



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ITULAZAX 12 SQ-Bet liofilizat sublingual

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Extract alergenice standardizat din polen de mesteacăn alb (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet* per liofilizat sublingual.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

* [SQ-Bet este unitatea de doză pentru ITULAZAX. SQ este o metodă de standardizare a potențialului biologic, a conținutului major de alergen și a complexității extractului alergenice. Bet este o abreviere pentru Betula.]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Liofilizat sublingual

Liofilizat sublingual, de formă rotundă, gravat, de culoare albă până la aproape albă, obținut prin congelare-uscare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ITULAZAX este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul rinitei alergice moderate până la severe și/sau a conjunctivitei induse de polen din grupul omolog de mesteacăn¹. ITULAZAX este indicat la pacienții cu antecedente clinice de simptome, în ciuda utilizării medicamentelor de ameliorare a simptomelor și cu un test pozitiv de sensibilizare la un membru al grupului omolog de mesteacăn (testul prin înțepare și/sau IgE specific).

¹ Grup omolog de mesteacăn: *Betula verrucosa* (mesteacăn), *Alnus glutinosa* (anin), *Carpinus betulus* (carpen), *Corylus avellana* (alun), *Quercus alba* (stejar) și *Fagus sylvatica* (fag).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru adulți este un liofilizat sublingual (12 SQ-Bet) zilnic.



Se recomandă ca tratamentul cu ITULAZAX să fie inițiat în afara sezonului de polen și să continue în timpul sezonului de polen de copac. Efectul clinic în timpul sezonului de polen al copacilor (grupul omolog de mesteacăn) a fost demonstrat atunci când tratamentul este inițiat cu cel puțin 16 săptămâni înainte de debutul anticipat al sezonului de polen (grupul omolog de mesteacăn) și a continuat pe tot parcursul sezonului. Nu există date clinice disponibile pentru începerea tratamentului în timpul sezonului.

Ghidul internațional de tratament face referire la o perioadă de tratament de 3 ani pentru imunoterapia pentru alergii, pentru a obține o modificare a bolii. Eficacitatea pe termen lung nu a fost încă stabilită. Dacă nu se observă nicio îmbunătățire în timpul primului an de tratament cu ITULAZAX, nu există indicație pentru continuarea tratamentului.

Pacienți vârstnici

Experiența terapeutică la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani este limitată.

Copii și adolescenți

Experiența clinică cu ITULAZAX la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani este limitată, iar la copiii cu vârsta < 12 ani nu au fost stabilite date privind siguranța și eficacitatea. Prin urmare, ITULAZAX nu este destinat utilizării la pacienții cu vârsta < 18 ani. Datele disponibile în prezent despre adolescenți sunt descrise la pct. 5.1, însă nu se pot face recomandări privind dozele și datele actuale nu susțin încă utilizarea la această populație.

Mod de administrare

Tratamentul cu ITULAZAX trebuie inițiat de medici cu experiență în tratamentul bolilor alergice. Primul liofilizat sublingual trebuie luat sub supraveghere medicală și pacientul trebuie monitorizat timp de cel puțin o jumătate de oră, pentru a permite discutarea și tratarea eventuală a oricărei reacții adverse cu debut rapid.

ITULAZAX este un liofilizat sublingual. Liofilizatul sublingual trebuie luat cu degetele uscate din alveola blisterului, imediat după deschiderea blisterului și plasat sub limbă, unde se va dispersa. Înghițirea trebuie evitată timp de aproximativ 1 minut. Alimentele și băuturile nu trebuie consumate în următoarele 5 minute.

Dacă tratamentul cu ITULAZAX este întrerupt pentru o perioadă de până la 7 zile, tratamentul poate fi reluat de către pacient. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, este recomandată contactarea unui medic, înainte de a relua tratamentul.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienți (pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1).

Pacienții cu $FEV_1 < 70\%$ din valoarea estimată (după tratamentul farmacologic adecvat) la inițierea tratamentului.

