer at risikoen for alvorlige allergiske reaksjoner kan være økt hos pasienter som tidligere har opplevd en systemisk allergisk reaksjon mot subkutan immunterapi mot gresspollen.

Astma

Astma er en kjent risikofaktor for alvorlige systemiske allergiske reaksjoner.

Alvorlig astmaeksaserbasjon i løpet av de 12 siste månedene er en kjent risikofaktor for fremtidige eksaserbasjoner. Det er begrenset data tilgjengelig med Itulazax-behandling i denne situasjonen.

Itulazax har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig og/eller ukontrollert astma.

Pasienter med astma må informeres om behovet for å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom deres astma forverres plutselig.

Hos pasienter med astma som opplever en akutt luftveisinfeksjon, bør start av Itulazax-behandling utsettes til infeksjonen er løst.

Betennelse i munnen

Hos pasienter med alvorlig betennelse i munnen (f.eks. oral lichen planus, sår i munnen eller trøske), munnsår eller etter kirurgi i munnen, inkludert tanntrekking eller etter tannløsning, bør initiering av Itulazax-behandling utsettes og pågående behandling bør midlertidig avbrytes for å bedre helningen av munnhulen.

Lokale allergiske reaksjoner

Ved behandling med Itulazax er pasienten eksponert mot allergenet som medfører de allergiske symptomene. Lokale allergiske reaksjoner må derfor forventes under behandlingsperioden. Disse reaksjonene er vanligvis milde eller moderate, men mer alvorlige reaksjoner kan imidlertid forekomme. De første dagene med administrasjon i hjemmet kan det forekomme bivirkninger som ikke ble observert den første behandlingsdagen. Hvis pasienten opplever signifikante lokale bivirkninger fra behandlingen, bør anti-allergisk medisiner (f.eks. antihistaminer) vurderes.

Eosinofil øsofagitt

Tilfeller av eosinofil øsofagitt har blitt rapportert i forbindelse med Itulazax-behandling. Hos pasienter med alvorlige eller vedvarende gastroøsofageale symptomer slik som dysfagi eller dyspepsi, må behandling med Itulazax avbrytes og medisinsk evaluering søkes.

Autoimmune sykdommer i remisjon

Begrensede data er tilgjengelig om behandling med immunterapi mot allergi hos pasienter med autoimmune sykdommer i remisjon. Itulazax må derfor foreskrives med forsiktighet hos disse pasientene.

Samtidig vaksinasjon

Klinisk erfaring i forbindelse med samtidig vaksinasjon og behandling med Itulazax mangler. Vaksinasjon kan gis uten å avbryte behandling med Itulazax etter medisinsk evaluering av pasientens allmenntilstand.

Fiskeallergi

Itulazax kan inneholde spormengder av fiskeprotein. Tilgjengelige data har ikke indikert en økt risiko for allergiske reaksjoner hos pasienter med fiskeallergi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført på mennesker, og ingen potensielle legemiddelinteraksjoner har blitt identifisert fra noen kilde. Samtidig behandling med symptomlindrende anti-allergiske legemidler kan øke pasientens toleransenivå for immunterapi. Dette må vurderes ved seponering av slike legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen klinisk erfaring med bruk av Itulazax hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen økt risiko for fosteret. Behandling med Itulazax bør ikke startes under graviditet. Dersom pasienten blir gravid under behandlingen, kan behandlingen fortsette etter evaluering av pasientens generelle tilstand (inkludert lungefunksjon), og reaksjoner på tidligere administrering med Itulazax. Pasienter som har astma bør følges nøye under graviditet.

Amming

Det foreligger ingen kliniske data på bruken av Itulazax under amming. Det er ikke forventet noen effekt på spedbarn som ammes.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data med hensyn til fertilitet ved bruk av Itulazax. I en repeterende dosetoksistetsstudie på mus ble ingen effekter observert i reproduksjonsorganene hos begge kjønn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Itulazax har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Pasienter som tar Itulazax må primært forvente at milde til moderate lokale allergiske reaksjoner oppstår i løpet av de første dagene og forsvinner innen noen måneder (i mange tilfeller innen en uke eller to). I de fleste tilfeller må reaksjonen forventes å starte innen 10 minutter etter inntak av Itulazax hver dag det forekommer, og avta innen en time. Alvorligere lokale allergiske reaksjoner kan oppstå (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Følgende tabell viser bivirkninger assosiert med Itulazax oppnådd fra placebokontrollerte kliniske forsøk hos voksne pasienter og overvåkning etter markedsføring.

