

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

### 1. NÁZOV LIEKU

ITULAZAX

12 SQ-Bet sublingválny lyofilizát

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Štandardizovaný extrakt alergénov z peľu brezy bradavičnatej (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet\* v jednom sublingválnom lyofilizáte.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

\* [SQ-Bet je jednotka na vyjadrenie dávky lieku ITULAZAX. Skratka SQ označuje metódu štandardizácie biologického účinku, obsahu hlavného alergénu a komplexnosti alergénového extraktu. Bet je skratka výrazu „Betula“.]

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválny lyofilizát

Biely až takmer biely sublingválny lyofilizát s vyrazeným označením, sušený chladom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

ITULAZAX je indikovaný dospelým pacientom na liečbu stredne závažnej až závažnej alergickej rinitídy a/alebo konjunktivitídy vyvolanej peľom zo skupiny drevín homologických s brezou<sup>1</sup>. ITULAZAX je indikovaný pacientom s klinickou anamnézou príznakov pretrvávajúcich napriek užívaniu liekov na zmiernenie príznakov a pozitívnym testom citlivosti na zástupcu skupiny stromov homologických s brezou (kožný test vpichom a/alebo špecifický IgE).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých pacientov je jeden sublingválny lyofilizát (12 SQ-Bet) denne.

Odporúča sa začať liečbu liekom ITULAZAX pred peľovou sezónou a pokračovať počas sezóny stromového peľu. Klinický účinok počas sezóny peľu stromov (zo skupiny drevín homologických s brezou) sa preukázal v prípade, ak sa liečba začne aspoň 16 týždňov pred očakávaným začiatkom sezóny peľu stromov (zo skupiny drevín homologických s brezou) a pokračuje počas nej. Nie sú k dispozícii klinické údaje o začatí liečby počas peľovej sezóny.

---

<sup>1</sup> Skupina drevín homologických s brezou: (*Betula verrucosa* (breza), *Alnus glutinosa* (jelša), *Carpinus betulus* (hrab), *Corylus avellana* (lieska), *Quercus alba* (dub) a *Fagus sylvatica* (buk).

Medzinárodné liečebné usmernenia uvádzajú na dosiahnutie modifikácie ochorenia pri alergénovej imunoterapii obdobie liečby 3 rokov. Dlhodobá účinnosť zatiaľ nebola stanovená. Ak sa počas prvého roka liečby liekom ITULAZAX nepozoruje žiadne zlepšenie, nie je indikácia na pokračovanie liečby.

#### *Starší pacienti*

Klinické skúsenosti s pacientmi vo veku 65 rokov a vyššom sú obmedzené.

#### *Pediatrická populácia*

Klinické skúsenosti s liekom ITULAZAX u detí vo veku 12-17 rokov sú obmedzené. Bezpečnosť a účinnosť lieku ITULAZAX u detí vo veku <12 rokov nebola zatiaľ stanovená. ITULAZAX nie je preto určený na užívanie u pacientov vo veku nižšom ako 18 rokov. Aktuálne dostupné údaje u dospievajúcich sú uvedené v časti 5.1, ale nemožno urobiť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania a súčasné údaje zatiaľ nepodporujú jeho užívanie v tejto populácii.

#### Spôsob podávania

Liečbu liekom ITULAZAX majú začínať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou alergických ochorení. Prvý sublingválny lyofilizát sa má užiť pod dohľadom lekára a pacient sa má sledovať aspoň pol hodinu, aby sa tým poskytol priestor na diskusiu a prípadnú liečbu akýchkoľvek okamžitých nežiaducich účinkov.

ITULAZAX je sublingválny lyofilizát. Sublingválny lyofilizát sa má ihneď po otvorení blistra vybrať z blistrovej jednotky suchými prstami a položiť pod jazyk, kde sa rozpustí. Počas približne 1 minúty sa má zamedziť prehltaniu. Počas ďalších 5 minút sa nemá konzumovať žiadne jedlo ani nápoje.

Ak sa liečba liekom ITULAZAX preruší na obdobie maximálne 7 dní, s liečbou môže opätovne začať samotný pacient. Ak sa liečba preruší na obdobie dlhšie ako 7 dní, pred jej opätovným začatím sa odporúča kontaktovať lekára.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok (úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1).

Pacienti s  $FEV_1 < 70\%$  predpokladanej hodnoty (po adekvátnej farmakologickej liečbe) pri začatí liečby.

