

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ITULAZAX 12 SQ-Bet Lyophilisat zur sublingualen Anwendung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Standardisierter Allergenextrakt aus Birkenpollen (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet* pro Lyophilisat zur sublingualen Anwendung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

* [SQ-Bet ist die Dosisseinheit für ITULAZAX. SQ ist eine Methode zur Standardisierung in Bezug auf die biologische Gesamtaktivität, den Majorallergengehalt und die Komplexität des Allergenextraktes. Bet ist eine Abkürzung für *Betula*.]

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zur sublingualen Anwendung

Weißes bis cremefarbenes gefriergetrocknetes Lyophilisat zur sublingualen Anwendung mit einer Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ITULAZAX ist indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren allergischen Rhinitis und/oder Konjunktivitis, die durch Pollen von Bäumen der Birken-homologen Gruppe¹ induziert wird. ITULAZAX wird angewendet bei Patienten mit einer Anamnese von anhaltenden Symptomen trotz Verwendung symptomlindernder Arzneimittel und dem Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber einem Mitglied der Birken-homologen Gruppe (Hautprick-Test und/oder spezifisches IgE).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung bei erwachsenen Patienten beträgt ein Lyophilisat zur sublingualen Anwendung (12 SQ-Bet) täglich.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit ITULAZAX außerhalb der Pollensaison zu beginnen und während der Baumpollensaison fortzusetzen. Es wurde eine klinische Wirkung während der Baumpollensaison (Bäume der Birken-homologen Gruppe) gezeigt, wenn die Behandlung mindestens 16 Wochen vor dem erwarteten Beginn der Baumpollensaison (Bäume der Birken-homologen Gruppe) begonnen und während der gesamten Pollensaison fortgesetzt wurde. Klinische Erfahrungen hinsichtlich eines intrasaisonalen Behandlungsbeginns liegen nicht vor.

Internationale Behandlungsleitlinien empfehlen eine 3-jährige Behandlungsdauer für die Allergie-

¹ Birken-homologe Gruppe: *Betula verrucosa* (Birke), *Alnus glutinosa* (Erle), *Carpinus betulus* (Hainbuche), *Corylus avellana* (Hasel), *Quercus alba* (Eiche) und *Fagus sylvatica* (Buche).

Immuntherapie, um eine Modifizierung der Krankheit zu erreichen. Die Langzeitwirksamkeit wurde bisher noch nicht untersucht. Wenn im ersten Behandlungsjahr mit ITULAZAX keine Verbesserung der Beschwerden beobachtet wird, besteht keine Indikation für die Fortsetzung der Therapie.

Ältere Menschen

Klinische Erfahrungen bei Patienten ≥ 65 Jahren sind begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die klinische Erfahrung mit ITULAZAX bei Kindern von 12 bis 17 Jahren ist begrenzt und die Sicherheit und Wirksamkeit von ITULAZAX bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. ITULAZAX ist daher nicht für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren zugelassen. Zurzeit vorliegende Daten für Jugendliche werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden und die zurzeit vorliegenden Daten unterstützen die Anwendung von ITULAZAX in dieser Patientengruppe noch nicht.

Art der Anwendung

Die Therapie mit ITULAZAX ist nur von Ärzten mit Erfahrung in der Therapie allergischer Erkrankungen einzuleiten. Die erste Dosis ist unter ärztlicher Aufsicht einzunehmen und der Patient ist anschließend für mindestens 30 Minuten ärztlich zu überwachen, um die Diskussion und etwaige Behandlung möglicher sofortiger Nebenwirkungen zu ermöglichen.

ITULAZAX ist ein Lyophilisat zur sublingualen Anwendung. Das Lyophilisat zur sublingualen Anwendung ist unmittelbar vor Gebrauch mit trockenen Fingern vorsichtig aus dem Blister zu entnehmen und unter die Zunge zu legen, wo es sich auflöst. Schlucken ist für etwa 1 Minute zu vermeiden. Während der folgenden 5 Minuten darf nichts gegessen oder getrunken werden.

Wenn die Behandlung mit ITULAZAX für einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen unterbrochen wird, kann die Behandlung durch den Patienten wiederaufgenommen werden. Wenn die Behandlung länger als 7 Tage unterbrochen wurde, wird empfohlen, vor der Wiederaufnahme der Behandlung einen Arzt zu konsultieren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile (für eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1).