Bivirkninger er delt inn i grupper etter frekvensene: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Oralt allergisyndrom
	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Dysgeusi
Øyesykdommer	Vanlige	Symptomer på allergisk konjunktivitt*
Sykdommer i øre og labyrint	Svært vanlige	Pruritus i øret
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Halsirritasjon
	Vanlige	Hoste, tørr hals, dysfoni, dyspné, orofaryngeal smerte, faryngealt ødem, faryngealt parestesi, rhinitt
	Mindre vanlige	Larynksødem, tilsnoring i halsen
Gastrointestinale	Svært vanlige	Munnødem, oral pruritus, oral parestesi, tungepruritus

sykdommer	Vanlige	Abdominal smerte, diaré, dyspepsi, dysfagi, gastroøsofageal reflukssykdom, glossodyn, oral hypoestesi, leppeødem, leppepruritus, kvalme, munnplasser, blemmer i munnslimhinnen, stomatitt, hevelse i tunge
	Mindre vanlige	Glossitt, blemmer i lepper, sår i munnen, øsofagusirritasjon
	Ikke kjent	Eosinofil øsofagitt
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Urticaria
	Mindre vanlige	Angioødem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Ubehag i brystet, følelse av fremmedlegeme

* Symptomer på allergisk konjunktivitt omfatter typisk konjunktival hyperemi, øyeirritasjon, ødem/hevelse i øyet, ødem på øyelokk, kløe i øyet, økt tåreproduksjon og okulær hyperemi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunterapi mot allergi med Itulazax omfatter gjentatt administrasjon av naturlig allergen som pasienten er allergisk mot. Ved behandlingsstart bør pasienter informeres om bivirkningene de sannsynligvis vil oppleve, og hvordan de skal håndtere disse for å justere forventninger til behandlingen og optimalisere etterlevelsen.

Lokale allergiske reaksjoner er observert i de øvre luftveiene eller det gastrointestinale systemet. Oral pruritus ble rapportert hos 38 % av pasientene, halsirritasjon hos 29 % av pasientene og tungepruritus hos 13 % av pasientene.

Systemiske allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, er kjente risikoer hos pasienter som mottar immunterapi mot allergi og anses som en klasseeffekt.

Symptomer på oralt allergisyndrom kan forekomme ved inntak av visse rå grønnsaker, frukt eller nøtter. Behandling med Itulazax kan forverre symptomene på eksisterende oralt allergisyndrom, og det har blitt rapportert noen få nye hendelser med oralt allergisyndrom. Symptomer forekommer vanligvis under behandlingsstart, men kan forsvinne under vedvarende behandling.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for Itulazax hos barn (5–17 år) er basert på data fra dobbeltblindede, placebokontrollerte, flerregionale kliniske forsøk. Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos barn behandlet med Itulazax lik den som ble observert hos voksne pasienter. De fleste bivirkningene var milde til moderate i alvorlighetsgrad, og hadde en lignende frekvenskategori for barn som for voksne.

Eksem, hodepine, oral hevelse, nasal kløe, oralt slimhinneerytem, orale smerter, ubehag i orofarynx, hevelse i farynx, utslett, allergisk rhinitt og ubehag i tungen ble rapportert med frekvensen vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Anafylaktisk reaksjon, katarr, øsofagussmerter, økt spyttsekresjon og tilsnøring i halsen ble rapportert med frekvensen mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Det finnes ingen data om behandling med Itulazax hos barn under 5 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I en fase I studie ble voksne pasienter med allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt induisert av bjørkepollen utsatt for doser på opptil 24 SQ-Bet. Data om eksponering av doser over anbefalt dose på 12 SQ-Bet er ikke tilgjengelig hos barn.

Dersom det tas doser høyere enn den anbefalte daglige dosen, kan risikoen for bivirkninger øke, inkludert risikoen for alvorlige systemiske allergiske reaksjoner eller lokale allergiske reaksjoner. Hvis det forekommer alvorlige systemiske allergiske reaksjoner, alvorlig astmaeksaserbasjon, alvorlig faryngealt ødem, problemer med å svelge, pustebesvær, forandring i stemmen, hypotensjon eller følelsen av at halsen er tykk, må lege kontaktes umiddelbart. Disse reaksjonene skal behandles med relevante symptomatiske legemidler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Allergenekstrakter, trepollen. ATC-kode: V01AA05

Virkningsmekanisme

Itulazax er et allergenekstrakt for immunterapi av trepollenindusert (homolog bjørkegruppe) allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt. Immunterapi mot allergi med allergenprodukter er gjentatt administrasjon av allergener til allergiske personer med henblikk på å endre den immunologiske responsen på allergenet.

