

 18. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Itulazax, frysetørrede sublinguale tabletter (Orifarm)**

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerheds­oplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

**0. D.SP.NR.**

31283

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Itulazax

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Standardiseret allergenekstrakt af pollen fra vortebirk (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet\* pr. frysetørret tublingual tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

\* [SQ-Bet er dosisenheden for Itulazax. SQ er en metode til standardisering via allergenekstraktets biologiske potens, største allergenindhold og kompleksitet. Bet er en forkortelse for Betula.]

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Frysetørrede sublinguale tabletter (Orifarm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Itulazax er indiceret til voksne patienter til behandling af moderat til svær allergisk rhinitis og/eller konjunktivitis induceret af pollen fra den gruppe, der er homolog til birk[[1]](#footnote-1). Itulazax er indiceret til patienter med en klinisk historie med symptomer trods brug af symptomlindrende medicin og en positiv test for sensibilisering over for et medlem af den gruppe, der er homolog til birk (hudpriktest og/eller specifik IgE).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis til voksne patienter er én frysetørret sublingual tablet (12 SQ-Bet) daglig.

Det anbefales, at behandling med Itulazax indledes uden for pollensæsonen og fortsætter i træpollensæsonen. Den kliniske effekt i træpollensæsonen (den gruppe, der er homolog til birk) er påvist, når behandling indledes mindst 16 uger før den forventede start af træpollensæson (den gruppe, der er homolog til birk) og fortsættes i hele sæsonen. Der foreligger ingen kliniske data for behandlingsstart i pollensæsonen.

Internationale retningslinjer for behandling henviser til en behandlingsperiode på 3 år for allergen-immunterapi for at opnå sygdomsmodifikation. Den langsigtede effekt er endnu ikke dokumenteret. Hvis der ikke observeres forbedring i løbet af det første år med behandling med Itulazax, er der ingen indikation for at fortsætte behandlingen.

*Ældre population*

Den kliniske erfaring hos patienter ≥65 år er begrænset.

*Pædiatrisk population*

Den kliniske erfaring med Itulazax til børn i alderen 12-17 år er begrænset, og hos børn <12 år er data vedrørende sikkerhed og effekt ikke klarlagt. Derfor bør Itulazax ikke anvendes til børn <18 år. De foreliggende data for unge er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering, og aktuelle data understøtter endnu ikke brug hos denne gruppe.

Administration

Itulazax-behandling skal initieres af læger med erfaring i behandling af allergiske sygdomme. Den første frysetørrede sublinguale tablet skal tages under lægeligt opsyn, og patienten skal overvåges i mindst en halv time, for at patient og læge i den forbindelse kan få lejlighed til at drøfte evt. bivirkninger og mulig behandling deraf.

Itulazax er en frysetørret sublingual tablet. Den frysetørrede sublinguale tablet skal tages med tørre fingre fra blister-enheden, umiddelbart efter åbning af blisteren og placeres under tungen, hvor den vil blive opløst. Synkning bør undgås i cirka 1 minut. Der bør ikke indtages mad og drikke i de efterfølgende 5 minutter.

Hvis behandlingen med Itulazax afbrydes i en periode på op til 7 dage, kan behandlingen genoptages af patienten. Hvis behandlingen afbrydes i mere end 7 dage, anbefales det at kontakte en læge, før behandlingen genoptages.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med FEV1 <70 % af den forventede værdi (efter tilstrækkelig farmakologisk behandling) ved initiering af behandlingen.

Patienter, der har oplevet en svær astma-eksacerbation inden for de seneste 3 måneder før initiering.

Patienter med ikke-kontrolleret astma inden for de seneste 3 måneder før initiering.

Patienter med aktive systemiske autoimmune sygdomme (responderer ikke på behandling) og patienter med immundefekter, nedsat immunforsvar eller immunosuppression (se pkt. 4.4).