Patienten mit einem $FEV_1 < 70$ % des Vorhersagewertes (nach adäquater pharmakologischer Therapie) bei Beginn der Behandlung.

Patienten, die in den letzten 3 Monaten vor Beginn der Behandlung eine schwere Asthma-Exazerbation hatten.

Patienten mit einem unkontrollierten Asthma in den letzten 3 Monaten vor Beginn der Behandlung.

Patienten mit aktiven systemischen Autoimmunerkrankungen (nicht auf eine Behandlung ansprechend) und Patienten mit Immundefekten, Immunschwäche oder Immunsuppression (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert.

Patienten mit akuter schwerer Entzündung in der Mundhöhle oder Wunden im Mund (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere systemische allergische Reaktionen

Im Fall von schweren systemischen allergischen Reaktionen, schweren Asthma-Exazerbationen, schwerem Pharynxödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen,

Veränderungen der Stimme, Blutdruckabfall oder Engegefühl im Hals ist die Therapie zu unterbrechen und sofort ein Arzt zu konsultieren. Flush, Pruritus, Hitzegefühl, allgemeines Unwohlsein und Unruhe/Angst können auf eine beginnende systemische Reaktion hinweisen.

Schwere systemische allergische Reaktionen können mit Adrenalin als eine Möglichkeit behandelt werden. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) und/oder COMT-Inhibitoren behandelt werden, verstärkt werden, was möglicherweise lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, reduziert sein.

Patienten mit Herzerkrankungen können im Falle von schweren systemischen allergischen Reaktionen möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben. Klinische Erfahrungen mit ITULAZAX bei Patienten mit Herzerkrankungen sind begrenzt, daher ist ITULAZAX bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht zu verschreiben.

Bei Patienten, die bereits früher eine systemische allergische Reaktion auf eine subkutane Allergie-Immuntherapie mit Baumpollen entwickelt haben, soll der Beginn einer Behandlung mit ITULAZAX sorgfältig geprüft werden. Außerdem sollen Maßnahmen zur Verfügung stehen, um eventuelle Reaktionen zu behandeln. Diese Empfehlung basiert auf Erfahrungen nach der Markteinführung einer entsprechenden sublingualen Tablette zur Gräserpollen-Immuntherapie. Diese Erfahrungen zeigen, dass das Risiko einer schweren allergischen Reaktion bei Patienten, die zuvor eine systemische allergische Reaktion auf eine subkutane Immuntherapie gegen Gräserpollen hatten, erhöht sein kann.

Asthma

Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen.

Eine schwere Asthma-Exazerbation in den letzten 12 Monaten ist ein bekannter Risikofaktor für zukünftige Exazerbationen. Für die Behandlung mit ITULAZAX liegen in diesem Fall begrenzte Daten vor.

Die Anwendung von ITULAZAX wurde nicht bei Patienten mit schwerem und/oder unkontrolliertem Asthma untersucht.

Patienten mit Asthma müssen über die Notwendigkeit informiert werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert.

Bei Patienten mit Asthma, die eine akute Infektion des Respirationstraktes haben, soll der Beginn der Behandlung mit ITULAZAX verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Entzündungen in der Mundhöhle

Bei Patienten mit schweren Entzündungen in der Mundhöhle (z.B. oraler Lichen planus, Ulzerationen im Mund oder Soor), Wunden im Mund oder nach chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle einschließlich Zahnextraktionen oder nach dem Verlust eines Zahns ist der Beginn der Behandlung mit ITULAZAX zu verschieben und eine begonnene Behandlung mit ITULAZAX vorübergehend zu unterbrechen, damit die Mundhöhle abheilen kann.

Lokale allergische Reaktionen

Während der Behandlung mit ITULAZAX ist der Patient dem Allergen ausgesetzt, auf das er allergisch ist. Daher sind während der Behandlung lokale allergische Reaktionen zu erwarten. Diese Reaktionen sind normalerweise leicht oder mittelschwer; trotzdem können schwerere Reaktionen auftreten. In den ersten Tagen der Anwendung zu Hause können Nebenwirkungen auftreten, die bei der Ersteinnahme nicht beobachtet wurden. Wenn der Patient während der Behandlung erhebliche lokale Nebenwirkungen hat, ist eine Therapie mit Antiallergika (z.B. Antihistaminika) in Betracht zu ziehen.