De farmakodynamiske effektene av immunterapi mot allergi utøves på immunsystemet, men den nøyaktige virkningsmekanismen som ligger bak den kliniske effekten er ikke helt forstått. Flere studier har imidlertid vist at den immunologiske responsen på immunterapi mot allergi er karakterisert ved en induksjon av allergenspesifikk IgG₄. Allergenspesifikk IgG₄ konkurrerer med IgE om binding til allergener, og reduserer dermed aktivisering av immunceller. Reduksjon av IgE-binding til bjørkeallergen har blitt bekreftet for pasienter behandlet med Itulazax, og dette ble fulgt av induksjon av en behandlingsindusert systemisk IgG₄-respons spesifikk for bjørk. Omfattende IgE-kryssreaktivitet ble observert mot de homologe bjørketrærne før behandlingsstart, hvilket indikerer allergisk sensibilisering overfor trærne i denne gruppen, og et sammenlignbart nivå av IgG₄-kryssreaktivitet mot de homologe bjørketrærne ble observert etter behandling med Itulazax. Økningen i IgG₄-nivåer observeres etter ca. 1 måneds behandling, og opprettholdes gjennom hele behandlingsperioden.

Behandling med Itulazax fører også til en økning i serumnivåer av IgG₄ spesifikk for eple (Mal d 1).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Itulazax ved behandling av pasienter med bjørkepollenindusert allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt med eller uten astma (kontrollert / delvis kontrollert) har blitt påvist i 3 dobbeltblindede, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier (1 fase II og 2 fase III). Generelt var Itulazax veltolerert hos bjørkepollenallergiske pasienter uten at større sikkerhetsbekymringer ble oppdaget. Itulazax fører til forbedringer i sykdomskontroll og livskvalitet gjenspeilt av symptomlindring, og redusert behov for allergifarmakoterapi / symptomlindrende legemidler. Effekteresultater fra de 3 studiene er beskrevet nedenfor.

Fase II (TT-03)

Fase II-studien var en randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert studie gjennomført i et allergeneksponeringskammer med doser på 2, 7 og 12 SQ-Bet (Itulazax) hos 219 voksne med bjørkepollenindusert rhinokonjunktivitt. Itulazax-gruppen som mottok 12 SQ-Bet, omfattet 54 pasienter, og placebogruppen omfattet 56 pasienter. Pasientene ble eksponert for bjørkepollen før behandlingsstart og etter 8, 16 og 24 ukers behandling, og for eikepollen før behandlingsstart og etter 24 ukers behandling. Det primære endepunktet var gjennomsnittlig total symptomscore i løpet av bjørkeprovokasjonsøkten i uke 24. Total symptomscore ble beregnet som summen av total nasal symptomscore og total okulær score.

Behandling med Itulazax førte til en reduksjon i total symptomscore under bjørkepolleneksponering sammenlignet med placebo etter 16 uker med behandling, noe som ble opprettholdt til avsluttet forsøk etter 24 ukers behandling (Tabell 1). Behandling med Itulazax førte også til en reduksjon i total symptomscore under eikepolleneksponering etter 24 ukers behandling (Tabell 1). Resultatene antyder at den kliniske effekten av Itulazax er tilsvarende under bjørke- og eikepolleneksponering.

Tabell 1 Analyser knyttet til symptomcores under bjørke- og eikeøkter (TT-03)

Primære endepunkter	N	Justert middel-verdi	Absolutt forskjell (placebo – Itulazax) [95 % CL]	% i forhold til placebo [95 % CL]	p-verdi*
Gjennomsnittlig TSS under bjørkeøkt i uke 16 (endret FAS)					
Placebo	56	7,89	---	---	
Itulazax	54	6,18	1,70 [0,22; 3,18]	22 [3,18; 37,28]	0,02
Gjennomsnittlig TSS under bjørkeøkt i uke 24 (endret FAS)					
Placebo	56	7,10	---	---	
Itulazax	54	5,29	1,81 [0,33; 3,28]	25 [5,32; 42,51]	0,02
Forhåndsdefinert sekundært endepunkt	N	Justert middel-verdi	Absolutt forskjell (placebo – Itulazax) [95 % CL]	% i forhold til placebo [95 % CL]	p-verdi*
Gjennomsnittlig TSS under eikeøkt i uke 24 (endret FAS)					
Placebo	56	7,47	---	---	
Itulazax	54	5,70	1,77 [0,18; 3,37]	24 [2,96; 41,31]	0,03

N = Antall pasienter i analysesett, endret FAS = alle pasienter med observasjoner, *p-verdi er for testen av en absolutt forskjell på 0.