Pacienti, u ktorých sa za posledné 3 mesiace pred začatím liečby vyskytlo závažné zhoršenie astmy.

Pacienti s klinickou anamnézou nekontrolovanej astmy v období posledných 3 mesiacov pred začatím liečby.

Pacienti s aktívnymi systémovými autoimunitnými poruchami (nereagujúcimi na liečbu) a pacienti s poruchami imunitného systému, imunodeficienciami alebo imunosupresiou (pozri časť 4.4).

Pacienti s malígnou neopláziou v aktívnom štádiu ochorenia.

Pacienti s akútnym závažným zápalom alebo rankami v ústnej dutine (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Závažné systémové alergické reakcie

V prípade závažných systémových alergických reakcií, závažného zhoršenia astmy, závažného opuchu hltanu, ťažkostí pri prehltaní, ťažkostí pri dýchaní, zmien hlasu, hypotenzie alebo pocitu plnosti v hrdle sa má liečba prerušiť a okamžite kontaktovať lekára. Nástup systémových príznakov môže zahŕňať sčervenanie, svrbenie, pocit tepla, pocit celkovej nepohody a nepokoj/úzkosť.

Jednou z možností liečby závažných systémových alergických reakcií je podanie adrenalínu. U pacientov liečených tricyklickými antidepresívami, inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) a/alebo

inhibítormi katechol-O-metyltransferázy (COMT) môže dôjsť k zosilneniu účinkov adrenalínu s možnými smrteľnými následkami. U pacientov liečených betablokátormi môže dôjsť k zoslabeniu účinkov adrenalínu.

V prípade výskytu závažných systémových alergických reakcií môže existovať zvýšené riziko u pacientov s ochorením srdca. Klinické skúsenosti s liečbou liekom ITULAZAX u pacientov s ochorením srdca sú obmedzené, pričom u pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením treba predpisovať alergénovú imunoterapiu s opatrnosťou.

Začatie liečby liekom ITULAZAX u pacientov, ktorí mali v minulosti systémovú alergickú reakciu na subkutánnu alergénovú imunoterapiu peľom stromov, treba starostlivo uvážiť a treba mať k dispozícii opatrenia na liečbu prípadných reakcií. Uvedené poznatky vychádzajú z postmarketingových skúseností v prípade príbuznej sublingválnej tablety určenej na imunoterapiu peľmi tráv, ktoré poukazujú na to, že riziko závažných alergických reakcií môže byť zvýšené u pacientov, u ktorých sa v minulosti objavila systémová alergická reakcia na subkutánnu imunoterapiu peľmi tráv.

### Astma

Astma je známym rizikovým faktorom pre závažné systémové alergické reakcie.

Závažná exacerbácia astmy v posledných 12 mesiacoch je známym rizikovým faktorom exacerbácií v budúcnosti. V prípade liečby liekom ITULAZAX existujú pre tieto situácie iba obmedzené údaje. ITULAZAX sa neštudoval u pacientov so závažnou a/alebo nekontrolovanou astmou.

Astmatickí pacienti musia byť informovaní o potrebe okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci v prípade náhleho zhoršenia astmy.

U astmatických pacientov, ktorí majú akútnu infekciu dýchacích ciest, sa má liečba liekom ITULAZAX oddialiť dovtedy, kým sa infekcia nevylieči.

### Zápal v ústnej dutine

U pacientov so závažným zápalom v ústnej dutine (napríklad orálny lichen planus, vriedky alebo kandidóza v ústnej dutine), rankami v ústnej dutine alebo u pacientov po chirurgickom zákroku v ústnej dutine, vrátane extrakcie zuba, alebo po strate zuba, treba začatie liečby liekom ITULAZAX oddialiť a prebiehajúcu liečbu treba dočasne prerušiť, aby sa ústna dutina mohla zahojiť.

### Lokálne alergické reakcie

Pri liečbe liekom ITULAZAX je pacient vystavený pôsobeniu alergénu, ktorý vyvoláva príznaky alergie. Preto možno počas obdobia liečby očakávať výskyt lokálnych alergických reakcií. Tieto reakcie sú zvyčajne mierne alebo stredne závažné; môžu sa však objaviť závažnejšie reakcie. Počas prvých niekoľkých dní domácej liečby sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v prvý deň liečby. Ak sa u pacienta objavia významné lokálne nežiaduce účinky liečby, treba zvážiť farmakoterapiu alergických ochorení (napríklad antihistaminikami).