Eosinophile Ösophagitis

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit ITULAZAX wurden Fälle von eosinophiler Ösophagitis berichtet. Patienten mit schweren oder anhaltenden gastroösophagealen Symptomen, wie Dysphagie oder Dyspepsie, sollten die Behandlung mit ITULAZAX unterbrechen und müssen einen Arzt konsultieren.

Autoimmunerkrankungen in Remission

Es gibt nur begrenzte Daten zur Allergie-Immuntherapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Remission. ITULAZAX ist daher bei diesen Patienten mit Vorsicht zu verschreiben.

Gleichzeitige Schutzimpfung

Klinische Erfahrungen hinsichtlich einer gleichzeitigen Schutzimpfung während der Therapie mit ITULAZAX liegen nicht vor. Nach einer ärztlichen Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten kann eine Schutzimpfung ohne Unterbrechung der Therapie mit ITULAZAX erfolgen.

Fischallergie

ITULAZAX kann Spuren von Fischproteinen enthalten. Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen bei Patienten mit Fischallergie hin.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt und es wurden keine möglichen Arzneimittelinteraktionen aus weiteren Quellen identifiziert. Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatisch wirkenden Antiallergika kann die Toleranzschwelle des Patienten gegenüber der Immuntherapie erhöhen. Dies ist beim Absetzen solcher Arzneimittel zu beachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zu klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von ITULAZAX bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für den Fötus hin. Die Therapie mit ITULAZAX soll nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Kommt es während der Therapie zu einer Schwangerschaft, kann die Behandlung nach Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patientin (einschließlich der Lungenfunktion) und der Reaktionen auf die vorangegangenen Einnahmen von ITULAZAX fortgesetzt werden. Bei Patientinnen mit vorbestehendem Asthma wird eine engmaschige Überwachung während der Schwangerschaft empfohlen.

Stillzeit

Über die Anwendung von ITULAZAX während der Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor. Es sind keine Wirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten.

Fertilität

Es gibt für die Anwendung von ITULAZAX keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität. In einer Toxizitätsstudie an naiven Mäusen wurden bei wiederholter Gabe keine Effekte auf die Fortpflanzungsorgane beider Geschlechter beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit ITULAZAX hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Patienten, die ITULAZAX einnehmen, haben vor allem mit leichten bis mittelschweren lokalen allergischen Reaktionen zu rechnen, die innerhalb der ersten Tage der Behandlung auftreten und innerhalb weniger Monate (in vielen Fällen innerhalb von 1 - 2 Wochen) verschwinden. Für die überwiegende Zahl der Reaktionen ist zu erwarten, dass sie jeweils innerhalb von 10 Minuten nach der Einnahme von ITULAZAX beginnen und innerhalb einer Stunde wieder abklingen. Schwerere lokale allergische Reaktionen können vorkommen (siehe Abschnitt 4.4).

Auflistung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die folgende Tabelle enthält Nebenwirkungen im Zusammenhang mit ITULAZAX aus placebokontrollierten klinischen Studien, die überwiegend bei Erwachsenen durchgeführt wurden, und aus der Erfahrung seit Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit in Gruppen unterteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Orales Allergiesyndrom
	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Dysgeusie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr häufig	Juckreiz der Ohren
Augenerkrankungen	Häufig	Symptome einer allergischen Konjunktivitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Rachenirritationen
	Häufig	Husten, trockener Rachen, Dysphonie, Dyspnoe, oropharyngealer Schmerz, Pharynxödem, Parästhesie im Pharynx
	Gelegentlich	Kehlkopfödem, Engegefühl im Rachen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundödem, Juckreiz im Mund, orale Parästhesie, Juckreiz der Zunge
	Häufig	Abdominalschmerz, Diarrhö, Dyspepsie, Dysphagie, gastroösophageale Refluxerkrankung, Glossodynie, orale Hypoästhesie, Lippenödem, Juckreiz der Lippe, Übelkeit, orale Beschwerden, Blasen an der Mundschleimhaut, Stomatitis, Zungenschwellung
	Gelegentlich	Glossitis, Lippenbläschen, Ulzerationen im Mund, Reizung der Speiseröhre
	Nicht bekannt	Eosinophile Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Urtikaria
	Gelegentlich	Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und	Häufig	Beschwerden im Brustraum, Fremdkörpergefühl

Beschwerden am Verbreichungsort		
------------------------------------	--	--

* Symptome einer allergischen Konjunktivitis umfassen in der Regel Bindehauthyperämie, Augenreizung, Augenödem/Schwellung des Auges, Augenlidödem, Juckreiz der Augen, erhöhter Tränenfluss und okulare Hyperämie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Allergie-Immuntherapie mit ITULAZAX erfordert die wiederholte Verabreichung von natürlichem Allergen, auf das der Patient allergisch ist. Zu Beginn der Behandlung sind die Patienten über mögliche Nebenwirkungen und wie diese behandelt werden können zu informieren, um die Erwartungen an die Behandlung anzupassen und die Compliance zu optimieren.

