

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ITULAZAX, 12 SQ-Bet, liofilizat podjęzykowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierający 12 SQ-Bet* w liofilizacie podjęzykowym.

*[SQ-Bet jest jednostką produktu ITULAZAX. SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego. Bet jest skrótem od ang. Betula – co oznacza brzozę.]

Zgodnie z rozdziałem 2.7.26 Farmakopei Europejskiej (Ph.Eur.), zawartość indywidualnego alergenu Bet v 1 określono na średnio 194 mikrogramy na tabletkę podjęzykową. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych przeznaczonych do immunoterapii alergenowej (ang. AIT, *Allergy Immunotherapy*) zależy także od innych czynników, np. procesu wytwarzania, formulacji produktu leczniczego, jego składu i sposobu podawania.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat podjęzykowy

Biały lub prawie biały, wyłoczony liofilizat podjęzykowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ITULAZAX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy¹. ITULAZAX jest wskazany u pacjentów, których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

¹ Grupa homologiczna brzozy *Betula verrucosa* (brzoza), *Alnus glutinosa* (olcha), *Carpinus betulus* (grab), *Corylus avellana* (leszczyna), *Quercus alba* (dąb) i *Fagus sylvatica* (buk).

Zalecana dawka dla osób dorosłych to jeden liofilizat podjęzykowy (12 SQ-Bet) na dobę.

Zaleca się, aby leczenie produktem ITULAZAX rozpocząć przed sezonem pylenia drzewa i kontynuować przez cały okres ich pylenia. Efekt kliniczny podczas sezonu pylenia drzew (grupy homologicznej brzozy) wykazano, gdy leczenie rozpoczyna się co najmniej 16 tygodni przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia drzew (rodzina homologów brzozy) i kontynuuje przez cały ten sezon. Brak danych klinicznych dotyczących rozpoczęcia leczenia w trakcie sezonu pylenia.

Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Brak danych dotyczących skuteczności w przypadku długotrwałego leczenia. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia produktem ITULAZAX nie następuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenia kliniczne u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Doświadczenia kliniczne ze stosowaniem produktu leczniczego ITULAZAX u dzieci w wieku od 12 do 17 lat są ograniczone i nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku < 12 lat. Z tego względu, produkt leczniczy ITULAZAX nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane, dotyczące stosowania u młodzieży, przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania, a aktualne dane nie potwierdzają jeszcze stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Leczenie produktem ITULAZAX powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych.

Pierwszą dawkę liofilizatu podjęzykowego należy przyjąć pod nadzorem medycznym. Pacjent powinien być obserwowany przez co najmniej pół godziny w celu omówienia i ewentualnego leczenia jakichkolwiek natychmiastowych działań niepożądanych.

Produkt ITULAZAX jest liofilizatem podjęzykowym. Liofilizat podjęzykowy należy wyjąć z blistra suchymi palcami natychmiast po otwarciu blistra, a następnie umieścić pod językiem, gdzie ulegnie rozpuszczeniu. Należy przez około 1 minutę unikać połykania. Przez kolejne 5 minut nie należy spożywać pokarmów i napojów.

Jeśli leczenie produktem ITULAZAX zostanie przerwane na okres nie dłuższy niż 7 dni, pacjent może je samodzielnie ponownie rozpocząć. Jeśli leczenie zostanie przerwane na okres dłuższy niż 7 dni, zaleca się, aby pacjent skontaktował się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą (pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1).

Pacjenci, u których na początku leczenia FEV₁ wynosi poniżej 70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym).

Pacjenci, u których w okresie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy.

Pacjenci z niekontrolowaną astmą w okresie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną (nieodpowiadającą na leczenie), defektami immunologicznymi, niedoborami odporności lub immunosupresją (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami złośliwymi, wpływającymi na przebieg choroby zasadniczej.