Patienter med malign neoplasia med aktuel sygdomsrelevans.

Patienter med akut svær oral inflammation eller orale sår (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Svære systemiske allergiske reaktioner

Behandlingen skal seponeres, og en læge skal omgående kontaktes i tilfælde af svære systemiske allergiske reaktioner, svære astma-eksacerbationer, svært faryngealt ødem, synkebesvær, åndedrætsbesvær, stemmeforandringer, hypotension eller følelse af opfyldning i halsen. De indsættende systemiske symptomer kan omfatte rødmen, pruritus, varmefornemmelser, generelt ubehag og uro/angst.

En mulig behandling af svære systemiske allergiske reaktioner er adrenalin. Virkningerne af adrenalin kan forstærkes hos patienter, der behandles med tricykliske antidepressiva, monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) og/eller COMT-hæmmere med mulige fatale følger. Virkningerne af adrenalin kan reduceres hos patienter, der behandles med betablokkere.

Patienter med hjertesygdomme kan være udsat for øget risiko i tilfælde af svære systemiske allergiske reaktioner. Den kliniske erfaring i behandling med Itulazax til patienter med hjertesygdomme er begrænset, og allergen-immunterapi skal ordineres med forsigtighed til patienter med alvorlige hjerte-kar-sygdomme.

Initiering af Itulazax hos patienter, der tidligere har haft en systemisk allergisk reaktion over for subkutan træpollenallergen-immunterapi, skal nøje overvejes, og der skal være foranstaltninger til rådighed til behandling af mulige reaktioner. Dette er baseret på erfaringer efter markedsføring af en tilsvarende sublingual tablet til græspollen-immunterapi, som indikerer, at risikoen for en svær allergisk reaktion kan være forøget for patienter, der tidligere har oplevet en systemisk allergisk reaktion over for subkutan græspollen-immunterapi.

Astma

Astma er en kendt risikofaktor for svære systemiske allergiske reaktioner.

Svær astma-eksacerbation inden for de seneste 12 måneder er en kendt risikofaktor for fremtidige eksacerbationer. Der er begrænsede data til rådighed vedrørende behandling med Itulazax i denne situation.

Itulazax er ikke undersøgt hos patienter med svær og/eller ikke-kontrolleret astma.

Patienter med astma skal informeres om, at de skal søge lægehjælp omgående, hvis deres astma pludselig forværres.

Hos patienter med astma, som oplever en akut luftvejsinfektion, bør initiering af behandling med Itulazax udsættes, indtil infektionen er ovre.

Oral inflammation

Hos patienter med svær oral inflammation (f.eks. oral lichen ruber, sår i munden eller trøske), orale sår eller efter oral kirurgi, herunder dental ekstraktion eller efter tab af tand, bør initiering af behandling med Itulazax udskydes, og igangværende behandling midlertidigt seponeres for at tillade opheling af mundhulen.

Lokale allergiske reaktioner

Ved behandling med Itulazax eksponeres patienten for det allergen, der forårsager allergisymptomerne. Derfor kan der forventes lokale allergiske reaktioner i behandlingsperioden. Disse reaktioner er i reglen milde til moderate, men der kan forekomme mere alvorlige reaktioner. De første par dage med behandling i hjemmet kan der forekomme bivirkninger, som ikke blev observeret på den første behandlingsdag. Hvis patienten oplever signifikante lokale bivirkninger af behandlingen, bør anti-allergisk medicin (f.eks. antihistaminer) overvejes.

Eosinofil øsofagitis

Der er indberettet tilfælde af eosinofil øsofagitis i forbindelse med behandling med Itulazax. Hos patienter med svær eller vedvarende gastro-øsofageale symptomer som dysfagi eller dyspepsi skal behandlingen med Itulazax afbrydes, og der skal søges lægehjælp.