Lokale allergische Reaktionen traten in den oberen Atemwegen oder im Gastrointestinaltrakt auf. Juckreiz im Mund wurde bei 39 %, Rachenirritationen bei 29 % und Juckreiz der Zunge bei 13 % der Patienten berichtet.

Systemische allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, sind bekannte Risiken bei Patienten, die eine Allergie-Immuntherapie erhalten und werden als Klasseneffekt angesehen.

Symptome eines oralen Allergiesyndroms können bei der Aufnahme von bestimmtem rohem Gemüse, Obst oder Nüssen auftreten. Die Behandlung mit ITULAZAX kann zu einer Verschlechterung der Symptome eines bereits bestehenden oralen Allergiesyndroms führen und in wenigen Fällen wurde ein Neuauftreten eines oralen Allergiesyndroms berichtet. In der Regel treten die Symptome zu Beginn der Behandlung auf und können im Laufe der Behandlung abklingen.

Kinder und Jugendliche

ITULAZAX ist nicht für Patienten unter 18 Jahren zugelassen. Die klinische Erfahrung mit ITULAZAX bei Kindern zwischen 12 und 17 Jahren ist begrenzt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von ITULAZAX bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Die berichteten Nebenwirkungen bei 35 Jugendlichen, die in klinischen Studien mit ITULAZAX behandelt wurden, waren in Häufigkeit, Art und Schweregrad denen bei Erwachsenen ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In einer Phase-I-Studie erhielten erwachsene Patienten mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis Dosen bis zu 24 SQ-Bet. Für Jugendliche liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von höheren Dosierungen als der empfohlenen täglichen Dosis von 12 SQ-Bet vor.

Wenn höhere Dosen als die empfohlene tägliche Dosis eingenommen werden, steigt das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos schwerer systemischer allergischer Reaktionen oder lokaler allergischer Reaktionen. Im Fall von schweren systemischen allergischen Reaktionen, schweren Asthma-Exazerbationen, schwerem Pharynxödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme, Blutdruckabfall oder Engegefühl im Hals ist zur

medizinischen Beurteilung sofort ein Arzt zu konsultieren. Diese Reaktionen sind mit einer entsprechenden symptomatischen Therapie zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergenextrakte, Baumpollen

ATC-Code: V01AA05

Wirkmechanismus

ITULAZAX ist ein Allergenextrakt zur Immuntherapie der allergischen Rhinitis und/oder Konjunktivitis, die durch Pollen von Bäumen der Birken-homologen Gruppe induziert wird. Bei der Allergie-Immuntherapie wird allergischen Personen wiederholt das entsprechende Allergen mit dem Ziel verabreicht, die Immunantwort auf das Allergen zu verändern.

Ziel der pharmakodynamischen Wirkung der Allergie-Immuntherapie ist das Immunsystem, wobei der genaue Mechanismus der klinischen Wirksamkeit noch nicht völlig geklärt ist. Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass die Immunantwort auf die Allergie-Immuntherapie durch die Bildung von allergenspezifischem IgG₄ charakterisiert ist. Allergenspezifisches IgG₄ konkurriert mit IgE um die Bindung an Allergene und reduziert dadurch die Aktivierung von Immunzellen. Eine Verminderung der IgE-Bindung an Birkenallergen wurde bei Patienten, die mit ITULAZAX behandelt wurden, bestätigt. Dies war begleitet von der Bildung einer behandlungsinduzierten systemischen IgG₄-Antwort, die für Birke spezifisch ist. Vor Beginn der Behandlung wurde eine ausgeprägte IgE-Kreuzreaktivität gegenüber Bäumen der Birken-homologen Gruppe beobachtet, was auf eine allergische Sensibilisierung gegenüber Bäumen dieser Gruppe hinweist. Nach der Behandlung mit ITULAZAX wurde ein vergleichbarer Grad an IgG₄-Kreuzreaktivität gegenüber Bäumen der Birken-homologen Gruppe beobachtet. Der Anstieg des IgG₄-Spiegels wird ungefähr nach 1 Monat Behandlung beobachtet und während des gesamten Behandlungszeitraums aufrechterhalten.