Responsvariabelen i analysen var: kvadratroten av gjennomsnittlig TSS (resultater ble tilbaketransformert til opprinnelig skala). Analysen var basert på en LME-modell med behandling, besøk (uke 8, 16 og 24) og deres tofaktorinteraksjon som faste klasseeffekter, gjennomsnittlig TSS ved grunnlinjen som en fast regresjonsvariabel og kammerkohort og pasient som tilfeldige klassevariabler.

TSS = total symptomscore. CL = konfidensgrenser.

Fase III (TT-04)

Fase III-forsøket var et randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert, flernasjonalt forsøk hos 634 voksne og ungdommer (12–65 år) med bjørkepollenindusert allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt. Pasienter mottok Itulazax (12 SQ-Bet) eller placebo i ca. 16 uker før starten av trepollensesongen, og fortsatte gjennom hele sesongen med en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 32 uker.

Det primære endepunktet var gjennomsnittlig total kombinert score (TCS) av rhinokonjunktivittsymptomer og legemiddelbruk under bjørkepollensesongen (BPS).

De forhåndsdefinerte sekundære hovedendepunktene var TCS under trepollensesongen (TPS), som ble definert av de kombinert or-, hassel- og bjørkepollensesongene og gjennomsnittlig daglig rhinokonjunktivittsymptomscore (DSS) under BPS og TPS. Forhåndsdefinerte sekundære endepunkter inkluderte daglig legemiddelscore (DMS) under BPS og TPS.

Behandling med Itulazax førte til en statistisk signifikant behandlingseffekt under både BPS og TPS. Pasienter på Itulazax opplevde reduksjoner i symptomer og legemiddelscores sammenlignet med placebo for et gjennomsnitt på 50 dager (gjennomsnittlig varighet av TPS) (Tabell 2).

Tabell 2 Analyser knyttet til symptom- og legemiddelscores under pollensesonger (TT-04)

Primært endepunkt	N	Justert middel- verdi	Absolutt forskjell (placebo – Itulazax) [95 % CL]	% i forhold til placebo [95 % CL]	p-verdi*
Gjennomsnittlig 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
Forhåndsdefinerte sekundære hovedendepunkter	N	Justert middel- verdi	Absolutt forskjell (placebo – Itulazax) [95 % CL]	% i forhold til placebo [95 % CL]	p-verdi*
Gjennomsnittlig 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
Gjennomsnittlig 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
Gjennomsnittlig 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
Forhåndsdefinerte sekundære endepunkter	N	Justert middel- verdi	Absolutt forskjell (placebo – Itulazax) [95 % CL]	% i forhold til placebo [95 % CL]	p-verdi*
Gjennomsnittlig 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
Gjennomsnittlig 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
Gjennomsnittlig TCS under or-/hasselpollensesongen (FASBPS)					
Placebo	286	4,07	---	---	
Itulazax	278	2,87	1,21 [0,46; 1,96]	30 [12,61; 43,80]	0,0015

N = antall pasienter med observasjoner, CL = konfidensgrenser, TCS = total kombinert score, BPS = bjørkepollensesong, TPS = trepollensesong, FASBPS = pasienter i fullt analysesett med observasjoner under BPS, DSS = daglig symptomscore, DMS = daglig legemiddelscore, *p-verdi er for testen av en absolutt forskjell på 0.

DSS var summen av 4 rhinitt- og 2 konjunktivittsymptomer (område 0–18).

DMS var summen av tilleggslegemidler fra sponsoren (område 0–20).

TPS: Definert som dager inkludert i en av hassel-, or- og bjørkepollensesongene.

BPS: Startdatoen ble definert som den første dagen av 3 sammenhengende dager med bjørkepollentelling ≥ 30 korn/m³, og stoppdatoen ble definert som den siste dagen i den siste forekomsten av 3 sammenhengende dager med bjørkepollentelling ≥ 30 korn/m³.