Autoimmune sygdomme under remission

Der er begrænsede data til rådighed vedrørende behandling med allergen-immunterapi til patienter med autoimmune sygdomme under remission. Itulazax skal derfor ordineres med forsigtighed til disse patienter.

Samtidig vaccination

Der savnes klinisk erfaring i relation til vaccination og samtidig behandling med Itulazax. Vaccination kan gives uden at afbryde behandlingen med Itulazax efter lægelig vurdering af patientens almentilstand.

Fiskeallergi

Itulazax kan indeholde spor af fiskeprotein. Tilgængelige data har ikke angivet en øget risiko for allergiske reaktioner hos patienter med fiskeallergi.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier på mennesker, og der er ikke identificeret nogen potentielle lægemiddelinteraktioner fra nogen kilder. Samtidig behandling med symptomlindrende anti-allergisk medicin kan øge patientens toleranceniveau over for immunterapi. Der skal tages højde for dette ved seponering af sådanne lægemidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende fertilitet ved anvendelse af Itulazax. I et toksicitetsstudie med gentagen dosering på behandlingsnaive mus, blev der ikke observeret nogen virkninger på reproduktionsorganerne for nogen af kønnenes vedkommende.

Graviditet

Der foreligger ingen oplysninger om klinisk erfaring ved anvendelse af Itulazax til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer ingen tegn på risiko for fosteret. Behandling med Itulazax bør ikke påbegyndes under graviditet. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, kan behandlingen fortsætte efter evaluering af patientens almentilstand (herunder lungefunktion) og reaktioner på tidligere administration af Itulazax. Hos patienter med astma anbefales nøje overvågning under graviditeten.

Amning

Der foreligger ingen kliniske data for anvendelse af Itulazax under amning. Der forventes ingen virkninger på børn, der ammes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Itulazax påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

Patienter, der tager Itulazax bør primært forvente, at milde til moderate lokale allergiske reaktioner kan opstå inden for de første få dage, og at disse aftager igen inden for få måneder (i mange tilfælde inden for 1-2 uger). For de fleste bivirkningers vedkommende kan reaktionen forventes at sætte ind inden for 10 minutter efter indtagelse af Itulazax efter hver daglige indtagelse og ophøre inden for en time. Der kan forekomme mere alvorlige lokale allergiske reaktioner (se pkt. 4.4).

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger i forbindelse med Itulazax indhentet fra placebokontrollerede kliniske forsøg hovedsageligt med voksne og overvågning efter markedsføring er angivet nedenfor.

Bivirkninger er opdelt i grupper i henhold til frekvens: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme  | ***Almindelig*** | Rhinitis |
| Immunsystemet | ***Almindelig*** | Oralt allergisyndrom |
| ***Ikke kendt*** | Anafylaktisk reaktion |
| Nervesystemet | ***Almindelig*** | Dysgeusi |
| Øjne | ***Almindelig*** | Symptomer på allergisk konjunktivitis\* |
| Øre og labyrint | ***Meget almindelig*** | Ørepruritus |
| Luftveje, thorax og mediastinum | ***Meget almindelig*** | Halsirritation |
| ***Almindelig*** | Hoste, halstørhed, dysfoni, dyspnø, orofaryngeal smerte, faryngealt ødem, faryngeal paræstesi |
| ***Ikke almindelig*** | Laryngealt ødem, lukkethed i halsen |
| Mave-tarm-kanalen | ***Meget almindelig*** | Mundødem, oral pruritus, oral paræstesi, tungepruritus |
| ***Almindelig*** | Mavesmerte, diarré, dyspepsi, dysfagi, gastroøsofageal reflukssygdom, glossodyni, oral hypæstesi, læbeødem, læbepruritus, kvalme, oralt ubehag, blærer i mundslimhinden, stomatitis, hævet tunge |
| ***Ikke almindelig*** | Glossitis, blister på læbe, orale sår, øsofageal irritation |
| ***Ikke kendt*** | Eosinofil øsofagitis |
| Hud og subkutane væv | ***Almindelig*** | Urticaria |
| ***Ikke almindelig*** | Angioødem |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | ***Almindelig*** | Ubehag i brystet, følelse af fremmedlegeme |