### Eozinofilná ezofagitída

U pacientov liečených liekom ITULAZAX boli hlásené prípady eozinofilnej ezofagitídy. V prípade pacientov so závažnými alebo pretrvávajúcimi gastroezofágovými príznakmi, akými sú napríklad dysfágia alebo dyspepsia, sa má užívanie lieku ITULAZAX prerušiť a sa musí vyhľadať lekárske vyšetrenie.

### Autoimunitné ochorenia v remisii

U pacientov s autoimunitným ochorením v remisii sú k dispozícii len obmedzené údaje o liečbe alergénovou imunoterapiou. Preto sa má ITULAZAX u týchto pacientov predpisovať s opatrnosťou.

### Súbežné očkovanie

Chýbajú klinické skúsenosti v súvislosti so súbežným očkovaním a liečbou liekom ITULAZAX. Očkovanie možno vykonať bez prerušenia liečby liekom ITULAZAX po lekárskom zhodnotení celkového stavu pacienta.

### Alergia na ryby

ITULAZAX môže obsahovať stopové množstvá bielkovín pochádzajúcich z rýb. Z dostupných údajov nevyplýva, že u pacientov s alergiou na ryby hrozí zvýšené riziko alergických reakcií.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí a neidentifikovali sa žiadne možné liekové interakcie z akéhokoľvek zdroja. Súbežná liečba symptomatickými liekmi proti alergii môže u pacienta zvýšiť mieru znášateľnosti voči imunoterapii. Pri vysadzovaní uvedených liekov treba zväžiť túto skutočnosť.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa klinických skúseností s používaním lieku ITULAZAX u tehotných žien. Štúdie vykonané na zvieratách nenaznačujú žiadne zvýšené riziko pre plod. Liečba liekom ITULAZAX sa nemá začínať počas tehotenstva. Ak k tehotenstvu dôjde počas liečby, v liečbe možno pokračovať po zhodnotení celkového stavu (vrátane funkcie pľúc) pacientky a reakcií na predchádzajúce podávanie lieku ITULAZAX. U pacientok s už existujúcou astmou sa počas tehotenstva odporúča prísne sledovanie.

### Dojčenie

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa používania lieku ITULAZAX počas dojčenia. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčené deti.

### Fertilita

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa plodnosti pri užívaní lieku ITULAZAX. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní vykonaných na predtým neliečených myšiach sa nepozorovali žiadne účinky na reprodukčné orgány oboch pohlaví.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Liečba liekom ITULAZAX nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

Pacienti užívajúci ITULAZAX majú v prvých dňoch liečby očakávať najmä výskyt miernych až stredne závažných lokálnych alergických reakcií, ktoré vymiznú v priebehu niekoľkých mesiacov (v mnohých prípadoch už počas jedného či dvoch týždňov). Vo väčšine prípadov výskytu nežiaducich účinkov treba každý deň, kedy sa takýto účinok vyskytne, očakávať nastúpenie reakcie do 10 minút od požitia lieku ITULAZAX, ktorá ustúpi v priebehu jednej hodiny. Môžu sa objaviť aj závažnejšie lokálne alergické reakcie (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie spájané s liekom ITULAZAX, ktoré sa získali placebom kontrolovanými klinickými štúdiami vykonanými prevažne u dospelých a po uvedení na trh.

Nežiaduce reakcie sú rozdelené do skupín na základe frekvencie ich výskytu: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca lieková reakcia</b>
Infekcie a nákazy	<i>Časté</i>	rinitída
Poruchy imunitného systému	<i>Časté</i>	orálny alergický syndróm
	<i>Neznáme</i>	anafylaktická reakcia

Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	dysgeúzia
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Veľmi časté</i>	svrbenie ucha
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Príznaky alergickej konjunktivitídy*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Veľmi časté</i>	podráždenie hrdla
	<i>Časté</i>	kašeľ, sucho v hrdle, dysfónia, dyspnoe, bolesť v orofarynxu, faryngálny edém, faryngálna parestézia
	<i>Menej časté</i>	opuch hrtanu, stiahnutie hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Veľmi časté</i>	opuch úst, svrbenie úst, orálna parestézia, svrbenie jazyka
	<i>Časté</i>	bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, dysfágia, gastroezofágová refluxná choroba, glosodýnia, orálna hypestézia, opuch pier, svrbenie pier, nauzea, nepríjemný pocit v ústach, pľuzgiere na sliznici úst, stomatitída, opuch jazyka
	<i>Menej časté</i>	glositída, pľuzgiere na perách, vriedky v ústach, podráždenie pažeráka
	<i>Neznáme</i>	eozinofilná ezofagitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Časté</i>	žihľavka
	<i>Menej časté</i>	angioedém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté</i>	nepríjemný pocit v hrudníku, pocit cudzieho telesa