Pacienții care au prezentat o exacerbare severă a astmului bronșic în ultimele 3 luni.

Pacienți cu boală autoimună activă (care nu răspunde la tratament) și pacienți cu tulburări imune, imunodeficiențe, imunosupresie (vezi pct. 4.4)

Pacienți cu maladii neoplazice cu relevanță actuală a bolii.

Pacienți cu inflamație orală acută severă sau cu leziuni la nivelul cavității bucale (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare



Reacții alergice sistemice severe

Tratamentul trebuie întrerupt și trebuie solicitat imediat consult medical în caz de reacții alergice sistemice severe, exacerbare severă a astmului bronșic, angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii, hipotensiune arterială sau senzație de plenitudine în gât. Debutul simptomelor sistemice poate include eritem facial, prurit, senzație de căldură, disconfort general și agitație/anxietate.

O opțiune pentru tratarea reacțiilor alergice sistemice severe este adrenalina. Efectele adrenalinei pot fi potențate la pacienții tratați cu antidepressive triciclice, inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) și/sau inhibitori COMT, cu posibile consecințe letale. Efectele adrenalinei pot fi reduse la pacienții tratați cu beta-blocante.

Pacienții cu afecțiuni cardiace pot prezenta un risc crescut în cazul apariției reacțiilor alergice sistemice. Experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu ITULAZAX la pacienți cu afecțiuni cardiace este limitată.

Inițierea tratamentului cu ITULAZAX la pacienții care au avut anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia prin administrare subcutanată pentru alergia la polen de copac trebuie evaluată cu atenție și trebuie să fie disponibile măsuri pentru tratarea reacțiilor potențiale. Această atenționare se bazează pe experiența de după punerea pe piață cu un medicament sub formă de comprimat cu administrare sublinguală, corespunzător pentru imunoterapia cu polen de iarbă, care indică faptul că riscul unei reacții alergice severe poate fi crescut la pacienții care au prezentat anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia cu administrare subcutanată pentru alergia la polen de iarbă.

Astm bronșic

Astmul bronșic este un factor de risc cunoscut pentru reacțiile alergice sistemice severe.

Exacerbarea severă a astmului bronșic în ultimele 12 luni este un factor de risc cunoscut pentru exacerbările viitoare. Sunt disponibile date limitate pentru tratamentul cu Itulazax în această situație.

ITULAZAX nu a fost studiat la pacienți cu astm bronșic sever și/sau necontrolat.

Pacienții cu astm bronșic trebuie informați cu privire la necesitatea de a solicita imediat asistență medicală dacă astmul bronșic li se agravează brusc.

La pacienții cu astm bronșic care prezintă o infecție acută a tractului respirator, inițierea tratamentului cu ITULAZAX trebuie amânată până la rezolvarea infecției.

Inflamație orală

La pacienții cu inflamație orală severă (de exemplu lichen plan la nivelul cavității bucale, ulceratii bucale sau infecții fungice orale), leziuni orale sau după o intervenție chirurgicală orală, inclusiv extracția dentară sau după pierderea dinților, inițierea tratamentului cu ITULAZAX trebuie amânată și tratamentul continuu trebuie întrerupt temporar, pentru a permite vindecarea cavității bucale.

Reacții alergice locale

Când este tratat cu ITULAZAX, pacientul este expus alergenului care cauzează simptomele alergice. Prin urmare, reacțiile alergice locale sunt de așteptat în timpul perioadei de tratament. Aceste reacții sunt de obicei ușoare până la moderate; totuși, pot apărea reacții mai severe. În primele câteva zile de administrare la domiciliu, pot apărea reacții adverse care nu au fost observate în prima zi de tratament. Dacă pacientul prezintă reacții adverse locale semnificative induse de tratament, trebuie luate în considerare tratamentele cu medicamente antialergice (de exemplu, antihistaminice).