Pacjenci z ostrymi ciężkimi stanami zapalnymi jamy ustnej lub ranami jamy ustnej (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie ogólne reakcje alergiczne

W przypadku wystąpienia ciężkich ogólnych reakcji alergicznych, ciężkiego zaostrzenia astmy, obrzęku gardła, trudności w połykaniu, trudności w oddychaniu, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego krwi lub uczucia pełności w gardle należy przerwać leczenie i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Początkowe objawy ogólnej reakcji alergicznej mogą obejmować nagłe zaczerwienienie, świąd, uczucie gorąca, ogólny dyskomfort i pobudzenie lub lęk.

Jednym ze sposobów leczenia ciężkich ogólnych reakcji alergicznych jest podanie adrenaliny. Działanie adrenaliny może być nasilone u pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, inhibitorami monoaminooksydazy (MAOIs) i (lub) inhibitorami katecholo-O-metylotransferazy (COMT), co może prowadzić do zgonu. Działanie adrenaliny może być zmniejszone u pacjentów leczonych beta-blokerami.

Zwiększone ryzyko ogólnych reakcji alergicznych może występować u pacjentów z chorobami serca. Doświadczenia kliniczne dotyczące leczenia produktem ITULAZAX pacjentów z chorobami serca są ograniczone, z tego względu leczenie immunoterapią alergenową należy przepisywać ostrożnie pacjentom z ciężką chorobą układu krążenia.

Należy dokładnie rozważyć rozpoczęcie stosowania produktu ITULAZAX u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła ogólna reakcja alergiczna po podaniu podskórnym immunoterapii alergenami pyłków drzew. Powinny być również dostępne odpowiednie środki umożliwiające leczenie takich reakcji. Jest to oparte o doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu odpowiadającego produktu w postaci tabletki podjęzykowej, stosowanego w immunoterapii alergenami pyłków traw, które wskazują, że istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej reakcji alergicznej u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła ogólna reakcja alergiczna po podaniu podskórnym immunoterapii alergenami pyłków traw.

Astma

Astma jest znanym czynnikiem ryzyka powstawania ciężkich, ogólnych reakcji alergicznych.

Ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy jest znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby w przyszłości. Dostępne dane dotyczące leczenia produktem ITULAZAX w takich sytuacjach są ograniczone.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężką i (lub) niekontrolowaną astmą.

Należy poinformować pacjentów, że powinni natychmiast zwrócić się o pomoc do lekarza, jeśli wystąpi nagłe pogorszenie astmy.

U pacjentów z astmą, u których występuje ostre zakażenie dróg oddechowych, rozpoczęcie leczenia produktem ITULAZAX należy odłożyć do czasu ustąpienia zakażenia.

Zapalenie jamy ustnej

U pacjentów z ciężkim zapaleniem jamy ustnej (liszaj płaski, owrzodzenie jamy ustnej lub grzybica), ranami w jamie ustnej lub po zabiegach chirurgicznych w jamie ustnej, w tym także ekstrakcji zęba lub wypadnięcia zęba, rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym ITULAZAX należy odłożyć a istniejące leczenie okresowo przerwać, by umożliwić tkankom jamy ustnej zagojenie się.

Miejscowe reakcje alergiczne

Pacjenci leczeni produktem ITULAZAX narażeni na alergen, który wywołuje objawy alergiczne. W związku z tym, podczas leczenia należy się spodziewać miejscowych reakcji alergicznych. Te

reakcje są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane; niemniej jednak mogą wystąpić cięższe reakcje. W ciągu pierwszych dni leczenia w domu mogą wystąpić działania niepożądane, których nie obserwowano w pierwszym dniu leczenia. Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią wyraźne miejscowe działania niepożądane, należy rozważyć podanie leków przeciwalergiczných (np. przeciwhistaminowych).

Eozynofilowe zapalenie przełyku

Obserwowano przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku, związane z leczeniem produktem leczniczym ITULAZAX. U pacjentów z ciężkimi lub utrzymującymi się objawami ze strony przewodu pokarmowego, takimi, jak zaburzenia połykania lub niestrawność, należy przerwać stosowanie produktu ITULAZAX i zwrócić się do lekarza.