\* Príznaky alergickej konjunktivitídy typicky zahŕňajú hyperémiu spojovky, podráždenie očí, edém/opuch oka, edém očných viečok, svrbenie oka, zvýšené slzenie a očné hyperémiu

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Alergénová imunoterapia liekom ITULAZAX predstavuje opakované podávanie prírodného alergénu, na ktorý je pacient alergický. Pri začatí liečby treba pacientov informovať o nežiaducich účinkoch, ktoré sa u nich pravdepodobne vyskytnú a o tom, ako ich zvládať za účelom zosúladenia očakávaní pacienta na samotnú liečbu a optimalizácie dodržiavania liečebného plánu zo strany pacienta.

V horných dýchacích cestách alebo gastrointestinálnej sústave dochádza k lokálnym alergickým reakciám. U 39 % pacientov bolo hlásené svrbenie úst, u 29 % pacientov podráždenie hrdla a u 13 % pacientov svrbenie jazyka.

Známym rizikom u pacientov liečených alergénovou imunoterapiou sú systémové alergické reakcie, vrátane anafylaktických reakcií. Považujú sa za skupinový účinok všetkých liekov danej triedy.

Po požití určitých druhov surovej zeleniny, ovocia alebo orechov sa môžu vyskytnúť príznaky orálneho alergického syndrómu. Pri liečbe liekom ITULAZAX môže dôjsť k zhoršeniu príznakov existujúceho orálneho alergického syndrómu, a tiež bolo hlásených niekoľko nových udalostí orálneho alergického syndrómu. Tieto príznaky sa zvyčajne vyskytujú pri začatí liečby ale pri pokračovaní liečby môžu vymiznúť.

#### Pediatrická populácia

ITULAZAX nie je určený na používanie u pacientov vo veku nižšom ako 18 rokov. Klinické skúsenosti s liekom ITULAZAX u detí vo veku 12-17 rokov sú obmedzené. Bezpečnosť a účinnosť lieku ITULAZAX u detí vo veku < 12 rokov nebola zatiaľ stanovená. Hlásené nežiaduce účinky u 35 dospievajúcich, ktorí boli v klinických štúdiách vystavení pôsobeniu lieku ITULAZAX, sa svojou frekvenciou výskytu, druhom a závažnosťou podobali nežiaducim účinkom pozorovaným u dospelých.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

V štúdií v I. fáze skúšania boli dospelí jedinci s alergickou rinitídou a/alebo konjunktivitídou vyvolanou peľom brezy vystavení dávkam do 24 SQ-Bet. Pre dospelievajúcich nie sú k dispozícii žiadne dáta ohľadom expozície nad odporúčanú dennú dávku 12 SQ-Bet.

Ak sa užívajú dávky vyššie ako je odporúčaná denná dávka, môže sa zvýšiť riziko nežiaducich účinkov, vrátane rizika závažných systémových alergických reakcií alebo lokálnych alergických reakcií. V prípade výskytu závažných systémových alergických reakcií, závažného zhoršenia astmy, závažného opuchu hltanu, ťažkostí pri prehĺtaní, ťažkostí pri dýchaní, zmien hlasu, hypotenzie alebo pocitu plnosti v hrdle je potrebné okamžité posúdenie zo strany lekára. Tieto reakcie treba liečiť príslušnými symptomatickými liekmi.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Extrakty alergénov, stromové peľe  
ATC kód: V01AA05

#### Mechanizmus účinku

ITULAZAX je extrakt alergénov na imunoterapiu alergickej rinitídy a/alebo konjunktivitídy vyvolanej peľom stromov (zo skupiny drevín homologických s brezou). Alergénová imunoterapia liekmi obsahujúcimi alergény predstavuje opakované podávanie alergénov jedincom s alergiou s cieľom modifikovať imunologickú odpoveď na alergén.