Or- og hasselsesonger: Startdatoen ble definert som den første dagen av 3 sammenhengende dager med

pollentellinger ≥ 10 korn/m³, og stoppdatoen ble definert som den siste dagen i den siste forekomsten av 3 sammenhengende dager med pollentelling ≥ 10 korn/m³.

Ytterligere sekundære endepunkter støttet den samlede behandlingseffekten av Itulazax. Pasienter behandlet med Itulazax rapporterte flere dager med minimale allergiske rhinokonjunktivittsymptomer sammenlignet med placebopasienter (milde dager), og færre dager med alvorlige rhinokonjunktivittsymptomer under BPS (Tabell 3). Livskvalitet med rhinitt, målt ved RQLQ(S), ble også forbedret for pasienter i Itulazax-gruppen sammenlignet med placebo under BPS (Tabell 4). Lignende resultater ble innhentet for milde/alvorlige dager og RQLQ under TPS. Resultatene indikerte en samlet forbedret velvære for pasienter behandlet med Itulazax.

Tabell 3 Analyser av anslått andel milde og alvorlige dager under BPS (FASBPS) (TT-04)

Forhåndsdefinerte sekundære endepunkter	N	Anslag	95 % CL	p-verdi
Anslått andel milde dager under BPS (%)				
Placebo	292	42,65		
Itulazax	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79; 2,06]	< 0,0001
Anslått andel alvorlige dager under BPS (%)				
Placebo	292	22,62		
Itulazax	283	12,12		
	OR	0,47	[0,43; 0,52]	< 0,0001

BPS = bjørkepollensesong, FASBPS = pasienter i fullt analysesett med observasjoner under BPS, N = antall pasienter med observasjoner, CL = konfidensgrenser, OR = oddsforhold.

OR: beregnet som placebo/virkestoff.

Mild dag: dag uten inntak av antihistaminer eller olopatadin øyedråper og ingen individuelle symptomscore høyere enn 1 (mild).

Alvorlig dag: dag med DSS ≥ 6 og minst 2 moderate eller 1 alvorlig symptom.

Tabell 4 Analyse av sesongavhengig samlet RQLQ under BPS (FASBPS) (TT-04)

Forhåndsdefinert sekundært endepunkt	N	Justert middel-verdi	Absolutt reduksjon (Itulazax – placebo) [95 % CL]	p-verdi
Sesongavhengig samlet RQLQ under BPS				
Placebo	292	1,45		
Itulazax	283	0,99	-0,45 [-0,63; -0,28]	< 0,0001

RQLQ = rhinokonjunktivitt livskvalitet, BPS = bjørkepollensesong, FASBPS = pasienter i fullt analysesett med observasjoner under BPS, N = antall pasienter med observasjoner, CL = konfidensgrenser.

Fase III (TT-06)

Fase III-forsøket var et randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, flerregionalt forsøk hos 952 barn (5–17 år) med moderat til alvorlig allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt induisert av pollen fra bjørk og trær som tilhører den homologe bjørkegruppen.

Pasienter mottok Itulazax (12 SQ-Bet) eller placebo i ca. 12 uker før starten av trepollensesongen (TPS) og fortsatte gjennom hele sesongen med en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 36 uker.

Det primære endepunktet var gjennomsnittlig total kombinert score (TCS) under bjørkepollensesongen (BPS). TCS er summen av daglig rhinokonjunktivittsymptomscore (DSS) og daglig legemiddelscore (DMS).

De sekundære hovedendepunktene var gjennomsnittlig TCS under TPS, gjennomsnittlig DSS under BPS og TPS og gjennomsnittlig DMS under BPS og TPS. TPS var definert som de kombinerte or-, hassel-, bjørke- og eikepollensesongene.

Behandling med Itulazax viste statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i TCS under både BPS og TPS sammenlignet med placebobehandlede pasienter. Resultatene ble underbygd av reduksjoner i både DSS og DMS sammenlignet med placebo under BPS og TPS.

Post hoc-analyser av undergrupper viste en absolutt behandlingsforskjell på 1,81, 95 % CI [0,85, 2,77] (relativ forskjell på 26,6 %) i TCS under BPS for behandling av pasienter i aldersgruppen 5–11 år behandlet med Itulazax sammenlignet med placebo (n = 597). Behandling av pasienter i aldersgruppen 12–17 år med Itulazax førte til en absolutt behandlingsforskjell på 0,17, 95 % CI [-0,91, 1,25] (relativ forskjell på 3,5 %) i TCS under BPS sammenlignet med placebo (n = 355).