Choroby autoimmunologiczne w okresie remisji

Dane dotyczące immunoterapii alergicznej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi w okresie remisji są ograniczone. W związku z powyższym, u tych pacjentów ITULAZAX należy przepisywać z ostrożnością.

Równoczesne szczepienia ochronne

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania szczepień ochronnych równocześnie z leczeniem produktem ITULAZAX. Szczepienie można podać bez przerywania leczenia lekiem ITULAZAX po przeprowadzeniu medycznej oceny ogólnego stanu pacjenta.

Alergia pokarmowa na ryby

ITULAZAX może zawierać śladowe ilości białka rybiego. Dostępne dane nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych u pacjentów z alergią na ryby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji u ludzi i nie zidentyfikowano potencjalnych interakcji lekowych z jakiegokolwiek źródła. Leczenie skojarzone z objawowymi lekami przeciwalergicznymi może zwiększać poziom tolerancji na immunoterapię u pacjenta. Należy to wziąć pod uwagę podczas przerywania leczenia takimi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego ITULAZAX u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały zwiększonego ryzyka dla płodu. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym ITULAZAX podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę w okresie leczenia, może ono być kontynuowane po ocenie stanu ogólnego (w tym czynności płuc) pacjentki, a także reakcji na wcześniejsze podawanie produktu leczniczego ITULAZAX. U pacjentek z występującą wcześniej astmą zaleca się ścisły nadzór podczas ciąży.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu ITULAZAX podczas karmienia piersią. Nie przewiduje się wpływu na niemowlę karmione piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu stosowania produktu ITULAZAX na płodność. Podczas badań toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek u myszy nie zaobserwowano działania na narządy rozrodcze u żadnej z płci.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie produktem ITULAZAX nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Po podaniu produktu produktem ITULAZAX należy się przede wszystkim spodziewać łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w ciągu kilku pierwszych dni leczenia i ustąpić w ciągu kilku miesięcy (w większości przypadków w ciągu jednego lub dwóch) tygodni). W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich początku w ciągu 10 minut po każdym zażyciu produktu produktem ITULAZAX oraz ich ustąpienia w ciągu godziny. Mogą wystąpić cięższe reakcje alergiczne (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu ITULAZAX, zgłoszone w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych u dorosłych pacjentów oraz w okresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli.

Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstotliwości występowania wg MedDRA: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Nieżyt nosa
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Zespół alergii jamy ustnej
	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Świąd uszu
Zaburzenia oka	Często	Objawy alergicznego zapalenia spojówek*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Podrażnienie gardła
	Często	Kaszel, suchość w jamie ustnej, dysfonia, duszność, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła, parestezje w obrębie gardła
	Niezbyt często	Obrzęk krtani, uczucie ucisku w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Obrzęk ust, świąd jamy ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, świąd języka
	Często	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, zaburzenia połykania, refluks żołądkowo-przełykowy, ból lub uczucie pieczenia języka (glossodynia), niedoczulica w obrębie jamy ustnej, obrzęk warg, świąd warg, nudności, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka
	Niezbyt często	Zapalenie języka, powstawanie pęcherzy na wargach, owrzodzenie jamy ustnej, podrażnienie przełyku
	Nieznana	Eozynofilowe zapalenie przełyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Pokrzywka
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, odczucie ciała obcego

- * Objawy alergicznego zapalenia spojówek zazwyczaj obejmują przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, obrzęk/opuchliznę oka, obrzęk powiek, świąd oka, nasilone łzawienie i przekrwienie oka.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunoterapia alergiczna produktem ITULAZAX polega na wielokrotnym podawaniu naturalnego alergenu, na który pacjent jest uczulony. Na początku leczenia należy poinformować pacjentów o działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić oraz o sposobach radzenia sobie z nimi, aby dostosować oczekiwania do leczenia i zoptymalizować ich zgodność.