\* Symptomer på allergisk konjunktivitis omfatter typisk konjunktival hyperæmi, øjenirritation, ødem/hævelse i øjnene, ødem i øjenlågene, øjenpruritus, øget tåreflåd og okulær hyperæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Itulazax allergen-immunterapi indebærer gentagen administration af naturlige allergener, som patienten er allergisk over for. Ved initieringen af behandlingen skal patienterne derfor informeres om de bivirkninger, som de sandsynligvis kommer til at opleve, og hvordan disse skal håndteres med henblik på at afstemme forventningerne til behandlingen og optimere compliance.

Lokale allergiske reaktioner viser sig i de øvre luftveje eller i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret oral pruritus hos 39 % af patienterne, halsirritation hos 29 % af patienterne og tungepruritus hos 13 % af patienterne.

Systemiske allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, er kendte risici hos patienter der får allergen-immunterapi og betragtes som en klasse-effekt.

Der kan forekomme symptomer på oralt allergisyndrom ved indtagelse af visse rå grøntsager, frugter eller nødder. Behandling med Itulazax kan forværre symptomerne på eksisterende oralt allergisyndrom, og der har været rapporteret enkelte nye tilfælde af oralt allergisyndrom. Symptomer opstår typisk ved behandlingsstart, men kan forsvinde under fortsat behandling.

Pædiatrisk population

Itulazax bør ikke anvendes til patienter <18 år. Den kliniske erfaring med Itulazax hos børn i alderen 12-17 år er begrænset. Itulazax’ sikkerhed og virkning hos børn <12 år er endnu ikke klarlagt. De rapporterede bivirkninger hos 35 unge, der fik Itulazax i kliniske forsøg svarede i frekvens, type og sværhedsgrad til symptomerne hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I et fase I-studie blev voksne patienter med allergisk rhinitis og/eller konjunktivitis induceret af birkepollen eksponeret for doser på op til 24 SQ-Bet. Der er ingen tilgængelige data for unge vedrørende eksponering for doser over den anbefalede daglige dosis på 12 SQ-Bet.

Hvis der tages højere daglige doser end anbefalet, kan risikoen for bivirkninger øges, herunder risikoen for svære systemiske allergiske reaktioner eller lokale allergiske reaktioner. I tilfælde af svære systemiske allergiske reaktioner, svær astma-eksacerbation, svært faryngealt ødem, synkebesvær, åndedrætsbesvær, stemmeforandringer, hypotension eller følelse af opfyldning i halsen er der behov for omgående lægelig vurdering. Disse reaktioner skal behandles med relevante symptomatiske lægemidler.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Allergenekstrakter, træpollen. ATC-kode: V 01 AA 05.

Virkningsmekanisme

Itulazax er et allergenekstrakt til immunterapi med træpollen-induceret (den gruppe, der er homolog til birk) allergisk rhinitis og/eller konjunktivitis. Allergen-immunterapi med allergenprodukter er gentagen administration af allergener til allergiske personer med det formål at modificere den immunologiske reaktion på allergenet.

Den farmakodynamiske effekt af allergen-immunterapi udøves på immunsystemet, men den nøjagtige virkningsmekanisme, der ligger bag den kliniske effekt kendes ikke fuldstændig. Adskillige studier har imidlertid vist, at den immunologiske respons på allergen-immunterapi er karakteriseret ved en induktion af allergenspecifik IgG4. Allergenspecifik IgG4 konkurrerer med IgE om binding til allergener og reducerer derved aktiveringen af immunceller. Reduktionen af IgE-binding til birkeallergener er bekræftet hos deltagere i behandling med Itulazax, og dette blev ledsaget af induktion af en behandlingsinduceret systemisk IgG4-respons specifik for birk. Der blev observeret omfattende IgE-krydsreaktivitet over for træer, der er homologe til birk før initiering af behandling, hvilket indikerede allergisk sensibilisering over for træer i denne gruppe, og der blev observeret et sammenligneligt niveau af IgG4-krydsreaktivitet over for de træer, der er homologe til birk, efter behandling med Itulazax. Stigningen i IgG4-niveauet observeres efter ca. en måned med behandling og fastholdes i hele behandlingsperioden.