Na imunitnom systéme sa prejavujú farmakodynamické účinky alergénovej imunoterapie, ale presný mechanizmus účinku, ktorý predstavuje základ klinickej účinnosti, nie je úplne známy. Niekoľko štúdií však ukázalo, že imunologickú odpoveď na alergénovú imunoterapiu charakterizuje indukcia tvorby alergénovo špecifického IgG<sub>4</sub>. Alergénovo špecifický IgG<sub>4</sub> súperí s IgE o väzbu na alergény, čím znižuje aktiváciu imunitných buniek. U jedincov liečených liekom ITULAZAX bolo potvrdené zníženie väzby IgE na alergén brezy a toto zníženie väzby sprevádzalo vyvolanie liečbou spôsobenej systémovej odpovede IgG<sub>4</sub> špecifickej pre brezu. Pred začatím liečby sa pozorovala rozsiahla skrížená reaktivita IgE voči stromom homologickým s brezou, čo naznačuje alergénovú senzibilizáciu na stromy v tejto skupine, pričom po liečbe liekom ITULAZAX sa pozorovala porovnateľná úroveň skřízenej reaktivity IgG<sub>4</sub> voči stromom homologickým s brezou. Rast hladiny IgG<sub>4</sub> sa pozoruje približne po 1 mesiaci liečby a udržiava sa počas celej doby liečby.

Liečba liekom ITULAZAX tiež spôsobuje zvýšenie hladiny IgG<sub>4</sub> špecifického pre jablko (Mal d 1) v sére.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku ITULAZAX pri liečbe jedincov s alergickou rinitídou a/alebo konjunktivitídou vyvolanou peľom brezy, ktorí majú alebo nemajú astmu (kontrolovanú/čiastočne kontrolovanú), sa preukázala v 2 dvojito zaslepených randomizovaných klinických štúdiách kontrolovaných placebom (jedna fáza skúšania II a jedna fáza skúšania III). Celkovo jedinci s alergiou na peľ brezy ITULAZAX dobre tolerovali bez toho, aby sa zistili väčšie problémy týkajúce sa bezpečnosti. ITULAZAX spôsobuje zlepšenie kontroly ochorenia a zvýšenie kvality života, čo sa odráža v zmiernení príznakov a znížení potreby farmakoterapie alergických ochorení/liekov na zmiernenie príznakov. Nižšie sú uvedené výsledky týkajúce sa účinnosti z dvoch štúdií.

**II. fáza skúšania (TT-03)**

Štúdia fázy II bola randomizovaná, dvojito zaslepená kontrolovaná placebom vykonaná v expozičnej alergénovej komore s dávkami 2, 7 a 12 SQ-Bet (ITULAZAX) u 219 dospelých s rinokonjunktivitídou vyvolanou peľom brezy. Skupina, ktorej sa podával ITULAZAX v dávke 12 SQ-Bet, pozostávala z 54 subjektov a skupina, ktorej sa podávalo placebo, z 56 subjektov. Jedinci boli pred začatím liečby a po uplynutí 8, 16 a 24 týždňov liečby vystavení peľu brezy a pred začatím liečby a po uplynutí 24 týždňov liečby peľu dubu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo priemerné celkové skóre príznakov počas vystavenia pôsobeniu alergénu z brezy v 24. týždni. Celkové skóre príznakov sa vypočítalo ako súčet celkového skóre nosových príznakov a celkového skóre očných príznakov.

Liečbou liekom ITULAZAX sa vyvolalo zníženie celkového skóre príznakov počas vystavenia peľu brezy v porovnaní s placebom po uplynutí 16 týždňov liečby a tento stav sa udržal až do konca skúšania po uplynutí 24 týždňov liečby (tabuľka č. 1). Liečba liekom ITULAZAX tiež spôsobila zníženie celkového skóre príznakov počas vystavenia peľu dubu po uplynutí 24 týždňov liečby (tabuľka č. 1). Výsledky naznačujú, že klinická účinnosť lieku ITULAZAX je počas vystavenia peľu brezy a peľu dubu podobná.

