

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ITULAZAX 12 SQ-Bet sublingvální lyofilizát

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Standardizovaný alergenový extrakt z pylu břízy bradavičnaté (*Betula verrucosa*), 12 SQ-Bet\* na sublingvální lyofilizát.

Obsah individuálního alergenu Bet v 1 je stanoven v průměru podle Ph. Eur. jako 194 mikrogramů v jednom sublingválním lyofilizátu. Klinická účinnost a klinická bezpečnost přípravků pro alergenovou imunoterapii (AIT) také závisí na dalších faktorech, např. výrobním postupu, formulaci, složení přípravku a způsobu podání.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

\*[SQ-Bet je jednotka dávky pro ITULAZAX. SQ je metoda standardizace biologické účinnosti, obsahu hlavního alergenu a komplexity alergenového extraktu. Bet je zkratka pro *Betula*.]

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální lyofilizát

Bílý až téměř bílý sublingvální lyofilizát s vyraženým označením, sušený mrazem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ITULAZAX je indikován k léčbě dospělých a dětí (od 5 let) se středně závažnou až závažnou alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem ze skupiny alergenů homologních s břízou<sup>1</sup>. ITULAZAX je indikován u pacientů s klinickou anamnézou příznaků přetrvávajících i přes léčbu přípravky ulevujícími od příznaků a s pozitivním testem citlivosti na zástupce skupiny dřevin homologních s břízou (kožní prick test a/nebo specifické IgE).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená denní dávka pro dospělé a děti (od 5 let) je jeden sublingvální lyofilizát 1x denně (12 SQ-Bet).

Doporučuje se zahájit léčbu přípravkem ITULAZAX mimo pylovou sezónu a pokračovat v průběhu pylové sezóny stromů. Klinický účinek během období pylů stromů (homologních s břízou) byl prokázán u léčby započaté nejméně 16 týdnů před očekávaným startem sezóny pylu stromů (homologních s břízou) a pokračující celou pylovou sezónu. Nejsou k dispozici klinické údaje pro léčbu zahájenou během sezóny.

<sup>1</sup> Skupina dřevin homologních s břízou: *Betula verrucosa* (bříza), *Alnus glutinosa* (olše), *Carpinus betulus*

(habr), *Corylus avellana* (líška), *Quercus alba* (dub) a *Fagus sylvatica* (buk).

Mezinárodní doporučené postupy uvádí délku léčby alergenovou imunoterapií 3 roky k dosažení modifikace onemocnění. Dlouhodobá účinnost nebyla dosud stanovena. Pokud nedojde během prvního roku léčby přípravkem ITULAZAX ke zlepšení, pokračování léčby není dále indikováno.

#### *Starší pacienti*

Klinická zkušenost u pacientů starších 65 let je omezená.

#### *Pediatrická populace*

U dětí (5–17 let) je dávkování stejné jako u dospělých. Klinická zkušenost s léčbou alergické rinitidy a/nebo konjunktivitidy přípravkem ITULAZAX u dětí mladších 5 let nebyla stanovena. Přípravek ITULAZAX není určen k léčbě alergické rinitidy a/nebo konjunktivitidy u dětí mladších 5 let.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

#### Způsob podání

Léčba přípravkem ITULAZAX má být zahájena lékaři, kteří mají zkušenost s terapií alergických onemocnění. Doporučuje se podat první dávku sublingválního lyofilizátu pod dohledem lékaře a monitorovat pacienta po dobu minimálně půl hodiny, aby bylo možné konzultovat a případně léčit jakékoli bezprostřední nežádoucí účinky.

ITULAZAX je sublingvální lyofilizát. Sublingvální lyofilizát se má vyjmout z blistru suchými prsty ihned po otevření blistru a vložit pod jazyk, kde se rozpustí. Asi minutu se nemá polykat. Během následných pěti minut se nemá nic jíst ani pít.

Pokud je léčba přípravkem ITULAZAX přerušena po dobu kratší než 7 dní, může pacient znovu v léčbě pokračovat. Pokud je léčba přípravkem ITULAZAX přerušena po dobu delší než 7 dní, doporučuje se před opětovným zahájením léčby kontaktovat lékaře.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s  $FEV_1 < 70$  % predikované hodnoty (po odpovídající farmakologické léčbě) na počátku léčby.

Pacienti se závažnou exacerbací astmatu v posledních 3 měsících před zahájení léčby.

Pacienti s anamnézou nekontrolovaného astmatu v posledních 3 měsících před zahájení léčby.

Pacienti s aktivním systémovým autoimunitním onemocněním (neodpovídajícím na léčbu) a pacienti s imunodefekty, imunodeficiencí nebo imunosupresí (viz bod 4.4).

Pacienti s maligním neoplastickým onemocněním v aktivním stadiu onemocnění.

Pacienti s těžkým akutním zánětem nebo poraněním v dutině ústní (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Závažné systémové alergické reakce

Léčba musí být přerušena a okamžitě kontaktován lékař v případě závažných systémových alergických reakcí, závažné exacerbace astmatu, závažného otoku hltanu, potíží při polykání, dýchacích potížích, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle. Nástup systémových příznaků může zahrnovat zrudnutí, svědění, pocit tepla, celkový diskomfort a neklid/úzkost.