Esofagită eozinofilică

Au fost raportate cazuri de esofagită eozinofilă în asociere cu tratamentul cu ITULAZAX. La pacienții cu simptome gastro-esofagiene severe sau persistente, cum ar fi disfagia sau dispepsia, ITULAZAX trebuie întrerupt și este necesară evaluarea medicală.



Afecțiuni autoimune în remisie

Sunt disponibile date limitate despre tratamentul cu imunoterapie pentru alergii la pacienții cu boli autoimune în remisie. Prin urmare, ITULAZAX trebuie prescris cu prudență la acești pacienți.

Vaccinare simultană

Nu există experiență clinică în legătură cu vaccinarea și tratamentul simultan cu ITULAZAX.

Vaccinarea poate fi făcută fără întreruperea tratamentului cu ITULAZAX, după evaluarea medicală a stării generale a pacientului.

Alergie la pește

ITULAZAX poate conține urme de proteine din pește. Datele disponibile nu au indicat un risc crescut de reacții alergice la pacienții cu alergie la pește.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune la om și nu au fost identificate interacțiuni medicamentoase potențiale din nicio sursă. Tratamentul concomitent cu medicamente antialergice simptomatice poate crește nivelul de toleranță al pacientului la imunoterapie. Acest lucru trebuie luat în considerare la întreruperea tratamentului cu aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind experiența clinică privind utilizarea ITULAZAX la femeile gravide. Studiile la animale nu indică un risc crescut pentru făt. Tratamentul cu ITULAZAX nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, tratamentul poate continua după evaluarea stării generale (inclusiv a funcției pulmonare) a pacientei și a reacțiilor la administrarea anterioară de ITULAZAX. La pacientele cu astm bronșic preexistent, se recomandă supravegherea atentă în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea ITULAZAX în timpul alăptării. Nu sunt anticipate efecte asupra sugarilor alăptați.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea pentru utilizarea ITULAZAX. În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate, efectuate la șoareci masculi și femele, neexpuși anterior la tratament, nu s-au observat efecte asupra aparatului reproducător.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tratamentul cu ITULAZAX nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pacienții care iau ITULAZAX trebuie să se aștepte ca reacții alergice locale ușoare până la moderate să apară în primele câteva zile de tratament și să dispară în câteva luni (în multe cazuri într-o săptămână sau două). Pentru majoritatea evenimentelor, se așteaptă ca reacția să înceapă în decurs de 10 minute după administrarea de ITULAZAX în fiecare zi de apariție și să se reducă în decurs de o oră. Pot apărea reacții alergice locale mai severe (vezi pct. 4.4).



Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu ITULAZAX obținute din studiile clinice controlate cu placebo, efectuate preponderent la adulți și studiile postmarketing, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse sunt împărțite în grupe în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1 / 10$), frecvente ($\geq 1 / 100$ și $< 1 / 10$), mai puțin frecvente ($\geq 1 / 1000$ și $< 1 / 100$), rare ($\geq 1 / 10000$ și $< 1 / 1000$), foarte rare ($< 1 / 10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	<i>Frecvente</i>	Rinită
Tulburări ale sistemului imun	<i>Frecvente</i>	Sindrmul alergiei orale
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Reacție anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente</i>	Disgeuzie
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Foarte frecvente</i>	Prurit la nivelul urechii
Tulburări oculare	<i>Frecvente</i>	Simptomele conjunctivitei alergice*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Foarte frecvente</i>	Iritație la nivelul gâtului
	<i>Frecvente</i>	Tuse, gât uscat, disfonie, dispnee, durere orofaringiană, edem faringian, parestezie faringiană
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Edem laringian, senzație de constricție la nivelul gâtului
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente</i>	Edem al cavității bucale, prurit oral, parestezie orală, prurit la nivelul limbii
	<i>Frecvente</i>	Durere abdominală, diaree, dispepsie, disfagie, boală de reflux gastroesofagian, glosodinie, hipoestezie bucală, edem al buzelor, prurit la nivelul buzelor, greață, disconfort la nivelul cavității bucale, vezicule la nivelul mucoasei bucale, stomatită, edem al limbii
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Glosită, vezicule la nivelul limbii, ulceratii la nivelul cavității bucale, iritație esofagiană
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Esofagita eozinofilică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente</i>	Urticarie
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente</i>	Disconfort toracic, senzație de corp străin