**Tabuľka č. 1 Analýzy týkajúce sa skóre príznakov počas vystavenia pôsobeniu peľu brezy a dubu (TT-03)**

Primárne cieľové ukazovatele	N	Upravený priemer	Absolútny rozdiel (placebo - ITULAZAX) [95 % IS]	% relatívne k placebu [95 % IS]	p-hodnota*
<b>Priemerné skóre TSS počas podávania peľu brezy v 16. týždni (modifikovaný FAS)</b>					
Placebo	56	7,89	---	---	
ITULAZAX	54	6,18	1,70 [0,22 ; 3,18]	22 [3,18 ; 37,28]	0,02
<b>Priemerné skóre TSS počas podávania peľu brezy v 24. týždni (modifikovaný FAS)</b>					
Placebo	56	7,10	---	---	
ITULAZAX	54	5,29	1,81 [0,33 ; 3,28]	25 [5,32 ; 42,51]	0,02
Vopred stanovený sekundárne cieľový ukazovateľ	N	Upravený priemer	Absolútny rozdiel (placebo – ITULAZAX) [95 % IS]	% relatívne k placebu [95 % IS]	p-hodnota*
<b>Priemerné skóre TSS počas podávania peľu dubu brezy v 24. týždni (modifikovaný FAS)</b>					
Placebo	56	7,47	---	---	
ITULAZAX	54	5,70	1,77 [ 0,18 ; 3,37]	24 [2,96 ; 41,31]	0,03

N = počet subjektov v analyzovanom súbore, modifikovaný FAS = všetky subjekty s pozorovaním, \*p-hodnota je pre test absolútneho rozdielu 0.

Závislou premennou v analýze bola druhá odmocnina priemerného skóre TSS (výsledky sa spätne transformovali na pôvodnú škálu). Analýza vychádzala z modelu LME s liečbou, návštevou lekára (v 8., 16. a 24. týždni) a ich dvojfaktorovou interakciou ako fixnými skupinovými účinkami, priemerným bazálnym skóre TSS ako fixnou regresnou premennou a kohortou a subjektom ako náhodnými skupinovými premennými.

TSS = celkové skóre príznakov. IS = interval spoľahlivosti.

**III. fáza skúšania (TT-04)**

Štúdia fázy III bola randomizovaná, dvojito zaslepená medzinárodná štúdia kontrolovaná placebom vykonaná u 634 dospelých a dospelievajúcich (vo vekovom rozmedzí 12 – 65 rokov) s alergickou

rinitídou a/alebo konjunktivitídou vyvolanou peľom brezy. Subjektom sa po dobu približne 16 týždňov pred začiatkom sezóny peľu stromov podával ITULAZAX (12 SQ-Bet) alebo placebo, pričom toto podávanie pokračovalo počas celej sezóny; priemerná dĺžka trvania liečby bola 32 týždňov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo priemerné celkové kombinované skóre (TCS) príznakov rinokonjunktivitídy a užívania liekov počas sezóny brezového peľu (SBP).

Vopred stanovenými hlavnými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli TCS počas sezóny peľu stromov (SPS) definovanej spojenou sezónou peľu jelše, liesky a brezy a priemerné denné skóre príznakov (DSP) rinokonjunktivitídy počas SBP a SPS. Vopred stanovené sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali denné skóre medikácie (DSM) počas SBP a SPS.

Liečba liekom ITULAZAX mala štatisticky významný liečebný účinok tak počas SBP ako aj počas SPS. Jedinci, ktorým sa podával ITULAZAX, vykazovali v priemere po dobu 50 dní (priemerná dĺžka trvania SPS) pokles skóre príznakov a medikácie v porovnaní so skupinou, ktorej sa podávalo placebo (tabuľka č. 2).

**Tabuľka č. 2 Analýzy ohľadom skóre príznakov a medikácie počas peľových sezón (TT-04)**

Hlavný cieľový ukazovateľ	N	Upravený priemer	Absolútny rozdiel (placebo – ITULAZAX) [95 % IS]	% relatívne k placebo [95 % IS]	p-hodnota*
<b>Priemerné skóre TCS počas SBP (FAS SBP)</b>					
Placebo	292	7,62	---	---	
ITULAZAX	283	4,61	3,02 [1,99 ; 4,05]	40 [28,24 ; 49,51]	<0,0001
Vopred stanovené kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele	N	Upravený priemer	Absolútny rozdiel (placebo – ITULAZAX) [95 % IS]	% relatívne k placebo [95 % IS]	p-hodnota*
<b>Priemerné skóre TCS počas SPS (FAS SBP)</b>					
Placebo	292	6,22	---	---	
ITULAZAX	283	3,95	2,27 [1,44 ; 3,11]	37 [24,99 ; 46,62]	<0,0001
<b>Priemerné skóre DSS počas SBP (FAS SBP)</b>					
Placebo	292	3,60	---	---	
ITULAZAX	283	2,28	1,32 [0,84 ; 1,81]	37 [25,29 ; 46,70]	<0,0001
<b>Priemerné skóre DSS počas SPS (FAS SBP)</b>					
Placebo	292	3,02	---	---	
ITULAZAX	283	2,03	0,99 [0,60 ; 1,38]	33 [21,45 ; 42,56]	<0,0001
Vopred stanovené sekundárne cieľové ukazovatele	N	Upravený priemer	Absolútny rozdiel (placebo – ITULAZAX) [95 % IS]	% relatívne k placebo [95 % IS]	p-hodnota*
<b>Priemerné skóre DMS počas SBP (FAS SBP)</b>					
Placebo	292	3,21	---	---	
ITULAZAX	283	1,63	1,58 [0,94 ; 2,22]	49 [33,38 ; 62,41]	<0,0001