Jednou z možností léčby závažných systémových alergických reakcí je adrenalin. U pacientů léčených tricyklickými antidepresivy, inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) a/nebo inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT) mohou být účinky adrenalinu zesíleny, s možnými fatálními důsledky. Účinky adrenalinu mohou být sníženy u pacientů léčených beta-blokátory.

U pacientů se srdečním onemocněním může být riziko systémových alergických reakcí zvýšené. Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem ITULAZAX u pacientů se srdečním onemocněním jsou omezené a pacientům se závažným kardiovaskulárním onemocněním má být alergenová imunoterapie předepsána se zvýšenou opatrností.

Zahájení léčby přípravkem ITULAZAX má být pečlivě zváženo u pacientů s anamnézou systémové alergické reakce po subkutánním podání imunoterapeutického přípravku s obsahem alergenu stromových pylů, a k dispozici mají být prostředky k léčbě případných reakcí. Toto je založeno na postmarketingových zkušenostech obdobného přípravku ve formě sublingválních tablet určených k imunoterapii alergie na travní pyly. Tyto zkušenosti naznačují, že riziko závažných systémových reakcí může být zvýšeno u pacientů, u kterých se v minulosti rozvinula závažná systémová alergická reakce po subkutánní imunoterapii travními pyly.

#### Astma

Astma je známým rizikovým faktorem vzniku těžkých systémových alergických reakcí.

Závažná exacerbace astmatu v posledních 12 měsících je známým rizikovým faktorem exacerbací v budoucnu. V případě léčby přípravkem ITULAZAX existují pro tyto situace pouze omezené údaje.

Léčba přípravkem ITULAZAX nebyla studována u pacientů se závažným a/nebo nekompenzovaným astmatem.

Pacienti s astmatem musí být poučeni, že v případě náhlého zhoršení astmatu je třeba ihned vyhledat lékařskou pomoc.

U pacientů s astmatem s akutním respiračním onemocněním má být zahájení léčby přípravkem ITULAZAX odloženo do vyléčení infekce.

#### Zánět v ústní dutině

U pacientů se závažným zánětlivým onemocněním v ústní dutině (např. orální lichen planus, ulcerace nebo ústní mykóza), s poraněním v ústní dutině nebo po chirurgickém výkonu v ústní dutině včetně extrakce zubu nebo po ztrátě zubu má být zahájení léčby odloženo a probíhající léčba dočasně přerušena, aby bylo umožněno zhojení v ústní dutině.

#### Lokální alergické reakce

Při léčbě přípravkem ITULAZAX je pacient vystaven alergenu, který způsobuje alergické příznaky. Proto lze očekávat lokální alergické projevy v průběhu léčby. Tyto reakce jsou obvykle mírné až středně závažné, ale mohou se vyskytnout závažnější reakce. V prvních několika dnech podávání přípravku v domácím prostředí se mohou objevit nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány první den léčby. Pokud se u pacienta v průběhu léčby objeví významné lokální alergické reakce, má být zváženo podání protialergické léčby (např. antihistaminik).

#### Eozinofilní ezofagitida

Byly hlášeny případy eozinofilní ezofagitidy u pacientů léčených přípravkem ITULAZAX. Pacienti se závažnými nebo perzistujícími gastroesofageálními příznaky jako je dysfagie a dyspepsie, musí užívání přípravku ITULAZAX přerušit a musí vyhledat lékaře.

#### Autoimunitní onemocnění v remisi

K dispozici jsou omezené údaje o alergické imunoterapii u pacientů s autoimunitním onemocněním v remisi. Proto má být přípravek ITULAZAX u těchto pacientů předepisován s opatrností.

### Souběžná vakcinace

Chybí klinické zkušenosti s léčbou přípravkem ITULAZAX a souběžným očkováním. Očkování lze provést bez přerušování léčby přípravkem ITULAZAX po lékařském vyhodnocení celkového stavu pacienta.

### Alergie na ryby

ITULAZAX může obsahovat stopová množství rybích bílkovin. Dostupné údaje nenaznačují zvýšené riziko alergických reakcí u pacientů s alergií na ryby.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v sublingválním lyofilizátu, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí a nebyly dosud zjištěny žádné potenciální lékové interakce z jakéhokoli zdroje. Současná léčba symptomatickými protialergickými léky může zvyšovat míru tolerance pacienta k imunoterapii. Toto je třeba vzít v úvahu při přerušování léčby takovými přípravky.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o klinických zkušenostech s použitím přípravku ITULAZAX u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují zvýšené riziko pro plod. V těhotenství nemá být léčba přípravkem ITULAZAX zahajována. Jestliže během léčby žena otěhotní, může léčba pokračovat po vyhodnocení celkového stavu pacientky (včetně plicních funkcí) a reakcí na předchozí podávání přípravku ITULAZAX. U pacientek s preexistujícím astmatem se během těhotenství doporučuje zvýšený dohled.