Die Behandlung mit ITULAZAX führt auch zu einem Anstieg der Serumspiegel von Apfel-spezifischem IgG₄ (Mal d 1).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ITULAZAX bei der Behandlung von Patienten mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis mit oder ohne Asthma (kontrolliert/teilweise kontrolliert) wurde in zwei randomisierten, doppelblind placebokontrollierten klinischen Studien (1 Phase-II-Studie und 1 Phase-III-Studie) untersucht. Insgesamt wurde ITULAZAX von den Probanden mit Birkenpollenallergie gut vertragen, ohne dass größere Sicherheitsbedenken festgestellt wurden. ITULAZAX führt zu Verbesserungen der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität, die sich in der Linderung von Allergiesymptomen und verringertem Bedarf an Allergie-Pharmakotherapie/symptomlindernder Medikation widerspiegelte. Die Wirksamkeitsergebnisse dieser zwei Studien sind nachstehend beschrieben.

Phase II (TT-03)

Die Phase-II-Studie war eine randomisierte, doppelblind placebokontrollierte Studie, die in einer Allergenexpositions-kammer mit Dosen von 2, 7 und 12 SQ-Bet (ITULAZAX) an 219 Erwachsenen mit Birkenpollen-induzierter Rhinokonjunktivitis durchgeführt wurde. Die ITULAZAX-Gruppe (12 SQ-Bet) umfasste 54 Probanden und die Placebogruppe 56 Probanden. Die Probanden wurden vor Behandlungsbeginn und nach 8, 16 und 24 Wochen der Behandlung Birkenpollen sowie vor Behandlungsbeginn und nach 24 Wochen der Behandlung Eichenpollen ausgesetzt. Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche Gesamtsymptomscore, der nach dem Aufenthalt in der Allergenexpositions-kammer mit Birkenpollen nach 24 Wochen ermittelt wurde. Der Gesamtsymptomscore wurde aus der Summe des nasalen Gesamtsymptomscores und des Augen-Gesamtsymptomscores ermittelt.

Die Behandlung mit ITULAZAX führte während der Birkenpollenexposition zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Gesamtsymptomscores im Vergleich zu Placebo nach 16 Wochen Behandlung,

die bis zum Studienende nach 24 Wochen Behandlung anhielt (Tabelle 1). Die Behandlung mit ITULAZAX führt ebenfalls zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Gesamtsymptomscores bei der Eichenpollenexposition nach 24 Wochen Behandlung (Tabelle I). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die klinische Wirksamkeit von ITULAZAX während der Birken- und Eichenpollenexposition ähnlich ist.

Tabelle 1. Auswertungen bezogen auf Symptomscores während der Expositionssitzungen mit Birken- und Eichenpollen (TT-03)

Primäre Endpunkte	N	Adjustierter Mittelwert	Absolute Differenz (Placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% relative Differenz zu Placebo [95% CL]	p-Wert *
Durchschnittlicher TSS während der Birkenpollenexposition in Woche 16 (modifiziertes FAS)					
Placebo	56	7,89	---	---	
ITULAZAX	54	6,18	1,70 [0,22 ; 3,18]	22 [3,18 ; 37,28]	0,02
Durchschnittlicher TSS während der Birkenpollenexposition in Woche 24 (modifiziertes FAS)					
Placebo	56	7,10	---	---	
ITULAZAX	54	5,29	1,81 [0,33 ; 3,28]	25 [5,32 ; 42,51]	0,02
Vordefinierter sekundärer Endpunkt	N	Adjustierter Mittelwert	Absolute Differenz (Placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% relative Differenz zu Placebo [95% CL]	p-Wert *
Durchschnittlicher TSS während der Eichenpollenexposition in Woche 24 (modifiziertes FAS)					
Placebo	56	7,47	---	---	
ITULAZAX	54	5,70	1,77 [0,18 ; 3,37]	24 [2,96 ; 41,31]	0,03

N = Anzahl der Probanden im Analyseset, modifiziertes FAS = alle Probanden mit Beobachtungen, *p-Wert ist für den Test einer absoluten Differenz von 0.