Behandlingseffekten kan variere mellom pasienter avhengig av deres astmastatus.

Post hoc-analyser av det primære endepunktet (TCS under BPS) for pasienter i aldersgruppen 5–17 år med og uten astma ved baseline sammenlignet med placebo viste en absolutt behandlingsforskjell på 1,85 (95 % CI [0,62; 3,08]) hos pasienter med samtidig astma og en absolutt forskjell på 0,76 (95 % CI [-0,11; 1,64]) hos pasienter uten astma ved baseline.

Post hoc-analyser av det primære endepunktet (TCS under BPS) for pasienter i aldersgruppen 5–11 år med og uten astma ved baseline sammenlignet med placebo viste en absolutt behandlingsforskjell på 2,64 (95 % CI [1,00; 4,28]) hos pasienter med samtidig astma og en absolutt forskjell på 1,36 (95 % CI [0,17; 2,56]) hos pasienter uten astma ved baseline.

Post hoc-analyser av det primære endepunktet (TCS under BPS) for pasienter i aldersgruppen 12–17 år med og uten astma ved baseline sammenlignet med placebo viste en absolutt behandlingsforskjell på 0,63 (95 % CI [-1,30; 2,56]) hos pasienter med samtidig astma og en absolutt forskjell på -0,03 (95 % CI [-1,34, 1,28]) hos pasienter uten astma ved baseline.

En gruppert analyse av TCS under BPS i to fase III-studier hos pasienter i aldersgruppen 5–65 år med moderat til alvorlig allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt induisert av pollen fra bjørk og trær som tilhører den homologe bjørkegruppen behandlet med Itulazax eller placebo (TT-04 og TT-06) viste en absolutt forskjell på 2,35 (95 % CI [1,31; 3,39]) hos pasienter med astma ved baseline (n = 583) og på 1,21 (95 % CI [0,46; 1,96]) hos pasienter uten astma ved baseline (n = 1 003).

Tabell 5 Analyser knyttet til symptom- og legemiddelscores under pollensesonger (FAS) (TT-06)

Primært endepunkt	N	Justert middelverdi (SE)	Absolutt forskjell [95 % CI]	Relativ forskjell (%) [95 % CI]	p-verdi
Gjennomsnittlig 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)			
Sekundære hovedendepunkter	N	Justert middelverdi (SE)	Absolutt forskjell [95 % CI]	Relativ forskjell (%) [95 % CI]	p-verdi
Gjennomsnittlig 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)			
Gjennomsnittlig 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)			
Gjennomsnittlig 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)			
Gjennomsnittlig 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)			
Gjennomsnittlig 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 = bjørkepollensesong, CI = konfidensintervall, DMS = daglig rhinokonjunktivittlegemiddelscore, DSS = daglig rhinokonjunktivittsymptomscore, N = antall pasienter i fullt analysesett, p-verdi = p-verdi for overlegenhetstest (en absolutt forskjell på 0), SE = standardfeil, TCS = total kombinert score, TPS = trepollensesong.

N for placebo består av 460 observasjoner og 19 imputerte observasjoner under BPS, og 464 observasjoner og 15 imputerte observasjoner under TPS.

N for Itulazax består av 455 observasjoner og 18 imputerte observasjoner under BPS, og 457 observasjoner og 16 imputerte observasjoner under TPS.

Absolutt forskjell: placebo-Itulazax, relativ forskjell: (placebo-Itulazax)/placebo.

Flere imputasjoner ble brukt til å imputere manglende data etter den hypotetiske strategien. Det kvadratrottransformerte endepunktet ble analysert i en LME-modell med behandling, kohort og aldersgruppe som faste effekter, og pollenstasjon innenfor kohorten som en tilfeldig effekt med forskjellige restfeil spesifisert for hver behandlingsgruppe. Det ble brukt tilbaketransformasjon til å anslå den absolutte forskjellen.

DSS var summen av 4 rhinitt- og 2 konjunktivittsymptomer (område 0–18).

DMS var summen av tilleggslegemidler fra sponsoren (område 0–20).

TPS: Definert som dager inkludert i en av or-, bjørk-, hassel- og eikepollensesongene.