### Kojení

O používání přípravku ITULAZAX v období kojení nejsou k dispozici klinické údaje. Účinky na kojené děti se nepředpokládají.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility při užívání přípravku ITULAZAX. V opakovaných testech toxicity na myších nebyly pozorovány žádné účinky na reprodukční orgány u obou pohlaví.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

ITULAZAX nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Pacienti, kteří budou užívat přípravek ITULAZAX, mohou očekávat zejména mírné až středně závažné lokální alergické reakce, které se objevují během prvních dnů léčby a v průběhu léčby během několika měsíců vymizí (v mnoha případech během jednoho nebo dvou týdnů). Ve většině případů lze reakci očekávat do 10 minut po každém jednotlivém podání přípravku ITULAZAX a ústup během hodiny. Mohou se vyskytnout závažnější lokální alergické reakce (viz bod 4.4).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka nežádoucích účinků vychází z údajů z placebem kontrolovaných klinických studií sledujících užívání přípravku ITULAZAX u dospělých pacientů a po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle frekvencí výskytu, v souladu s databází MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) vzácné ( $\geq 1/10\ 000$   $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy imunitního systému	<i>Časté</i>	Orální alergický syndrom
	<i>Není známo</i>	Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Dysgeuzie
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Velmi časté</i>	Ušní pruritus
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Příznaky alergické konjunktivitidy*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Podráždění hrdla
	<i>Časté</i>	Kašel, sucho v krku, dysfonie, dyspnoe, orofaryngeální bolest, faryngeální otok, faryngeální parestezie, rinitida
	<i>Méně časté</i>	Laryngeální otok, pocit staženého hrdla
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Otok v ústech, svědění v ústech, orální parestezie, svědění jazyka
	<i>Časté</i>	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, dysfagie, gastroezofageální reflux, glosodynie, orální hypestezie, otok rtů, svědění rtů, nauzea, ústní diskomfort, puchýř na sliznici dutiny ústní, stomatitida, otok jazyka
	<i>Méně časté</i>	Glositida, puchýř na rtu, vřed v ústech, podráždění jícnu
	<i>Není známo</i>	Eozinofilní ezofagitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté</i>	Kopřivka
	<i>Méně časté</i>	Angioedém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté</i>	Hrudní diskomfort, pocit cizího tělesa

\* Příznaky alergické konjunktivitidy typicky zahrnují hyperémii spojivky, podráždění očí, edém/otok oka, edém očních víček, svědění oka, zvýšené slzení a oční hyperémii

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Alergická imunoterapie přípravkem ITULAZAX představuje opakované podávání přirozeného alergenu, na který je pacient alergický. Na začátku léčby má být pacient informován o pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků a jakým způsobem je zvládnout tak, aby léčba splnila očekávání a compliance pacienta byla optimální.

Lokální alergické reakce se manifestují v oblasti horních cest dýchacích a gastrointestinálního traktu. Svědění úst bylo hlášeno u 38 % pacientů, podráždění hrdla u 29 % pacientů a svědění jazyka u 13 % pacientů.

Systémové alergické reakce, včetně anafylaktické reakce, jsou známým rizikovým faktorem u pacientů podstupujících alergickou imunoterapii a jsou považovány za skupinový účinek těchto léků.

Symptomy orálního alergického syndromu se mohou vyskytnout po požití určitých druhů syrové zeleniny, ovoce nebo ořechů. Léčba přípravkem ITULAZAX může zhoršit příznaky existujícího orálního alergického syndromu a bylo hlášeno několik nových příhod orálního alergického syndromu. Typicky se symptomy objevují na začátku léčby a během léčby mohou vymizet.

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil přípravku ITULAZAX u dětí (5–17 let) vychází z dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, mezinárodních klinických hodnocení. Celkově se bezpečnostní profil u dětí léčených přípravkem ITULAZAX podobal profilu pozorovanému u dospělých pacientů. Většina nežádoucích účinků byla mírné až středně závažné povahy a s podobnou frekvencí výskytu u dětí jako u dospělých.

S frekvencí výskytu časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) byly hlášeny: ekzém, bolest hlavy, oteklá ústa, nosní pruritus, erytém ústní sliznice, bolest úst, orofaryngeální diskomfort, otok hltanu, vyrážka, alergická rinitida a diskomfort jazyka.

S frekvencí výskytu méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) byly hlášeny: anafylaktická reakce, katar, bolest jícnu, hypersekrece slin a pocit staženého hrdla

Nejsou žádné údaje o léčbě přípravkem ITULAZAX u dětí mladších 5 let.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Ve studii fáze I byli dospělí pacienti s alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou indukovanou pylem břízy vystaveni dávce až 24 SQ-Bet. U dětí nejsou k dispozici žádné údaje o expozici dávkám vyšším, než je doporučená denní dávka 12 SQ-Bet.