* Simptomele conjunctivitei alergice includ de obicei hiperemie conjunctivală, iritație oculară, edem/umflarea ochilor, edemul pleoapelor, prurit ocular, lăcrimare crescută și hiperemie oculară

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunoterapia pentru alergie cu ITULAZAX implică administrarea repetată a alergenului natural la care pacientul este alergic. La inițierea tratamentului, pacienții trebuie să fie informați cu privire la reacțiile adverse care pot să apară și la abordarea acestora, în scopul alinierii la efectele anticipate ale tratamentului și optimizării complianței la tratament.



Reacțiile alergice locale se manifestă la nivelul tractului respirator superior sau aparatului gastro-intestinal. A fost raportat prurit la nivelul cavității bucale la 39% dintre pacienți, iritație în gât la 29% dintre pacienți, iar pruritul limbii a fost raportat la 13% dintre pacienți.

Reacțiile alergice sistemice, inclusiv reacțiile anafilactice, sunt riscuri cunoscute la pacienții cărora li se administrează imunoterapie pentru alergie și sunt considerate un efect de clasă.

Simptomele sindromului de alergie orală pot apărea la ingestia anumitor legume, fructe sau nuci crude. Tratamentul cu ITULAZAX poate agrava simptomele sindromului de alergie orală existent și s-au raportat câteva evenimente noi de sindrom de alergie orală. Simptomele apar în mod obișnuit la inițierea tratamentului și pot să rezolve în cursul continuării tratamentului.

Copii și adolescenți

ITULAZAX nu este destinat utilizării la pacienții cu vârsta <18 ani. Experiența clinică cu ITULAZAX la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani este limitată. Siguranța și eficacitatea ITULAZAX la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Reacțiile adverse raportate la 35 de adolescenți care au fost expuși la ITULAZAX în studiile clinice au fost similare din punct de vedere al frecvenței, tipului și gravității cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Într-un studiu de fază I, subiecții adulți cu rinită alergică și/sau conjunctivită indusă de polen de mesteacăn au fost expuși la doze de până la 24 SQ-Bet. Pentru adolescenți, nu există date disponibile pentru expunerea peste doza zilnică recomandată de 12 SQ-Bet.

Dacă se administrează doze mai mari decât doza zilnică recomandată, riscul de reacții adverse crește, inclusiv riscul de reacții alergice sistemice sau reacții alergice locale severe. În caz de reacții alergice sistemice severe, exacerbare severă a astmului bronșic, edem faringian sever, dificultăți la înghițire, dificultăți de respirație, modificări ale vocii, hipotensiune arterială sau senzație de plinătate în gât, este necesară o evaluare medicală imediată. Aceste reacții trebuie tratate cu medicație simptomatică relevantă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: extracte alergene, polen de copac, codul ATC: V01AA05

Mecanism de acțiune

ITULAZAX este un extract alergenice pentru imunoterapie în rinită și/sau conjunctivită alergică indusă de polen (grupul omolog de mesteacăn). Imunoterapia pentru alergie cu produse alergene este reprezentată de administrarea repetată a alergenilor la persoanele alergice, în scopul modificării răspunsului imunologic la alergen.