BPS: Startdatoen ble definert som den første dagen av 3 sammenhengende dager med bjørkepollentellinger ≥ 30 korn/m³, og stoppdatoen ble definert som den siste dagen i den siste forekomsten av 3 sammenhengende dager med bjørkepollentellinger ≥ 30 korn/m³.

^aObservert p-verdi (ikke korrigert for multiplisitet)

På enhver gitt dag under BPS var sannsynligheten for å oppleve en alvorlig dag ca. 20 % høyere i placebogruppen sammenlignet med Itulazax-gruppen, og likeledes var sannsynligheten for å oppleve en god dag eller en symptomfri dag ca. 20–25 % lavere i placebogruppen. Resultatene indikerte en samlet forbedret velvære for pasienter behandlet med Itulazax.

Tabell 6 Antall alvorlige, gode og symptomfrie dager under BPS (FAS) (TT-06)

Sekundære endepunkter	N	Anslag	95 % CI	p-verdi
Anslått andel alvorlige dager 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]	
Anslått andel gode dager 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]	
Anslått andel symptomfrie dager 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 = bjørkepollensesong, FAS = fullt analysesett, N = antall pasienter i FAS,

N for placebo består av 460 observasjoner og 19 imputerte observasjoner.

N for Itulazax består av 455 observasjoner og 18 imputerte observasjoner.

CI = konfidensintervall, OR = oddsforhold.

OR: beregnet som placebo/virkestoff.

Alvorlig dag: dag med DSS ≥ 6 og minst 2 moderate eller 1 alvorlig symptom.

God dag: dag uten inntak av tilleggslegemidler (DMS = 0 og DSS ≤ 2)

Symptomfri dag: dag uten symptomer og inntak av tilleggslegemidler (TCS = 0)

Pediatrisk populasjon

Effekten av Itulazax hos ungdom med bjørkepollenindusert allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt ble også undersøkt i TT-04-forsøket (n=25 Itulazax, n=32 placebo). Behandling med Itulazax førte til en 31 % relativ reduksjon (absolutt reduksjon 1,94) i TCS sammenlignet med placebo under bjørkepollensesongen for undergruppen med ungdommer, men data er begrenset. Sikkerheten av Itulazax hos ungdom med bjørkepollenindusert allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt ble undersøkt i TT-02- (fase II) og TT-04-forsøket. En beskrivende sammenligning av sammenlagte sikkerhetsdata indikerte at tolerabilitet for Itulazax er tilsvarende hos voksne og ungdom.

Effekten av Itulazax hos barn (5–17 år) med bjørkepollenindusert allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt ble undersøkt i TT-06-forsøket (n = 473 Itulazax, n = 479 placebo). Behandling med Itulazax førte til en absolutt forskjell på 1,13 (relativ forskjell på 19,2 %) i TCS sammenlignet med placebo under BPS. Sikkerhetsprofilen er lignende hos barn og voksne.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Itulazax hos barn under 5 år ved bjørkepollenindusert allergisk rhinitt/rhinokonjunktivitt (behandling av allergisk rhinitt/rhino-konjunktivitt) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ingen kliniske studier som undersøker den farmakokinetiske profilen og metabolismen av Itulazax har blitt utført. Effekten av immunterapi mot allergi medieres gjennom immunologiske mekanismer, og det er begrenset informasjon tilgjengelig om farmakokinetiske egenskaper.

De aktive molekylerne av et allergenekstrakt består primært av proteiner. For sublingvalt administrerte immunterapiprodukter mot allergi, har studier vist at ingen passiv absorpsjon av allergenet gjennom munnslimhinnen forekommer. Bevis peker mot at allergenene tas opp gjennom munnslimhinnen av dendritiske celler, spesielt Langerhanske celler. Allergener som ikke blir absorbert på denne måten forventes å bli hydrolysert til aminosyrer og små polypeptider i hulrommet i mage-tarmkanalen. Det er ingen bevis for at allergenene som finnes i Itulazax blir absorbert i betydelig grad av karsystemet etter sublingval administrering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av generell toksikologi, genotoksisitet og reproduksjonstoksisitet hos mus viste ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Gelatin (fra fisk)
Mannitol
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av aluminium med en aluminiumsfolie. Blisterbrettene er pakket i en eske. Hvert blisterbrett inneholder 10 sublingvale lyofilisater.

Pakningsstørrelser: 30 og 90.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12375

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juli 2019

Dato for siste fornyelse: 7. juni 2024

10. OPPDATERINGSDATO

08.05.2025