Pokud jsou užívány dávky vyšší než denní doporučená dávka, zvyšuje se riziko nežádoucích účinků, včetně závažných systémových alergických reakcí nebo lokálních alergických reakcí. V případě závažných systémových alergických reakcí, závažné exarcebace astmatu, závažného otoku hltanu, polykacích obtíží, ztíženého dýchání, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle je nutné okamžité zhodnocení stavu lékařem. Tyto reakce se musí léčit pomocí příslušné symptomatické medikace.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Extrakty alergenů, pyly stromů

ATC kód: V01AA05

#### Mechanismus účinku

ITULAZAX je alergenový extrakt k imunoterapii alergické rinitidy a/nebo konjunktivitidy vyvolané stromovými pyly homologními s pylem břízy. Alergenová imunoterapie s alergenovými přípravky spočívá v opakovaném podávání alergenů pacientům s alergií, aby došlo k modifikaci imunologické odpovědi na expozici alergenem.

Cílem farmakodynamického účinku alergenové imunoterapie je imunitní systém, ale úplný a přesný mechanismu děje vyvolávající klinický účinek není ještě zcela znám. V několika studiích se však ukázalo, že imunologická odpověď na alergenovou imunoterapii je charakterizována indukci alergen specifických IgG<sub>4</sub>. Specifické IgG<sub>4</sub> kompetují s IgE o vazbu na alergeny, a tak redukuje aktivaci imunitních buněk. Snížení IgE vázaných na alergeny břízy bylo potvrzeno u jedinců léčených

přípravkem ITULAZAX a bylo doprovázeno indukcí systémové odpovědi IgG<sub>4</sub> specifických pro břízu vyvolané léčbou. Před zahájením léčby byla pozorována rozsáhlá zkřížená reaktivita IgE vůči stromům homologním s břízou, což naznačuje alergickou senzibilizaci na stromy v této skupině, a srovnatelná úroveň IgG<sub>4</sub> zkřížené reaktivity vůči stromům homologním s břízou byla pozorována po léčbě přípravkem ITULAZAX. Zvýšení hladin IgG<sub>4</sub> lze pozorovat přibližně po 1 měsíci léčby a přetrvává po celou dobu léčby.

Léčba přípravkem ITULAZAX též vede ke zvýšení sérových hladin IgG<sub>4</sub> specifických pro jablko (Mal d 1).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku ITULAZAX při léčbě jedinců s alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem břízy, kteří mají nebo nemají astma (kompenzované/částečně kompenzované), byly prokázány ve 3 dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích (1 fáze II a 2 fáze III). Celkově byl přípravek ITULAZAX u subjektů s alergií na pyl břízy dobře tolerován bez toho, že by se zjistily závažnější problémy týkající se bezpečnosti. ITULAZAX vede ke zlepšení kontroly nad onemocněním a zvyšuje kvalitu života díky zmírnění symptomů a snížení potřeby alergické farmakoterapie/léků ke zmírnění příznaků. Níže jsou popsány výsledky týkající se účinnosti ze 3 studií.

#### *Fáze II (TT-03)*

Studie fáze II byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie provedená v expoziční alergénové komoře s dávkami 2, 7 a 12 SQ-Bet (ITULAZAX) u 219 dospělých jedinců s rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem břízy. Skupinu, které byl podáván ITULAZAX v dávce 12 SQ-Bet, tvořilo 54 subjektů a skupinu, které bylo podáváno placebo, tvořilo 56 subjektů. Subjekty byly vystaveny pylu břízy před zahájením léčby a po uplynutí 8, 16 a 24 týdnů léčby a pylu dubu před zahájením léčby a po uplynutí 24 týdnů léčby. Primárním cílovým parametrem bylo průměrné celkové skóre symptomů ve 24. týdnu sezóny pylu břízy. Celkové skóre symptomů se vypočítalo jako součet celkového skóre nazálních symptomů a celkového skóre očních symptomů.

Léčba přípravkem ITULAZAX vedla ke snížení celkového skóre symptomů během expozice pylu břízy v porovnání s placebem po uplynutí 16 týdnů léčby a tento stav se udržel až do konce studie po uplynutí 24 týdnů léčby (tabulka č. 1). Léčba přípravkem ITULAZAX také vedla ke snížení celkového skóre symptomů během expozice pylu dubu po uplynutí 24 týdnů léčby (tabulka č. 1). Výsledky naznačují, že klinická účinnost přípravku ITULAZAX je během expozice pylu břízy a expozice pylu dubu obdobná.

**Tabulka 1 Analýzy týkající se skóre symptomů během působení pylu břízy a dubu (TT-03)**

Primární cílové parametry	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
<b>Průměrné skóre TSS během 16. týdne expozice pylu břízy (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>Průměrné skóre TSS během 24. týdne expozice pylu břízy (modifikovaný FAS)</b>					
Placebo	56	7,10	---	---	
ITULAZAX	54	5,29	1,81 [0,33; 3,28]	25 [5,32; 42,51]	0,02

Předdefinovaný sekundární cílový parametr	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
<b>Průměrné skóre TSS během 24. týdne expozice pylu dubu (modified 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 subjektů v analyzovaném souboru, modifikovaný FAS = všechny subjekty s příznaky, \*p-hodnota pro test absolutního rozdílu 0.