Efectele farmacodinamice ale imunoterapiei pentru alergie se exercită asupra sistemului imun, dar mecanismul exact de acțiune care stă la baza eficacității clinice nu este pe deplin înțeles. Cu toate acestea, mai multe studii au arătat că răspunsul imunologic la imunoterapia pentru alergie este caracterizat de o inducere a IgG4 specifică alergenului. IgG4 specifică alergenului concurează cu IgE pentru legarea la alergeni și, prin urmare, reduce activarea celulelor imune. Reducerea legării IgE la alergenul de mesteacăn a fost confirmată pentru subiecții tratați cu ITULAZAX și acest lucru a fost însoțit de inducerea unui răspuns sistemic IgG4, determinat de tratamentul specific pentru polenul de mesteacăn. Înainte de inițierea tratamentului, s-a observat reactivitate încrucișată extinsă în ceea ce privește IgE între copacii din grupul omolog de mesteacăn indicând sensibilizarea alergică la arborii din acest grup și un nivel comparabil al reactivității încrucișate IgG4 față de arborii omologi din grupul de mesteacăn a fost observat după tratamentul cu ITULAZAX. Creșterea titrurilor de IgG4 se observă după aproximativ o lună de tratament și se menține pe întreaga perioadă de tratament.

Tratamentul cu ITULAZAX determină, de asemenea, o creștere a titrului seric al IgG4 specific de mere (Mal d 1).

Eficacitatea și siguranța clinică

Eficacitatea și siguranța ITULAZAX în tratamentul subiecților cu rinită și/sau conjunctivită alergică indusă de polen de mesteacăn, cu sau fără astm bronșic (controlat/partial controlat) au fost demonstrate în 2 studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo (1 faza II și 1 faza III). În general, ITULAZAX a fost bine tolerat la subiecții alergici la polenul de mesteacăn, fără a fi detectate probleme majore privind siguranța. ITULAZAX duce la îmbunătățirea controlului bolii și a calității vieții, reflectată de ameliorarea simptomelor și reducerea nevoii de farmacoterapie pentru alergii/medicamente pentru ameliorarea simptomelor. Rezultatele privind eficacitatea din cele două studii sunt descrise mai jos.

Faza II (TT-03)

Studiul de fază II a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat într-o cameră de expunere la alergen, cu doze de 2, 7 și 12 SQ-Bet (ITULAZAX) la 219 adulți cu rinoconjunctivită indusă de polen de mesteacăn. Grupul ITULAZAX la care s-a administrat doza de 12 SQ-Bet a inclus 54 de subiecți, iar grupul la care s-a administrat placebo a inclus 56 de subiecți. Subiecții au fost expuși la polenul de mesteacăn înainte de începerea tratamentului și după 8, 16 și 24 de săptămâni de tratament și la polenul de stejar înainte de începerea tratamentului și după 24 de săptămâni de tratament. Criteriul principal de evaluare a fost scorul mediu total al simptomelor la polenul de mesteacăn la momentul de evaluare din săptămâna 24. Scorul total al simptomelor a fost calculat ca suma scorului simptomelor nazale totale și scorului ocular total.

Tratamentul cu ITULAZAX a determinat o reducere a scorului total al simptomelor în timpul expunerii la polenul de mesteacăn, comparativ cu placebo, după 16 săptămâni de tratament, efect care a fost susținut până la sfârșitul studiului, după 24 de săptămâni de tratament (Tabelul 1). Tratamentul cu ITULAZAX a determinat, de asemenea, o reducere a scorului total al simptomelor în timpul expunerii la polenul de stejar după 24 de săptămâni de tratament (Tabelul 1). Rezultatele sugerează că eficacitatea clinică a ITULAZAX este similară în timpul expunerii la polenul de mesteacăn și de stejar.

Tabelul 1 - Analize legate de scorurile simptomelor în timpul sesiunilor de expunere la polenul de mesteacăn și stejar (TT-03)

Criterii principale de evaluare	N	Media ajustată	Diferența absolută (placebo – ITULAZAX) [Î 95 %]	% Comparativ placebo [Î 95 %]	Valoare P*
---------------------------------	---	----------------	--	-------------------------------	------------