Behandling med Itulazax resulterer også i en stigning i serumniveauet af æblespecifikt (Mal d 1) IgG4.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af og sikkerheden ved Itulazax til behandling af deltagere med birkepolleninduceret allergisk rhinitis og/eller konjunktivitis med eller uden astma (kontrolleret/delvis kontrolleret) er påvist i to dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede kliniske forsøg (1 fase II og 1 fase III). Itulazax blev generelt godt tolereret hos deltagere med birkepollenallergi, og der blev ikke konstateret større bekymringer vedrørende sikkerhed. Itulazax fører til forbedret sygdomskontrol og livskvalitet, hvilket afspejles i symptomlindring og et reduceret behov for allergifarmakoterapi/symptomlindrende medicin. Effektresultaterne fra de to forsøg er beskrevet nedenfor.

*Fase II (TT-03)*

Fase II-forsøget var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret forsøg, der blev udført i et allergeneksponeringskammer med doser på 2, 7 og 12 SQ-Bet (Itulazax) hos 219 voksne med birkepolleninduceret rhinokonjunktivitis. Itulazax-gruppen, der fik 12 SQ-Bet, bestod af 54 deltagere, og placebogruppen bestod af 56 deltagere. Deltagerne blev eksponeret for birkepollen før initiering af behandling og efter 8, 16 og 24 ugers behandling, og for egepollen før initiering af behandling og efter 24 ugers behandling. Det primære endepunkt var den gennemsnitlige samlede symptomscore i uge 24 efter eksponeringen for birk. Den samlede symptomscore blev beregnet som summen af den samlede nasale symptomscore og den samlede okulære score.

Behandling med Itulazax resulterede i en reduktion i den samlede symptomscore under eksponeringen for birkepollen sammenlignet med placebo efter 16 ugers behandling, som varede ved indtil afslutningen af forsøget efter 24 ugers behandling (Tabel 1). Behandling med Itulazax resulterede også i en reduktion i den samlede symptomscore under eksponeringen for egepollen efter 24 ugers behandling (Tabel 1). Resultaterne antyder, at den kliniske effekt af Itulazax er den samme under eksponering for birke- og egepollen.

**Tabel 1. Analyser relateret til symptomscorer under eksponering for birk og eg (TT-03)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primære endepunkter** | **N** | **Justeret middel-værdi** | **Absolut difference (placebo – Itulazax)****[95 % CL]** | **% i forhold til placebo [95 % CL]** | **p-værdi\*** |
| **Gennemsnitlig TSS under eksponeringen for birk i uge 16 (modificeret FAS)** |
| Placebo | 56 | 7,89 | --- | --- |  |
| Itulazax | 54 | 6,18 | 1,70 [0,22 ; 3,18] | 22 [3,18 ; 37,28] | 0,02 |
| **Gennemsnitlig TSS under eksponeringen for birk i uge 24 (modificeret FAS)** |
| Placebo | 56 | 7,10  | --- | --- |  |
| Itulazax | 54 | 5,29 | 1,81 [0,33 ; 3,28] | 25 [5,32 ; 42,51] | 0,02 |
| **Forud defineret sekundært endepunkt** | **N** | **Justeret middel-værdi** | **Absolut difference (placebo – Itulazax)****[95 % CL]** | **% i forhold til placebo [95 % CL]** | **p-værdi\*** |
| **Gennemsnitlig TSS under eksponeringen for eg i uge 24 (modificeret FAS)** |
| Placebo | 56 | 7,47 | --- | --- |  |
| Itulazax | 54 | 5,70 | 1,77 [ 0,18 ; 3,37] | 24 [2,96 ; 41,31] | 0,03 |
| N = antal deltagere i analysesættet, modificeret FAS = alle deltagere med observationer, \*p-værdi er for testen af en absolut difference på 0.Responsvariablen i analysen var: kvadratroden af den gennemsnitlige TSS (resultaterne blev tilbage-transformeret til oprindelig skala). Analysen var baseret på en LME-model med behandling, besøg (8, 16 og 24 uger) og deres tofaktor interaktion som faste klasseeffekter, gennemsnitlig TSS ved baseline som en fast regressionsvariabel og kammerkohorte og deltager som tilfældige klassevariable.TSS= samlet symptomscore. CL = konfidensgrænser. |