Miejscowe reakcje alergiczne występują w obrębie górnych dróg oddechowych lub układu pokarmowego. Świąd po podaniu podjęzykowym odnotowano u 39% pacjentów, podrażnienie gardła u 29% pacjentów, a świąd u języka u 13% pacjentów.

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, są znanym ryzykiem u pacjentów otrzymujących immunoterapię alergiczną i są uważane za efekt klasy leków.

Po spożyciu niektórych surowych warzyw, owoców lub orzechów mogą wystąpić objawy zespołu alergii jamy ustnej. Leczenie produktem ITULAZAX może nasilić objawy istniejącego zespołu alergii jamy ustnej. Odnotowano kilka nowych zdarzeń, związanych z zespołem alergii jamy ustnej. Objawy występują zazwyczaj podczas rozpoczynania leczenia i mogą ustąpić podczas kontynuacji leczenia.

Dzieci i młodzież

ITULAZAX nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2). Doświadczenia kliniczne ze stosowaniem produktu leczniczego ITULAZAX u dzieci w wieku od 12 do 17 lat są ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku <12 lat. Częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych, zgłaszanych u 35 osób z grupy młodzieży, otrzymujących produkt leczniczy ITULAZAX podczas badań klinicznych, były podobne do występujących u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach I fazy pacjenci dorośli z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem brzozy otrzymywali dawki do 24 SQ-Bet. Brak dostępnych danych dotyczących narażenia młodzieży na dawki większe, niż zalecana dawka dobową 12 SQ-Bet.

W przypadku zażywania dawek dobowych większych niż zalecane, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym ryzyko ciężkich reakcji ogólnoustrojowych lub miejscowych. W przypadku ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, ciężkiego pogorszenia astmy, ciężkiego obrzęku jamy ustnej i gardła, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego lub uczucia pełności w gardle, konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna. Reakcje takie należy leczyć odpowiednim leczeniem objawowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wyciągi alergenowe, pyłki drzew.
kod ATC: V01AA05

Mechanizm działania

ITULAZAX jest wyciągiem alergenowym przeznaczonym do immunoterapii alergenowej alergicznego nieżyty nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych pyłkami drzew (grupa homologów alergenu brzozy). Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na wielokrotnym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen.

Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Jednakże, w licznych badaniach wykazano, że odpowiedź immunologiczna na immunoterapię alergenową związana jest indukcją swoistych przeciwciał IgG4. IgG4, swoiste dla alergenu, współzawodniczą z IgE o miejsce wiązania z alergenami, a tym samym zmniejszają aktywację komórek odpornościowych. Zmniejszenie wiązania IgE z alergenem brzozy potwierdzono u osób leczonych produktem ITULAZAX, czemu towarzyszyła indukcja leczenia wywołana układową odpowiedzią IgG4 swoistą dla brzozy. Przed rozpoczęciem leczenia obserwowano rozległą reaktywność krzyżową IgE w stosunku do drzew homologicznych z brzozą, co wskazuje na alergiczną reakcję uczuleniową na drzewa z tej grupy. Po zastosowaniu produktu ITULAZAX obserwowano porównywalny poziom reaktywności krzyżowej IgG4 wobec drzew homologicznych z brzozą. Zwiększenie stężeń IgG4 obserwuje się po około 1 miesiącu leczenia i utrzymuje się ono przez cały okres leczenia.

Leczenie za pomocą produktu ITULAZAX powoduje również zwiększenie w surowicy stężenia IgG4 swoistych dla jabłek (Mal d 1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ITULAZAX w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanym pyłkiem brzozy, z astmą lub bez astmy (kontrolowaną lub częściowo kontrolowaną) wykazano w dwóch podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (jedno badanie fazy II i jedno badanie fazy III). Ogólnie, produkt leczniczy ITULAZAX był dobrze tolerowany przez pacjentów z alergią na pyłki brzozy i nie stwierdzono poważnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa. Stosowanie produktu leczniczego ITULAZAX prowadzi do poprawy kontroli choroby i jakości życia, co wykazano poprzez łagodzenie objawów, zmniejszenie potrzeby stosowania innych leków przeciwalergicznym/łagodzących objawy. Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności uzyskane z 2 badań klinicznych.