Závislou proměnnou v analýze byla: druhá odmocnina průměrného skóre TSS (výsledky se zpětně transformovaly na původní škálu). Analýza vycházela z modelu LMEs léčbou, návštěvou lékaře (v 8, 16 a 24 týdnu) a jejich dvojfaktorovou interakcí jakožto fixní účinky třídy léčiv, průměrným bazálním skóre TSS jako fixní regresní proměnnou a kohortou a subjektem jako náhodnými skupinovými proměnnými. TSS = celkové skóre symptomů. CL = interval spolehlivosti.

### Fáze III (TT-04)

Studie fáze III byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, mezinárodní studie s 634 dospělými a dospívajícími (12 - 65 let) s alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem břízy. Subjektům byl podáván ITULAZAX (12 SQ-Bet) nebo placebo po dobu 16 týdnů před začátkem sezóny stromových pylů a dále během celé sezóny s průměrnou délkou léčby 32 týdnů.

Primárním cílovým parametrem bylo stanoveno průměrné celkové kombinované skóre (TCS) symptomů rinokonjunktivity a použití medikace během sezóny pylu břízy (BPS).

Předdefinované klíčové sekundární cílové parametry byly TCS během sezóny stromových pylů (TPS), která byla definovaná jako spojená sezóna pylu olše, lísky a břízy, a průměrné denní skóre symptomů rinokonjunktivity (DSS) během BPS a TPS. Předdefinované sekundární cílové parametry zahrnovaly denní skóre medikace (DMS) během BPS a TPS.

Léčba přípravkem ITULAZAX měla statisticky významný léčebný účinek jak během BPS, tak během TPS. U subjektů léčených přípravkem ITULAZAX došlo ke snížení symptomů a snížení skóre medikace ve srovnání s placebem po dobu průměrně 50 dní (průměrná doba trvání TPS) (tabulka 2).

**Tabulka 2 Analýzy týkající se symptomů a skóre medikace během pylových sezón (TT-04)**

Primární cílový parametr	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
<b>Průměrné skóre TCS během BPS (FASBPS)</b>					
Placebo	292	7,62	---	---	
ITULAZAX	283	4,61	3,02 [1,99; 4,05]	40 [28,24; 49,51]	< 0,0001
Předdefinované klíčové sekundární cílové parametry	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
<b>Průměrné skóre TCS během TPS (FASBPS)</b>					
Placebo	292	6,22	---	---	

ITULAZAX	283	3,95	2,27 [1,44; 3,11]	37 [24,99; 46,62]	< 0,0001
<b>Průměrné skóre DSS během BPS (FASBPS)</b>					
Placebo	292	3,60	---	---	
ITULAZAX	283	2,28	1,32 [0,84; 1,81]	37 [25,29; 46,70]	< 0,0001
<b>Průměrné skóre DSS během TPS (FASBPS)</b>					
Placebo	292	3,02	---	---	
ITULAZAX	283	2,03	0,99 [0,60; 1,38]	33 [21,45; 42,56]	< 0,0001
Předdefinované sekundární cílové parametry	n	Upravený průměr	Absolutní rozdíl (placebo – ITULAZAX) [95 % CL]	% relativní k placebu [95 % CL]	p-hodnota*
<b>Průměrné skóre DMS během BPS (FASBPS)</b>					
Placebo	292	3,21	---	---	
ITULAZAX	283	1,63	1,58 [0,94; 2,22]	49 [33,38; 62,41]	< 0,0001
<b>Průměrné skóre DMS během TPS (FASBPS)</b>					
Placebo	292	2,58	---	---	
ITULAZAX	283	1,37	1,20 [0,69; 1,72]	47 [30,47; 60,29]	< 0,0001
<b>Průměrné skóre TCS během sezóny pylu olše/lísky (FASBPS)</b>					
Placebo	286	4,07	---	---	
ITULAZAX	278	2,87	1,21 [0,46; 1,96]	30 [12,61; 43,80]	0,0015

n = počet subjektů s příznaky, CL = interval spolehlivosti, TCS = celkové kombinované skóre, BPS = sezóna pylu břízy, TPS = sezóna stromových pylů, FASBPS = subjekty v celém analyzovaném souboru s příznaky během BPS, DSS = denní skóre symptomů, DMS = denní skóre medikace, \*p-hodnota je pro test absolutního rozdílu 0.

DSS bylo součtem 4 symptomů pro rinitidu a 2 symptomů pro konjunktivitidu (rozsah 0-18).

DMS bylo součtem ulevující medikace poskytnuté sponzorem (rozsah 0-20).

TPS: definováno jako dny v jakékoli sezóně pylu olše, lísky nebo břízy.

BPS: První den je definován jako první den tří po sobě následujících dnů, kdy bylo množství pylu břízy v ovzduší  $\geq 30$  zrněk/m<sup>3</sup> a poslední den byl definován jako poslední den ze tří po sobě jdoucích dnů, kdy bylo množství pylu břízy v ovzduší  $\geq 30$  zrněk /m<sup>3</sup>.

Sezóna olše a lísky: První den je definován jako první den tří po sobě následujících dnů, kdy bylo množství pylu  $\geq 10$  zrněk/m<sup>3</sup> a poslední den byl definován jako poslední den ze tří po sobě jdoucích dnů, kdy bylo množství pylu v ovzduší  $\geq 10$  zrněk /m<sup>3</sup>.