<b>Priemerné skóre DMS počas SPS (FAS SBP)</b>					
Placebo	292	2,58	---	---	
ITULAZAX	283	1,37	1,20 [0,69 ; 1,72]	47 [30,47 ; 60,29]	<0,0001
<b>Priemerné skóre TCS počas spojenej SPJL (FAS SBP)</b>					
Placebo	286	4,07	---	---	
ITULAZAX	278	2,87	1,21 [0,46 ; 1,96]	30 [12,61 ; 43,80]	0,0015

N = počet jedincov s pozorovaním, IS = interval spoľahlivosti, TCS = celkové kombinované skóre, SBP = sezóna brezového peľu, SPS = sezóna peľu stromov, FAS SBP= subjekty v celom analyzovanom súbore s pozorovaním počas SBP, DSS = denné skóre príznakov, DMS = denné skóre medikácie, SPJL = spojená sezóna peľu jelše a liesky, \*p hodnota je pre test absolútneho rozdielu 0.

Skóre DSS predstavovalo súčet skóre 4 príznakov pre rinitídu a 2 príznakov pre konjunktivitídu (interval 0-18).

Skóre DMS predstavovalo súčet skóre záchranej liečby liekmi, ktoré poskytol gestor (interval 0-20).

SPS: je definovaná ako dni patriace do niektorej zo sezón peľu liesky, jelše a brezy.

SBP: začiatkový deň bol definovaný ako prvý deň z troch po sebe idúcich dní, kedy množstvo brezového peľu v ovzduší  $\geq 30$  peľových zrn/m<sup>3</sup> a konečný deň bol definovaný ako posledný deň z troch posledných po sebe idúcich dní, kedy množstvo brezového peľu v ovzduší  $\geq 30$  peľových zrn/m<sup>3</sup>.

Sezóny peľu jelše a liesky: začiatkový deň bol definovaný ako prvý deň z troch po sebe idúcich dní, kedy množstvo peľu v ovzduší  $\geq 10$  peľových zrn/m<sup>3</sup> a konečný deň bol definovaný ako posledný deň z troch posledných po sebe idúcich dní, kedy množstvo peľu v ovzduší  $\geq 10$  peľových zrn/m<sup>3</sup>.

Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele podporili celkový liečebný účinok lieku ITULAZAX.

Subjekty, ktorým sa podával ITULAZAX, vykazovali viac dní s minimálnymi príznakmi alergickej rinokonjunktivitídy v porovnaní so subjektami, ktorým sa podávalo placebo (mierne dni) a menej dní so závažnými príznakmi rinokonjunktivitídy počas SBP (tabuľka č. 3). U subjektov v skupine, v ktorej sa podával ITULAZAX, sa v porovnaní so skupinou, ktorej sa podávalo placebo, taktiež zlepšila kvalita života s rinitídou vyjadrená pomocou hodnoty RQLQ(S) (tabuľka č. 4). Podobné výsledky boli získané pre mierne/tážké dni a RQLQ (S) počas SPS. Výsledky ukazujú celkové zlepšenie stavu u jedincov liečených liekom ITULAZAX.

**Tabuľka č. 3 Analýzy odhadovaného podielu miernych a závažných dní počas SBP (FAS SBP) (TT-04)**

<b>Vopred stanovené sekundárne cieľové ukazovatele</b>	<b>N</b>	<b>Odhad</b>	<b>95 % IS</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Odhadovaný podiel miernych dní počas SBP (%)</b>				
Placebo	292	42,65		
ITULAZAX	283	58,80		
	PP	1,92	[1,79 ; 2,06]	<0,0001
<b>Odhadovaný podiel závažných dní počas SBP (%)</b>				
Placebo	292	22,62		
ITULAZAX	283	12,12		
	PP	0,47	[0,43 ; 0,52]	<0,0001

SBP = sezóna brezového peľu, , FAS SBP = subjekty v celom analyzovanom súbore s pozorovaním počas SBP, N = počet subjektov s pozorovaním, IS = interval spoľahlivosti, PP = pomer pravdepodobností.