*Fase III (TT-04)*

Fase III-forsøget var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret, multinationalt forsøg med 634 voksne og unge (12-65 år) med birkepolleninduceret allergisk rhinitis og/eller konjunktivitis.

Deltagerne fik Itulazax (12 SQ-Bet) eller placebo i ca. 16 uger før starten på træpollensæsonen og fortsatte i hele sæsonen med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 32 uger.

Det primære endepunkt var den gennemsnitlige samlede kombinerede score (TCS) for symptomer på og medicin for rhinokonjunktivitis i birkepollensæsonen (BPS).

De forud definerede vigtige sekundære endepunkter var TCS i træpollensæsonen (TPS), der var defineret ved den kombinerede el- hassel- og birkepollensæson, og den gennemsnitlige daglige symptomscore for rhinokonjunktivitis (DSS) i BPS og TPS. De forud definerede sekundære endepunkter omfattede den daglige medicinscore (DMS) i BPS og TPS.

Behandling med Itulazax resulterede i en statistisk signifikant behandlingseffekt i både BPS og TPS. Deltagere, der fik Itulazax, oplevede reduktioner i symptom- og medicinscorer i forhold til placebo med et gennemsnit på 50 dage (gennemsnitlig varighed af TPS) (Tabel 2).

**Tabel 2. Analyser relateret til symptom- og medicinscorer i pollensæsoner (TT-04)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primært endepunkt** | **N** | **Justeret middel-værdi** | **Absolut difference (placebo – Itulazax)****[95 % CL]** | **% i forhold til placebo [95 % CL]** | **p-værdi\*** |
| **Gennemsnitlig TCS i BPS (FASBPS)** |
| Placebo | 292 | 7,62  | --- | --- |  |
| Itulazax | 283 | 4,61 | 3,02 [1,99 ; 4,05] | 40 [28,24 ; 49,51] | ˂0,0001 |
| **Forud definerede vigtige sekundære endepunkter** | **N** | **Justeret middel-værdi** | **Absolut difference (placebo – Itulazax)****[95 % CL]** | **% i forhold til placebo [95 % CL]** | **p-værdi\*** |
| **Gennemsnitlig TCS i TPS (FASBPS)**  |
| Placebo | 292 | 6,22 | --- | --- |  |
| Itulazax | 283 | 3,95 | 2,27 [1,44 ; 3,11] | 37 [24,99 ; 46,62] | ˂0,0001 |
| **Gennemsnitlig DSS i BPS (FASBPS)** |
| Placebo | 292 | 3,60 | --- | --- |  |
| Itulazax | 283 | 2,28 | 1,32 [0,84 ; 1,81] | 37 [25,29 ; 46,70] | ˂0,0001 |
| **Gennemsnitlig DSS i TPS (FASBPS)** |
| Placebo | 292 | 3,02 | --- | --- |  |
| Itulazax | 283 | 2,03 | 0,99 [0,60 ; 1,38] | 33 [21,45 ; 42,56] | ˂0,0001 |
| **Forud definerede sekundære endepunkter** | **N** | **Justeret middel-værdi** | **Absolut difference (placebo – Itulazax)****[95 % CL]** | **% i forhold til placebo [95 % CL]** | **p-værdi\*** |
| **Gennemsnitlig DMS i BPS (FASBPS)** |
| Placebo | 292 | 3,21 | --- | --- |  |
| Itulazax | 283 | 1,63 | 1,58 [0,94 ; 2,22] | 49 [33,38 ; 62,41] | ˂0,0001 |
| **Gennemsnitlig DMS i TPS (FASBPS)** |
| Placebo | 292 | 2,58 | --- | --- |  |
| Itulazax | 283 | 1,37 | 1,20 [0,69 ; 1,72] | 47 [30,47 ; 60,29] | ˂0,0001 |