Faza II (TT-03)

Badanie fazy II było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym, prowadzonym w warunkach komory z ekspozycją na alergen, z zastosowaniem dawek 2, 7 i 12 SQ-Bet (ITULAZAX) u 219 dorosłych z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym pyłkiem brzozy. Grupa otrzymująca 12 SQ-Bet produktu ITULAZAX obejmowała 54 osoby, a grupa otrzymująca placebo obejmowała 56 osób. Pacjenci byli narażeni na pyłek brzozy przed rozpoczęciem leczenia i po 8, 16 i 24 tygodniach leczenia, oraz na pyłek dębu przed rozpoczęciem leczenia i po 24 tygodniach leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia całkowitej dziennej oceny objawów wyrażona w punktach w 24 tygodniu okresu pylenia. Całkowita dzienna ocena objawów była sumą całkowitej dziennej oceny objawów ze strony nosa oraz całkowitej dziennej oceny objawów ze strony oczu.

Leczenie produktem ITULAZAX spowodowało zmniejszenie całkowitej dziennej oceny objawów podczas ekspozycji na pyłek brzozy w porównaniu z placebo po 16 tygodniach leczenia, które utrzymywało się do końca badania po 24 tygodniach leczenia (Tabela 1). Leczenie produktem

ITULAZAX spowodowało również zmniejszenie całkowitej dziennej oceny objawów podczas ekspozycji na pyłek dębu po 24 tygodniach leczenia (Tabela 1). Wyniki sugerują, że skuteczność kliniczna produktu ITULAZAX jest podobna podczas ekspozycji na pyłek brzozy i dębu.

Tabela 1. Analiza dotycząca oceny objawów podczas sesji pylenia brzozy i dębu (TT-03)

Pierwszorzędowe punkty końcowe	N	Średnia dostosowana	Różnica bezwzględna (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	Różnica średnich względna do placebo (%) [95% CL]	Wartość p*
Średnia TSS podczas sezonu pylenia brzozy w 16 tygodniu (zmodyfikowany FAS)					
Placebo	56	7,89	---	---	
ITULAZAX	54	6,18	1,70 [0,22; 3,18]	22 [3,18; 37,28]	0,02
Średnia TSS podczas sezonu pylenia brzozy w 24 tygodniu (zmodyfikowany FAS)					
Placebo	56	7,10	---	---	
ITULAZAX	54	5,29	1,81 [0,33; 3,28]	25 [5,32; 42,51]	0,02
Zdefiniowany wcześniej drugorzędowy punkt końcowy	N	Średnia dostosowana	Różnica bezwzględna (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	Różnica średnich względna do placebo (%) [95% CL]	Wartość p*
Średnia TSS podczas sezonu pylenia brzozy w 16 tygodniu (zmodyfikowany FAS)					
Placebo	56	7,47	---	---	
ITULAZAX	54	5,70	1,77 [0,18; 3,37]	24 [2,96; 41,31]	0,03

N= liczba uczestników, których dane były dostępne do analizy, zmodyfikowany FAS (ang. *Full Analysis Set.*), wszyscy uczestnicy badania, poddawani obserwacji, *wartość p dla różnicy bezwzględnej 0.

Zmienną odpowiedzi w tej analizie były: pierwiastek kwadratowy ze średniego TSS (wyniki były przeniesione z powrotem do oryginalnej skali). Analiza była oparta na modelu liniowym mieszanym (LME) leczenia, wizyt (w tygodniach 8, 16 oraz 24), oraz ich dwuczynnikowej interakcji jako ustalony efekt klasy, średnim wyjściowym TSS jako ustaloną zmienną regresji, grupą kohortową oraz uczestnikami badania jako zmiennymi losowymi klasowych.