STS mediu în timpul săptămânii 16 din sesiunea de expunere la polen de mesteacăn (FAS modificat)					
Placebo	56	7.89	---	---	
ITULAZAX	54	6.18	1.70 [0.22 ; 3.18]	22 [3.18 ; 37.28]	0.02
STS mediu în timpul săptămânii 24 din sesiunea de expunere la polen de mesteacăn (FAS modificat)					
Placebo	56	7.10	---	---	
ITULAZAX	54	5.29	1.81 [0.33 ; 3.28]	25 [5.32 ; 42.51]	0.02
Criterii secundare de evaluare predefinite	N	Media ajustată	Diferența absolută (placebo – ITULAZAX) [Î 95 %]	% Comparativ placebo [Î 95 %]	Valoarea P*
STS mediu în timpul săptămânii 24 din sesiunea de expunere la polen de stejar (FAS modificat)					
Placebo	56	7.47	---	---	
ITULAZAX	54	5.70	1.77 [0.18 ; 3.37]	24 [2.96 ; 41.31]	0.03

N = numărul de subiecți din setul de analiză, FAS modificat = toți subiecții cu observații, * valoarea p este pentru testul unei diferențe absolute de 0.

Variabila de răspuns în analiză a fost: rădăcina pătrată a STS mediu (rezultatele au fost transformate înapoi la scala inițială). Analiza a fost bazată pe un model LME cu tratament, vizită (8, 16 și 24 de săptămâni) și interacțiunea lor cu doi factori ca efecte de clasă fixă, media STS la momentul inițial ca variabilă de regresie fixă și cohorta de cameră și subiect ca variabile de clasă aleatoare .

STS = scorul total al simptomelor. Î = interval de încredere.

Faza III (TT-04)

Studiul de fază III a fost un studiu multinațional, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 634 de adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 65 de ani) cu rinită și/sau conjunctivită alergică indusă de polen de mesteacăn.

Subiecților li s-a administrat ITULAZAX (12 SQ-Bet) sau placebo timp de aproximativ 16 săptămâni, înainte de începerea sezonului de polen de copac și s-a continuat administrarea pe tot parcursul sezonului, cu o durată medie de tratament de 32 de săptămâni.

Criteriul principal de evaluare a fost scorul total combinat (STC) al simptomelor de rinoconjunctivită și utilizarea medicamentelor în timpul sezonului de polen de mesteacăn (SPM).

Criteriile secundare cheie predefinite au fost STC în timpul sezonului de polen de copac (SPC), care a fost definit de sezoanele combinate de polen de anin, de alun și de mesteacăn, și de media zilnică a scorului simptomelor de rinoconjunctivită (SSZ) în timpul SPM și SPC. Criteriile secundare predefinite au inclus scorul zilnic de utilizare de medicamente (SUM) în timpul SPM și SPC.

Tratamentul cu ITULAZAX a avut ca rezultat un efect semnificativ din punct de vedere statistic al tratamentului în timpul atât a SPM cât și a SPC. Subiecții care au urmat tratament cu ITULAZAX au înregistrat reduceri ale simptomelor și scorurilor de utilizare de medicamente, comparativ cu placebo, pentru o medie de 50 de zile (durata medie a SPC) (Tabelul 2).

Tabelul 2 Analize legate de scorul simptomelor și utilizării de medicamente în timpul sezoanelor de polen (TT-04)

Criteriu principal	N	Media ajustată	Diferența absolută (placebo – ITULAZAX) [Î 95 %]	% Comparativ placebo [Î 95 %]	Valoarea P*
--------------------	---	----------------	--	-------------------------------	-------------