| **Gennemsnitlig TCS i el- og hasselpollensæsonen (FASBPS)** |
| Placebo | 286 | 4,07 | --- | --- |  |
| Itulazax | 278 | 2,87 | 1,21 [0,46 ; 1,96] | 30 [12,61 ; 43,80] | 0,0015 |
| N = antal deltagere med observationer, CL = konfidensgrænser, TCS = samlet kombineret score, BPS = birkepollensæson, TPS = træpollensæson, FASBPS = deltagere i komplet analysesæt med observationer i BPS, DSS = daglig symptomscore, DMS = daglig medicinscore, \*p-værdi er for testen af en absolut difference på 0.DSS var summen af 4 rhinitis- og 2 konjunktivitissymptomer (skala 0-18).DMS var summen af symptomatisk medicin udleveret af sponsor (skala 0-20).TPS: Defineret som dage inkluderet i hassel-, el- og birkepollensæsonen. BPS: Startdatoen var defineret som den første dag af 3 på hinanden følgende dage med birkepollental ≥30 pollen/m3, og stopdatoen var defineret som den sidste dag i den sidste forekomst af 3 på hinanden følgende dage med birkepollental ≥30 pollen/m3.El- og hasselsæson: Startdatoen var defineret som den første dag af 3 på hinanden følgende dage med pollental ≥10 pollen/m3, og stopdatoen var defineret som den sidste dag i den sidste forekomst af 3 på hinanden følgende dage med pollental ≥10 pollen/m3. |

Yderligere sekundære endepunkter understøttede den samlede behandlingseffekt af Itulazax. Deltagere i behandling med Itulazax rapporterede flere dage med minimale allergiske rhinokonjunktivitissymptomer sammenlignet med de deltagere, der fik placebo (milde dage) og færre dage med svære rhinokonjunktivitissymptomer i BPS (Tabel 3). Rhinitis-livskvalitet målt ved RQLQ(S) blev også forbedret for deltagerne i Itulazax-gruppen i forhold til placebo under BPS (Tabel 4). Lignende resultater er opnået for milde og svære dage og RQLQ under TPS. Resultaterne indikerede et samlet forbedret velbefindende for de deltagere, der fik behandling med Itulazax.

**Tabel 3. Analyser af estimeret andel af milde og svære dage i BPS (FASBPS) (TT-04)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Forud definerede sekundære endepunkter** | **N** | **Estimat** | **95 % CL** | **p-værdi** |
| **Estimeret andel af milde dage i BPS (%)** |
| Placebo | 292 | 42,65 |  |  |
| Itulazax | 283 | 58,80 |  |  |
|  | OR | 1,92 | [1,79 ; 2,06] | ˂0,0001 |
| **Estimeret andel af svære dage i BPS (%)** |
| Placebo | 292 | 22,62 |  |  |
| Itulazax | 283 | 12,12 |  |  |
|  | OR | 0,47 | [0,43 ; 0,52] | ˂0,0001 |
| BPS = birkepollensæson, FASBPS = deltagere i komplet analysesæt med observationer i BPS, N = antal deltagere med observationer, CL = konfidensgrænser, OR = odds-forhold.OR: beregnes som placebo/aktiv.Mild dag: dag uden indtag af antihistaminer eller olopatadin øjendråber og ingen individuelle symptomscorer over 1 (mild). Svær dag: dag med DSS ≥6 og mindst 2 moderate symptomer eller 1 svært symptom. |