TSS, ang. *Total Symptom Score*; CL, ang. *Confidence Limits*;

Faza III (TT-04)

Badanie III fazy było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, międzynarodowym badaniem klinicznym, z udziałem 643 dorosłych osób i młodzieży (wiek od 12 do 65 lat) z nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanym pyłkiem brzozy. Uczestnicy badania otrzymywali ITULAZAX (12 SQ-Bet) lub placebo przez około 16 tygodni przed rozpoczęciem sezonu pylenia, a leczenie było kontynuowane przez cały sezon pylenia. Średni czas leczenia wynosił 32 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita ocena objawów (TCS, ang. *Total Combined Score*) objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek oraz leczenia stosowanego podczas sezonu pylenia brzozy (BPS, ang. *Birch Pollen Season*).

Zdefiniowane wcześniej drugorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowitą dzienną ocenę objawów (TCS, ang. *Total Combined Score*) w sezonie pylenia drzew (TPS, ang. *Tree Pollen Season*), co zdefiniowanym jako połączony sezon pylenia olchy, leszczyny i brzozy, oraz średnią dzienną ocenę objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek w ciągu doby (DSS, ang. *Daily Symptom Score*) podczas sezonu pylenia brzozy (BPS, ang. *Birch Pollen Season*) i w okresie pylenia drzew (TPS, ang. *Tree*

Pollen Season). Zdefiniowane wcześniej drugorzędowe punkty końcowe obejmowały także punktację dotyczącą leczenia w ciągu doby (DMS, ang. *Daily Medication Score*) podczas okresów BPS i TPS.

Leczenie produktem ITULAZAX powodowało znaczące statystycznie działanie lecznicze zarówno w okresie BPS jak i TPS. U osób otrzymujących ITULAZAX wystąpiło zmniejszenie objawów oraz punktacji dotyczącej leczenia w porównaniu do grupy, która otrzymywała placebo, a różnica wynosiła średnio 50 dni (średnia wartość TPS) (Tabela 2).

Tabela 2. Analiza dotycząca punktacji objawów i leczenia podczas sezonu pylenia (TT-04)

Pierwszorzędowy punkt końcowy	N	Średnia dostosowana	Różnica bezwzględna (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	Różnica średnich względna do placebo (%) [95% CL]	Wartość p*
Średnia TCS podczas BPS (FASBPS)					
Placebo	292	7,62	---	---	
ITULAZAX	283	4,61	13,02 [1,99; 4,05]	40 [28,24; 49,51]	<0,0001
Zdefiniowane wcześniej drugorzędowe punkty końcowe	N	Średnia dostosowana	Różnica bezwzględna (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	Różnica średnich względna do placebo (%) [95% CL]	Wartość p*
Średnia TCS podczas TPS (FASBPS)					
Placebo	292	6,22	---	---	
ITULAZAX	283	3,95	2,27 [1,44; 3,11]	37 [24,99; 46,62]	<0,0001
Średnia DSS podczas PBS (FASBPS)					
Placebo	292	3,60	---	---	
ITULAZAX	283	2,28	1,32 [0,84; 1,81]	37 [25,29; 46,70]	<0,0001
Średnia DSS podczas TPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,02	---	---	
ITULAZAX	283	2,03	0,99 [0,60; 1,38]	33 [21,45; 42,56]	<0,0001
Zdefiniowane wcześniej drugorzędowe punkty końcowe	N	Średnia dostosowana	Różnica bezwzględna (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	Różnica średnich względna do placebo (%) [95% CL]	Wartość p*
Średnia DMS podczas BPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,21	---	---	
ITULAZAX	283	1,63	1,58 [0,94; 2,22]	49 [33,38; 62,41]	<0,0001
Średnia DMS podczas TPS (FASBPS)					
Placebo	292	2,58	---	---	
ITULAZAX	283	1,37	1,20 [0,69; 1,72]	47 [30,47; 60,29]	<0,0001
Średnia TCS podczas sezonu pylenia olchy i leszczyny (FASBPS)					
Placebo	286	4,07	---	---	
ITULAZAX	278	2,87	1,21 [0,46; 1,96]	30 [12,61; 43,80]	0,0015