Media STC în timpul SPM (FASBPS)					
Placebo	292	7.62	---	---	
ITULAZAX	283	4.61	3.02 [1.99 ; 4.05]	40 [28.24 ; 49.51]	<0.0001
Criterii secundare cheie predefinite	N	Media ajustată	Diferența absolută (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% Comparativ placebo [95% CL]	Valoarea p*
Media STC în timpul SPC (FASBPS)					
Placebo	292	6.22	---	---	
ITULAZAX	283	3.95	2.27 [1.44 ; 3.11]	37 [24.99 ; 46.62]	<0.0001
Media SSZ în timpul SPM (FASBPS)					
Placebo	292	3.60	---	---	
ITULAZAX	283	2.28	1.32 [0.84 ; 1.81]	37 [25.29 ; 46.70]	<0.0001
Media SSZ în timpul SPC (FASBPS)					
Placebo	292	3.02	---	---	
ITULAZAX	283	2.03	0.99 [0.60 ; 1.38]	33 [21.45 ; 42.56]	<0.0001
Criterii secundare predefinite	N	Media ajustată	Diferența absolută (placebo – ITULAZAX) [ÎÎ 95 %]	% Comparativ placebo [ÎÎ 95 %]	Valoarea p*
Media SSZ în timpul SPM (FASBPS)					
Placebo	292	3.21	---	---	
ITULAZAX	283	1.63	1.58 [0.94 ; 2.22]	49 [33.38 ; 62.41]	<0.0001
Media SSZ în timpul SPC (FASBPS)					
Placebo	292	2.58	---	---	
ITULAZAX	283	1.37	1.20 [0.69 ; 1.72]	47 [30.47 ; 60.29]	<0.0001
Media STC în timpul sezonului de polen de alun/alun (FASBPS)					
Placebo	286	4.07	---	---	
ITULAZAX	278	2.87	1.21 [0.46 ; 1.96]	30 [12.61 ; 43.80]	0.0015

N = numărul subiecților cu observații, ÎÎ = interval de încredere, STC = scorul total combinat, SPM = sezonul de polen de mesteacăn, SPC = sezonul de polen de copac, FASBPS = SZM = scorul utilizării zilnice de medicamente, * valoarea p este pentru testul unei diferențe absolute de 0.

SSZ a fost suma a 4 episoade de simptomatologie de rinită și 2 episoade de simptomatologie de conjunctivită (interval 0-18).

SZM a fost suma medicamentelor pentru urgență furnizate de sponsor (intervalul 0-20).

SPC: Definit ca zile incluse în oricare din sezoanele de polen de alun, alun și mesteacăn.

SPM: Data de începere a fost definită ca prima zi din 3 zile consecutive cu cantitate de polen de mesteacăn ≥ 30 boabe/m³, iar data stopului a fost definită ca ultima zi a ultimei apariții de 3 zile consecutive cu cantitate de polen de mesteacăn ≥ 30 boabe/m³.

Perioadele de arțar și de alun: data de începere a fost definită ca prima zi din 3 zile consecutive cu o cantitate de polen ≥ 10 boabe/m³, iar data stopului a fost definită ca ultima zi la ultimei apariții de 3 zile consecutive cu o cantitate de polen ≥ 10 boabe/m³.

Criteriile secundare suplimentare au susținut efectul global al tratamentului cu ITULAZAX. Subiecții tratați cu ITULAZAX au raportat mai multe zile cu simptome minime de rinoconjunctivită alergică (zile ușoare), comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo și cu mai puține zile cu simptome



severe de rinoconjunctivă în timpul SPM (Tabelul 3). Calitatea vieții la pacienții cu rinită, măsurată prin RQLQ(S) a fost, de asemenea, îmbunătățită pentru subiecții din grupul de tratament cu ITULAZAX, comparativ cu placebo, în timpul SPM (Tabelul 4). Rezultate similare s-au obținut pentru zilele ușoare/severe și RQLQ în timpul SPC. Rezultatele au arătat o îmbunătățire generală a stării de bine pentru subiecții tratați cu ITULAZAX.

Tabelul 3 Analiza proporției estimate de zile ușoare și severe în timpul SPM (FASBPS) (TT-04)

Criterii secundare predefinite	N	Estimare	Î 95%	Valoare P
Proporția estimată de zile ușoare în timpul SPM (%)				
Placebo	292	42.65		
ITULAZAX	283	58.80		
	OR	1.92	[1.79 ; 2.06]	<0.0001
Proporția estimată de zile severe în timpul SPM (%)				
Placebo	292	22.62		
ITULAZAX	283	12.12		
	OR	0.47	[0.43 ; 0.52]	<0.0001

SPM = sezonul de polen de mesteacăn, FASBPS = subiecți în set complet de analiză cu observații în timpul SPM, N = număr de subiecți cu observații, Î = interval de încredere, OR = odds ratio (raportul cotelor).