PP: počítané ako pomer placebo/aktívna skupina.

Mierny deň: deň bez použitia antihistaminík alebo očných kvapiek s obsahom olopatadínu, kedy žiadne individuálne skóre príznakov nie je vyššie ako 1 (mierne).

Závažný deň: deň, kedy je skóre DSS  $\geq 6$  a výskyt najmenej dvoch stredne závažných príznakov a jedného závažného príznaku.

**Tabuľka č. 4 Analýza hodnoty celkovej sezónnej RQLQ počas SBP (FAS SBP) (TT-04)**

Vopred stanovené sekundárne cieľové ukazovatele	N	Upravený priemer	Absolútne zníženie (ITULAZAX - placebo) [95 % IS]	p-hodnota
<b>Hodnota celkovej sezónnej RQLQ počas SBP</b>				
Placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63 ; -0,28]	<0,0001

RQLQ = kvalita života s rinokonjunktivitídou, SBP = sezóna brezového peľu, , FAS SBP = subjekty v celom analyzovanom súbore s pozorovaním počas SBP, N = počet jedincov s pozorovaním , IS = interval spoľahlivosti.

#### Pediatrická populácia

V štúdií TT-04 (n=25 pre ITULAZAX, n=32 pre placebo) sa tiež skúmala účinnosť lieku ITULAZAX u dospievajúcich s alergickou rinitídou a/alebo konjunktivitídou vyvolanou peľom brezy. Dáta sú obmedzené, ale liečba liekom ITULAZAX spôsobila v podskupine dospievajúcich relatívne zníženie (absolútne zníženie 1,94) skóre TCS o 31% v porovnaní s placebom počas SBP. V štúdií TT-02 (II. fáza skúšania) a štúdií TT-04 sa skúmala bezpečnosť lieku ITULAZAX u dospievajúcich s alergickou rinitídou a/alebo konjunktivitídou vyvolanou peľom brezy. Dáta u dospievajúcich sú obmedzené, ale opisné porovnanie súhrnných bezpečnostných dát ukázalo, že tolerabilita liečby liekom ITULAZAX je u dospievajúcich podobná ako u dospelých.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ITULAZAX u detí mladších ako 5 rokov s alergickou rinitídou/rinokonjunktivitídou vyvolanou peľom brezy (liečba alergickej rinitídy/rinokonjunktivitídy).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ITULAZAX u detí vo veku 5 rokov alebo starších s alergickou rinitídou/rinokonjunktivitídou vyvolanou peľom brezy (liečba alergickej rinitídy/rinokonjunktivitídy) (informácie o používaní v pediatrii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Nevykonali sa žiadne klinické štúdie skúmajúce farmakokinetický profil a metabolizmus lieku ITULAZAX. Účinok alergénovej imunoterapie je sprostredkovaný imunologickými mechanizmami a k dispozícii sú iba obmedzené informácie o farmakokinetických vlastnostiach.

Aktívne molekuly extraktu alergénov tvoria hlavne proteíny. Štúdie liekov určených na sublingválne podávanú alergenovú imunoterapiu preukázali, že nedochádza k pasívnej absorpcii alergénu cez sliznicu úst. Dôkazy naznačujú, že alergény aktívne zachytávajú dendritické bunky sliznice úst, najmä Langerhansove bunky. Pri alergéne, ktorý sa nevstrebe týmto spôsobom, sa predpokladá, že sa v lúmene gastrointestinálneho traktu hydrolyzuje na aminokyseliny a krátke polypeptidy. Neexistujú žiadne dôkazy, ktoré naznačujú, že alergény nachádzajúce sa v lieku ITULAZAX sa po sublingválnom podávaní vo výraznejšej miere absorbujú do vaskulárneho systému.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Obvyklými štúdiami všeobecnej toxikológie, genotoxicity a reprodukčnej toxicity na myšiach sa nepreukázalo žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Želatína (rybieho pôvodu)

Manitol

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/Al blistre vo vonkajšom obale. Každý blister obsahuje 10 sublingválnych lyofilizátov.

Veľkosť balenia: 30 a 90.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ALK-Abelló A/S

Bøge Allé 6-8

2970 Hørsholm

Dánsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

59/0340/19-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12.novembra 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023