**Tabel 4. Analyse af sæsonbestemt samlet RQLQ i BPS (FASBPS) (TT-04)**

| **Forud defineret sekundært endepunkt** | **N** | **Justeret middel-værdi** | **Absolut reduktion****(Itulazax - placebo)****[95 % CL]** | **p-værdi** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sæsonbestemt samlet RQLQ i BPS** |
| Placebo  | 292 | 1,45 |  |  |
| Itulazax | 283 | 0,99 | -0,45 [-0,63 ; -0,28] | ˂0,0001 |
| RQLQ = rhinokonjunktivitis-livskvalitet, BPS = birkepollensæson, FASBPS = deltagere i komplet analysesæt med observationer i BPS, N = antal deltagere med observationer, CL = konfidensgrænser. |

Pædiatrisk population

Effekten af Itulazax hos unge med birkepolleninduceret allergisk rhinitis og/elle konjunktivitis blev også undersøgt i TT-04-forsøget (n=25 Itulazax, n=32 placebo). Behandling med Itulazax resulterede i en relativ reduktion på 31 % (absolut reduktion 1,94) i TCS sammenlignet med placebo i birkepollensæsonen for undergruppen unge, men data er begrænsede. Sikkerheden ved Itulazax hos unge med birkepolleninduceret allergisk rhinitis og/eller konjunktivitis blev undersøgt i TT-02- (fase II) og TT-04-forsøget. Deskriptiv sammenligning af poolede sikkerhedsdata indikerede, at tolerabiliteten for Itulazax er den samme for voksne og unge, men data for unge er begrænsede.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Itulazax til børn under 5 år for birkepolleninduceret allergisk rhinitis/rhinokonjunktivitis (behandling af allergisk rhinitis/rhinokonjunktivitis) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Itulazax til børn på 5 år eller ældre for birkepolleninduceret allergisk rhinitis/rhinokonjunktivitis (behandling af allergisk rhinitis/rhinokonjunktivitis) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er ikke gennemført nogen kliniske studier af Itulazax’ farmakokinetiske profil og metabolisme. Effekten af allergen-immunterapi formidles via immunologiske mekanismer, og der er kun begrænsede oplysninger til rådighed om de farmakokinetiske egenskaber.

De aktive molekyler i et allergenekstrakt består primært af proteiner. Ved sublingualt administrerede allergen-immunterapiprodukter har studier vist, at der ikke forekommer nogen passiv absorption af allergenet via mundslimhinden. Evidens tyder på, at allergenet optages aktivt gennem mundslimhinden af dendritiske celler, specielt Langerhansceller. Allergener, som ikke absorberes på denne måde, forventes at blive hydrolyseret til aminosyrer og små polypeptider i mavetarmkanalens lumen. Der er ingen evidens for, at de allergener, der findes i Itulazax, absorberes i karsystemet i noget signifikant omfang efter sublingual administration.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Konventionelle studier af generel toksikologi, genetoksicitet og toksicitet i relation til reproduktion hos mus viser ingen speciel risiko for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Gelatine (fra fisk)

Mannitol

Natriumhydroxid (til justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orifarm A/S

 Energivej 15

 5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 65264

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. juli 2023

1. Gruppe, der er homolog til birk: *Betula verrucosa* (birk), *Alnus glutinosa* (el), *Carpinus betulus* (avnbøg), *Corylus avellana* (hassel), *Quercus alba* (eg) og *Fagus sylvatica* (bøg). [↑](#footnote-ref-1)