OR: calculat ca placebo/substanță activă.

Zi ușoară: zi fără administrare de antihistaminice sau picături de ochi cu olopatadină și fără scoruri ale simptomelor individuale mai mari de 1 (ușoară).

Zi severă: zi cu SSZ≥6 și cel puțin 2 simptome moderate sau 1 sever.

Tabelul 4 Analiza RQLQ sezoniere globale în timpul SPM (FASBPS) (TT-04)

Criterii secundare predefinite	N	Media ajustată	Reducere absolută (ITULAZAX - placebo) [Î 95 %]	Valoare P
RQLQ sezoniere globale în timpul BPS				
Placebo	292	1.45		
ITULAZAX	283	0.99	-0.45 [-0.63 ; -0.28]	<0.0001

RQLQ = calitatea vieții în rinoconjunctivă, SPM = sezonul de polen de mesteacăn, FASBPS = subiecți în analiză completă setată cu observații în timpul SPM, N = număr de subiecți cu observații, Î = interval de încredere.

Copii și adolescenți

Eficacitatea ITULAZAX la adolescenți cu rinită și/sau conjunctivă alergică indusă de polen de mesteacăn a fost, de asemenea, investigată în studiul TT-04 (n = 25 ITULAZAX, n = 32 placebo). Tratamentul cu ITULAZAX a determinat o reducere relativă de 31% (reducere absolută 1,94) în STC, comparativ cu placebo, în timpul sezonului de polen de mesteacăn pentru subgrupul de adolescenți, dar datele sunt limitate. Siguranța tratamentului cu ITULAZAX la adolescenți cu rinită și/sau alergică conjunctivă indusă de polen de mesteacăn a fost investigată în studiul TT-02 (faza II) și în studiul TT-04. O comparație descriptivă a datelor de siguranță colectate a indicat faptul că tolerabilitatea pentru ITULAZAX este similară la adulți și adolescenți, dar datele privind adolescenții sunt limitate.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatele studiilor cu ITULAZAX la copii cu vârsta sub 5 ani în rinita/rinoconjunctivă alergică indusă de polen de mesteacăn (tratamentul rinitei /rinoconjunctivitei alergice).



Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de a depune rezultatele studiilor cu ITULAZAX la copiii cu vârsta de 5 ani sau peste în rinita/rinoconjunctivita alergică indusă de polen de mesteacăn (tratamentul rinitei /rinoconjunctivitei alergice) (vezi pct. 4.2 pentru informații cu privire la utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii clinice care să investigheze profilul farmacocinetic și metabolizarea ITULAZAX. Efectul imunoterapiei pentru alergii este mediat prin mecanisme imunologice și există informații limitate privind proprietățile farmacocinetice.

Moleculele active ale unui extract de alergen sunt compuse în principal din proteine. Pentru medicamentele utilizate în cadrul imunoterapiei pentru alergii administrate sublingual, studiile au arătat că nu are loc o absorbție pasivă a alergenului prin mucoasa orală. Dovezile arată că alergenul este preluat prin mucoasa orală de către celulele dendritice, în special celulele Langerhans. Alergenul care nu este absorbit în acest mod este de așteptat să fie hidrolizat la aminoacizi și polipeptide mici în lumenul tractului gastrointestinal. Nu există dovezi care să sugereze că alergenii prezenți în ITULAZAX sunt absorbiți în sistemul vascular după administrarea sublinguală în orice cantitate semnificativă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale privind toxicitatea generală, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șoareci nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gelatină (sursă din pește)
Manitol
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu. Fiecare blister conține 10 liofilizate sublinguale.
Mărimi de ambalaj: 30 și 90.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12455/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/ REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Septembrie 2019

10. DATA REVIZUII TEXTULUI

Septembrie 2023