Další sekundární cílové parametry podpořily celkový účinek léčby přípravkem ITULAZAX. U subjektů léčených přípravkem ITULAZAX bylo hlášeno více dní s minimálními symptomy rinokonjunktivitidy ve srovnání se subjekty užívajícími placebo (mírné dny) a méně dní se závažnými symptomy rinokonjunktivitidy během BPS (tabulka 3). Kvalita života s rinitidou měřena jako RQLQ(S) během BPS byla u subjektů užívajících ITULAZAX také zlepšena ve srovnání s placebem (viz tabulka 4). Podobné výsledky byly získány pro mírné/těžké dny a RQLQ(S) během TPS. Výsledky ukazují celkové zlepšení pocitu pohody u subjektů léčených přípravkem ITULAZAX.

**Tabulka 3 Analýzy odhadovaných poměrů mírných a těžkých dní během BPS (FASBPS) (TT-04)**

Předdefinované sekundární cílové parametry	n	Odhad	95 % CL	p-hodnota
--	---	-------	---------	-----------

Odhadovaný poměr mírných dnů během BPS (%)				
Placebo	292	42,65		
ITULAZAX	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79; 2,06]	< 0,0001
Odhadovaný poměr těžkých dnů během BPS (%)				
Placebo	292	22,62		
ITULAZAX	283	12,12		
	OR	0,47	[0,43; 0,52]	< 0,0001

BPS = sezóna pylu břízy, FASBPS = subjekty v celém a analyzovaném souboru s příznaky během BPS, n = počet subjektů pozorující symptomy, CL = interval spolehlivosti, OR = odds-ratio- poměr šancí.

OR: počítán jako poměr placebo/aktivní skupina.

Mírný den: den, kdy nebylo užito antihistaminikum ani olopatadin v očních kapkách a žádný jednotlivý symptom nepřekročil hodnotu 1 (mírné).

Těžký den: den s DSS  $\geq 6$  a nejméně 2 středními nebo 1 závažným symptomem.

**Tabulka 4 Analýza sezónní celkové RQLQ během BPS (FASBPS) (TT-04)**

Předdefinované sekundární cílové parametry	n	Upravený průměr	Absolutní snížení (ITULAZAX - placebo) [95 % CL]	p-hodnota
Sezónní celková RQLQ během BPS				
Placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63; -0,28]	< 0,0001

RQLQ = kvalita života s rinokonjunktivitidou, BPS = sezóna pylu břízy, FASBPS = subjekty v celém analyzovaném souboru pozorující symptomy během BPS, n = počet subjektů pozorující symptomy, CL = interval spolehlivosti.

#### Fáze III (TT-06)

Hodnocení fáze III bylo randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, mezinárodní hodnocení s 952 dětmi (5–17 let) se středně závažnou až závažnou alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem břízy nebo stromů ze skupiny dřevin homologních s břízou. Subjektům byl podáván ITULAZAX (12 SQ-Bet) nebo placebo po dobu přibližně 12 týdnů před začátkem sezóny stromových pylů (TPS) a dále během celé sezóny s průměrnou délkou léčby 36 týdnů.

Primárním cílovým parametrem bylo průměrné celkové kombinované skóre (TCS) během sezóny pylu břízy (BPS). TCS je součtem denního skóre symptomů rinokonjunktivity (DSS) a denního skóre medikace (DMS).

Klíčovými sekundárními cílovými parametry bylo průměrné TCS během TPS, průměrné DSS během BPS a TPS a průměrné DMS během BPS a TPS. TPS byla definovaná jako spojená sezóna pylu olše, lísky, břízy a dubu.

Léčba přípravkem ITULAZAX prokázala ve srovnání s placebem statisticky významné a klinicky relevantní zlepšení TCS jak během BPS, tak během TPS. Ve srovnání s placebem došlo ke snížení jak DSS, tak DMS během BPS a TPS.

Post hoc analýzy podskupin prokázaly absolutní rozdíl v léčbě v hodnotě 1,81, 95% CI [0,85; 2,77] (relativní rozdíl 26,6 %) u TCS během BPS u subjektů ve věku 5–11 let při léčbě přípravkem ITULAZAX ve srovnání s placebem (n = 597). Při léčbě subjektů ve věku 12–17 let přípravkem ITULAZAX činil absolutní rozdíl v léčbě 0,17; 95% CI [-0,91; 1,25] (relativní rozdíl 3,5) u TCS během BPS ve srovnání s placebem (n = 355).

Léčebný účinek se může u jednotlivých pacientů lišit v závislosti na stavu astmatu.

Post hoc analýzy primárního cílového parametru (TCS během BPS) u subjektů ve věku 5–17 let s astmatem na začátku léčby, nebo bez něj, prokázaly ve srovnání s placebem absolutní rozdíl v léčbě 1,85 (95% CI [0,62; 3,08] u subjektů s průvodním astmatem a absolutní rozdíl 0,76 (95% CI [-0,11; 1,64] u subjektů bez astmatu na začátku léčby.