N = liczba obserwowanych uczestników badania, CL = przedział ufności, TCS = średnia dzienna ocena objawów (ang. *Total Combined Score*), BPS = sezon pylenia brzozy (ang. *Birch Pollen Season*), TPS = sezon pylenia drzew (ang. *Tree Pollen Season*), FASBPS = analiza pełnych danych, uzyskanych od uczestników badania, poddawanych obserwacji w sezonie pylenia brzozy (ang. *Subjects in Full Analysis Set with Observation during the BPS*), DSS = dzienna ocena objawów (ang. *Daily Symptom Score*), DMS = dzienna ocena leczenia (ang. *Daily Medication Score*), *wartość p określa różnicę bezwzględną od wartości 0.

DSS było sumą 4 objawów nieżyty nosa i 2 objawów zapalenia spojówek (zakres od 0 do 18).

DMS było sumą leków stosowanych doraźnie, dostarczonych przez sponsora badania (zakres od 0 do 20).

TPS: zdefiniowane jako liczba dni w sezonie pylenia leszczyny, olchy i brzozy.

BPS: data rozpoczęcia była zdefiniowana jako pierwszy z trzech kolejnych dni stężenia pyłków brzozy ≥ 30 ziaren/m³, a data zakończenia była zdefiniowana jako ostatni z trzech kolejnych dni stężenia pyłków brzozy ≥ 30 ziaren/m³.

Sezon pylenia olchy i leszczyny: data rozpoczęcia była zdefiniowana jako pierwszy z trzech kolejnych dni stężenia pyłków ≥ 10 ziaren/m³, a data zakończenia była zdefiniowana jako ostatni z trzech kolejnych dni stężenia pyłków ≥ 10 ziaren/m³.

Dodatkowe, drugorzędowe punkty końcowe potwierdziły ogólne działanie lecznicze produktu ITULAZAX. Osoby leczone produktem ITULAZAX zgłaszały więcej dni z minimalnymi objawami alergicznego nieżyty nosa i spojówek w porównaniu do osób otrzymujących placebo (z łagodnymi objawami), oraz pojedyncze dni z ciężkimi objawami alergicznego nieżyty nosa i spojówek (Tabela 3) podczas sezonu pylenia brzozy (BPS, ang. *Birch Pollen Season*). Ocena jakości życia w przypadku nieżyty nosa i zapalenia spojówek w sezonie pylenia brzozy, mierzona kwestionariuszem oceny jakości życia RQLQ(S) (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) uległa także poprawie u osób otrzymujących ITULAZAX, w porównaniu do osób otrzymujących placebo (Tabela 4). Podobne wyniki uzyskano w przypadku dni z łagodnymi objawami oraz RQLQ(S) podczas sezonu pylenia drzew. Wyniki wskazują na ogólną poprawę dobrego samopoczucia u osób leczonych produktem ITULAZAX.

Tabela 3. Analizy szacunkowych odsetek dni z łagodnymi i ciężkimi objawami podczas BPS (FASBPS) (TT-04)

Zdefiniowane wcześniej drugorzędowe punkty końcowe	N	Wartość szacunkowa	95% CL	Wartość p
Wartość szacunkowa dni z łagodnymi objawami podczas BPS (%)				
Placebo	292	42,65		
ITULAZAX	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79; 2,06]	<0,0001
Wartość szacunkowa dni z ciężkimi objawami podczas BPS (%)				
Placebo	292	22,62		
ITULAZAX	283	12,12		
	OR	0,47	[0,43; 0,52]	<0,0001

BPS = sezon pylenia brzozy (ang. *Birch Pollen Season*), FASBPS = analiza pełnych danych, uzyskanych od uczestników badania, poddawanych obserwacji w sezonie pylenia brzozy (ang. *Subjects in Full Analysis Set with Observation during the BPS*), N = liczba uczestników poddawanych obserwacji, CL = przedział ufności, OR = iloraz szans.