Post hoc analýzy primárního cílového parametru (TCS během BPS) u subjektů ve věku 5–11 let s astmatem na začátku léčby, nebo bez něj, prokázaly ve srovnání s placebem absolutní rozdíl v léčbě 2,64 (95% CI [1,00; 4,28] u subjektů s průvodním astmatem a absolutní rozdíl 1,36 (95% CI [0,17; 2,56] u subjektů bez astmatu na začátku léčby.

Post hoc analýzy primárního cílového parametru (TCS během BPS) u subjektů ve věku 12–17 let s astmatem na začátku léčby, nebo bez něj, prokázaly ve srovnání s placebem absolutní rozdíl v léčbě 0,63 (95% CI [-1,30; 2,56] u subjektů s průvodním astmatem a absolutní rozdíl -0,03 (95% CI [-1,34; 1,28] u subjektů bez astmatu na začátku léčby.

Souhrnná analýza TCS během BPS napříč dvěma klinickými hodnoceními fáze III u subjektů ve věku 5–65 let se středně závažnou až závažnou alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem břízy nebo stromů ze skupiny dřevin homologních s břízou, léčených přípravkem ITULAZAX nebo placebem (TT-04 a TT-06), prokázala absolutní rozdíl 2,35 (95% CI [1,31; 3,39] u subjektů s astmatem na začátku léčby (n = 583) a 1,21 (95% CI [0,46; 1,96] u subjektů bez astmatu na začátku léčby (n = 1003).

**Tabulka 5 Analýzy týkající se symptomů a skóre medikace během pylových sezón (FAS) (TT-06)**

Primární cílový parametr	n	Upravený průměr (SE)	Absolutní rozdíl [95% CI]	Relativní rozdíl (%) [95% CI]	p-hodnota
<b>Průměrné TCS během BPS</b>					
Placebo	479	5,87 (0,34)	1,13 [0,42; 1,84]	19,2 [7,6; 29,5]	0,0019
ITULAZAX	473	4,74 (0,30)			
Klíčové sekundární cílové parametry	n	Upravený průměr (SE)	Absolutní rozdíl [95% CI]	Relativní rozdíl (%) [95% CI]	p-hodnota
<b>Průměrné TCS během TPS</b>					
Placebo	479	4,51 (0,26)	0,76 [0,26; 1,26]	16,8 [6,1; 26,4]	0,0031
ITULAZAX	473	3,75 (0,23)			
<b>Průměrné DSS během BPS</b>					
Placebo	479	2,76 (0,17)	0,28 [-0,06; 0,63]	10,2 [-2,5; 21,4]	0,1115
ITULAZAX	473	2,48 (0,16)			
<b>Průměrné DSS během TPS</b>					
Placebo	479	2,30 (0,14)	0,20 [-0,07; 0,46]	8,7 [-3,0; 19,1]	0,1421 <sup>a</sup>
ITULAZAX	473	2,10 (0,14)			
<b>Průměrné DMS během BPS</b>					
Placebo	479	2,40 (0,23)	0,80 [0,39; 1,22]	33,5 [18,1; 46,5]	0,0001 <sup>a</sup>
ITULAZAX	473	1,59 (0,19)			
<b>Průměrné DMS během TPS</b>					
Placebo	479	1,71 (0,16)	0,50 [0,22; 0,78]	29,2 [14,1; 42,0]	0,0005 <sup>a</sup>
ITULAZAX	473	1,21 (0,13)			

BPS = sezóna pylu břízy, CI = interval spolehlivosti, DMS = denní skóre medikace rinokonjunktivitidy, DSS = denní skóre symptomů rinokonjunktivitidy, n = počet subjektů v úplném analyzovaném souboru, p-hodnota = p-hodnota pro test superiority (absolutní rozdíl 0), SE = standardní chyba, TCS = celkové kombinované skóre, TPS = sezóna stromových pylů.

n se u placeba skládá z 460 pozorování a 19 imputovaných pozorování během BPS a 464 pozorování a 15 imputovaných pozorování během TPS.

n se u přípravku ITULAZAX skládá z 455 pozorování a 18 imputovaných pozorování během BPS a 457 pozorování a 16 imputovaných pozorování během TPS.

Absolutní rozdíl: placebo minus ITULAZAX, relativní rozdíl: (placebo minus ITULAZAX) děleno placebem. I imputaci chybějících údajů byly použity vícenásobné imputace v rámci hypotetické strategie. Cílový parametr transformovaný pomocí druhé odmocniny byl analyzován v modelu LME s léčbou, kohortou a věkovou skupinou jako fixními účinky a pylovou stanicí v kohortě jako náhodnou proměnnou s různými zbytkovými chybami pro každou léčenou skupinu. K odhadu absolutního rozdílu byla použita zpětná transformace.

DSS bylo součtem 4 symptomů rinitidy a 2 symptomů konjunktivitidy (rozmezí 0–18).

DMS bylo součtem ulevující medikace poskytnuté sponzorem (rozmezí 0–20).

TPS: definováno jako dny v jakékoli sezóně pylu olše, břízy, lísky nebo dubu.

BPS: První den je definován jako první den tří po sobě následujících dnů, kdy bylo množství pylu břízy v ovzduší  $\geq 30$  zrn/m<sup>3</sup> a poslední den byl definován jako poslední den ze tří po sobě jdoucích dnů, kdy bylo množství pylu břízy v ovzduší  $\geq 30$  zrn/m<sup>3</sup>.