OR: wyliczone jako placebo wobec aktywnego leczenia.

Dni z łagodnymi objawami: dni, w których nie było konieczności przyjmowania leków przeciwhistaminowych lub kropli do oczu zawierających olopatadynę, a punktacja indywidualnej skali objawów nie wynosiła więcej niż 1 (łagodne).

Dni z ciężkimi objawami: dni z DSS ≥ 6 i co najmniej 2 umiarkowane lub 1 ciężki objaw.

Tabela 4. Analiza sezonowego ogólnego RQLQ podczas BPS (FASBPS) (TT-04)

Zdefiniowane wcześniej drugorzędowe punkty końcowe	N	Średnia dostosowana	Bezwzględne zmniejszenie (ITULAZAX-placebo) [95% CL]	Wartość p

Sezonowe ogólne RQLQ podczas BPS				
Placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63; -0,28]	<0,0001

RQLQ = kwestionariusz oceny jakości życia w przypadku nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*), BPS = sezon pylenia brzozy (ang. *Birch Pollen Season*), FASBPS = analiza pełnych danych, uzyskanych od uczestników badania, poddawanych obserwacji w sezonie pylenia brzozy (ang. *Subjects in Full Analysis Set with Observation during the BPS*), N = liczba uczestników poddawanych obserwacji, CL = przedział ufności

Dzieci i młodzież

W badaniu TT-04 oceniano również skuteczność produktu ITULAZAX u młodzieży z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem brzozy (ITULAZAX n = 25, placebo n = 32). Leczenie produktem ITULAZAX powodowało u młodzieży 31% względne zmniejszenie TCS (bezwzględne zmniejszenie 1,94) w porównaniu z placebo podczas sezonu pylenia brzozy, ale dane są ograniczone. Bezpieczeństwo stosowania produktu ITULAZAX u młodzieży z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem brzozy badano w badaniu TT-02 (faza II) i TT-04. Opisowe porównanie zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wykazało, że tolerancja dla ITULAZAX jest podobna u dorosłych i młodzieży, ale dane dotyczące młodzieży są ograniczone.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ITULAZAX u dzieci w wieku poniżej 5 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem brzozy (leczenie alergicznego nieżyty nosa i (lub) zapalenia spojówek).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ITULAZAX u dzieci w wieku 5 lat i starszych z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem brzozy (leczenie alergicznego nieżyty nosa i (lub) zapalenia spojówek) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących profilu farmakokinetycznego oraz metabolizmu produktu ITULAZAX. Działanie immunoterapii alergicznej odbywa się w mechanizmach immunologicznych i dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych są ograniczone.

Substancjami czynnymi są wyciągi alergenowe składające się głównie z białek. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku produktów leczniczych stosowanych podjęzykowo w immunoterapii alergicznej nie występuje wchłanianie pasywne alergenu przez śluzówkę jamy ustnej. Istnieją dowody, że alergen jest wychwytywany ze śluzówki jamy ustnej przez komórki dendrytyczne, w szczególności przez komórki Langerhansa. Alergen, który nie podlega wchłanianiu w taki sposób jest hydrolizowany do aminokwasów i małych polipeptydów w świetle przewodu pokarmowego. Brak dowodów na to, że alergeny zawarte w produkcie leczniczym ITULAZAX są wchłaniane w jakimkolwiek znaczącym stopniu do układu naczyniowego po podaniu podjęzykowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności ogólnej, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród u myszy nie wykazały szczególnego ryzyka dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna (pochodząca z ryb)

Mannitol
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym blisterze, w celu ochrony przed wilgocią. Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/aluminium w tekturowym pudełku. Każdy blister zawiera 10 liofilizatów podjęzykowych.
Wielkości opakowań: 30 lub 90.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ALK-Abelló A/S
Bøge Alle 6-8
DK-2970 Hørsholm
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25677

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.11.2024