<sup>a</sup>Pozorovaná p-hodnota (neupravena pro vícenásobné testování)

V kterýkoli den během BPS byla pravděpodobnost výskytu těžkého dne přibližně o 20 % vyšší ve skupině užívající placebo ve srovnání se skupinou užívající přípravek ITULAZAX a stejně tak pravděpodobnost výskytu dobrého dne nebo dne bez symptomů byla přibližně o 20–25 % nižší ve skupině užívající placebo. Výsledky naznačily celkové zlepšení zdravotního stavu subjektů léčených přípravkem ITULAZAX.

**Tabulka 6 Počet těžkých dnů, dobrých dnů a dnů bez příznaků BPS (FAS) (TT-06)**

Sekundární cílové parametry	n	Odhad	95% CI	p-hodnota
<b>Odhadovaný poměr těžkých dnů během BPS</b>				
Placebo	479	0,21	[0,17; 0,26]	
ITULAZAX	473	0,19	[0,15; 0,24]	
OR		1,14	[1,05; 1,24]	0,0020
<b>Odhadovaný poměr dobrých dnů během BPS</b>				
Placebo	479	0,36	[0,31; 0,42]	
ITULAZAX	473	0,42	[0,36; 0,48]	
OR		0,78	[0,72; 0,83]	<0,0001
<b>Odhadovaný poměr dnů bez symptomů během BPS</b>				
Placebo	479	0,20	[0,15; 0,26]	
ITULAZAX	473	0,23	[0,17; 0,31]	
OR		0,81	[0,75; 0,87]	<0,0001

BPS = sezóna pylu břízy, FAS = úplný analyzovaný soubor, n = počet subjektů v FAS,

n se u placeba skládá ze 460 pozorování a 19 imputovaných pozorování.

n se u přípravku ITULAZAX skládá z 455 pozorování a 18 imputovaných pozorování.

CI = interval spolehlivosti, OR = odds-ratio, poměr šancí.

OR: počítán jako poměr placebo/aktivní skupina.

Těžký den: den s DSS  $\geq 6$  a nejméně 2 středně závažnými nebo 1 závažným symptomem.

Dobrý den: den bez použití ulevující medikace (DMS = 0 a DSS  $\leq 2$ )

Den bez symptomů: den bez příznaků a bez použití ulevující medikace (TCS = 0)

#### Pediatrická populace

Účinnost přípravku ITULAZAX u dospívajících s alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktividou vyvolanou pylem břízy byla též sledována ve studii TT-04 (n=25 ITULAZAX, n=32 placebo). U podskupiny dospívajících vedla léčba přípravkem ITULAZAX ke 31% snížení (absolutní snížení 1,94) u TCS ve srovnání s placebem během sezóny pylu břízy, avšak údaje jsou omezené. Bezpečnost přípravku ITULAZAX u dospívajících s alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktividou vyvolanou pylem břízy byla též sledována ve studii TT-02 (fáze II) a TT-04. Opisné porovnání souhrnných bezpečnostních údajů naznačuje, že snášenlivost přípravku ITULAZAX je u dospělých a dospívajících podobná.

Účinnost přípravku ITULAZAX u dětí (5–17 let) s alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem břízy byla sledována v hodnocení TT-06 (n = 473 ITULAZAX, n = 479 placebo).

Léčba přípravkem ITULAZAX vedla k absolutnímu rozdílu 1,13 (relativní rozdíl 19,2 %) u TCS ve srovnání s placebem během BPS. Bezpečnostní profil je u dětí a dospělých podobný.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ITULAZAX u dětí mladších 5 let s alergickou rinitidou a/nebo rinokonjunktividou vyvolanou pylem břízy (léčba alergické rinitidy a/nebo rinokonjunktividy) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetického profilu a metabolismu přípravku ITULAZAX. Účinek alergenové imunoterapie je zprostředkován imunologickými mechanismy, o farmakokinetických vlastnostech jsou k dispozici pouze omezené informace.

Aktivní molekuly extraktu alergenu jsou složeny zejména z proteinů. U sublingválně podávaných přípravků alergenové imunoterapie studie ukázaly, že nedochází k žádné pasivní absorpci alergenu orální sliznicí. Zdá se, že alergen je aktivně převeden přes orální sliznici dendritickými buňkami, zejména Langerhansovými buňkami. Alergen, který není absorbován tímto způsobem, je hydrolyzován na aminokyseliny a malé polypeptidy v lumen gastrointestinálního traktu. Neexistuje důkaz, který by naznačoval, že alergeny obsažené v přípravku ITULAZAX jsou po sublingválním podání ve významné míře absorbovány do cévního systému.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních toxikologických studií, studií genotoxicity a reprodukční toxicity u myši neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Želatina (rybího původu)  
Mannitol  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr v krabičce. Jeden blistr obsahuje 10 sublingválních lyofilizátů.  
Velikosti balení: 30 a 90  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

59/290/18-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 11. 2019  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. 11. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 12. 2025