Die abhängige Variable der Analyse war die Quadratwurzel des durchschnittlichen TSS (Ergebnisse wurden auf die ursprüngliche Skala zurücktransformiert). Die Analyse basierte auf einem LME-Modell mit Behandlung, Besuch (8, 16 und 24 Wochen) und deren Zwei-Faktoren-Interaktionseffekt als fixe Klasseneffekte, dem durchschnittlichen TSS zu Studienbeginn als fixe Regressionsvariable und Kammerkohorte und -subjekt als Zufalls-Klassenvariable.

TSS= Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). CL= Grenzen des Konfidenzintervalls (Confidence Limits).

Phase III (TT-04)

Die Phase-III-Studie war eine randomisierte, doppelblind placebokontrollierte, multinationale Studie an 634 Erwachsenen und Jugendlichen (12-65 Jahre) mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis. Die Probanden erhielten ungefähr 16 Wochen vor Beginn der Baumpollensaison ITULAZAX (12 SQ-Bet) oder Placebo und setzten die Behandlung während der gesamten Saison mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 32 Wochen fort.

Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche kombinierte Gesamtscore (Total Combined Score, TCS) aus Rhinokonjunktivitis-Symptomen und dem Gebrauch von Bedarfsmedikation während der Birkenpollensaison (BPS).

Die vordefinierten sekundären Schlüsselendpunkte waren der TCS während der Baumpollensaison (Tree Pollen Season, TPS), die als kombinierte Erlen-, Hasel- und Birkenpollensaison definiert war, sowie der durchschnittliche tägliche Rhinokonjunktivitis-Symptomscore (Daily Symptom Score, DSS) während der BPS und TPS. Zu den vordefinierten sekundären Endpunkten gehörte der durchschnittliche tägliche Medikationenscore (Daily Medication Score, DMS) während der BPS und TPS.

Die Behandlung mit ITULAZAX führte im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikanten

Behandlungseffekt, sowohl während der BPS als auch während der TPS.
 Probanden, die mit ITULAZAX behandelt wurden, hatten im Durchschnitt 50 Tage lang (durchschnittliche Dauer der TPS) reduzierte Symptome und Medikamentenscores im Vergleich zu den Placebo-Probanden (Tabelle 2).

Tabelle 2. Auswertungen bezogen auf Symptom- und Medikamentenscores während der Pollensaison (TT-04)

Primärer Endpunkt	N	Adjustierter Mittelwert	Absolute Differenz (Placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% relative Differenz zu Placebo [95% CL]	p-Wert *
Durchschnittlicher TCS während der BPS (FASBPS)					
Placebo	292	7,62	---	---	
ITULAZAX	283	4,61	3,02 [1,99 ; 4,05]	40 [28,24 ; 49,51]	<0,0001
Vordefinierte sekundäre Schlüsselendpunkte	N	Adjustierter Mittelwert	Absolute Differenz (Placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% relative Differenz zu Placebo [95% CL]	p-Wert *
Durchschnittlicher TCS während der TPS (FASBPS)					
Placebo	292	6,22	---	---	
ITULAZAX	283	3,95	2,27 [1,44 ; 3,11]	37 [24,99 ; 46,62]	<0,0001
Durchschnittlicher DSS während der BPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,60	---	---	
ITULAZAX	283	2,28	1,32 [0,84 ; 1,81]	37 [25,29 ; 46,70]	<0,0001
Durchschnittlicher DSS während der TPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,02	---	---	
ITULAZAX	283	2,03	0,99 [0,60 ; 1,38]	33 [21,45 ; 42,56]	<0,0001
Vordefinierte sekundäre Endpunkte	N	Adjustierter Mittelwert	Absolute Differenz (Placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% relative Differenz zu Placebo [95% CL]	p-Wert *
Durchschnittlicher DMS während der BPS (FASBPS)					
Placebo	292	3,21	---	---	
ITULAZAX	283	1,63	1,58 [0,94 ; 2,22]	49 [33,38 ; 62,41]	<0,0001
Durchschnittlicher DMS während der TPS (FASBPS)					
Placebo	292	2,58	---	---	
ITULAZAX	283	1,37	1,20 [0,69 ; 1,72]	47 [30,47 ; 60,29]	<0,0001
Durchschnittlicher TCS während der Erlen- und Haselpollensaison (FASBPS)					
Placebo	286	4,07	---	---	
ITULAZAX	278	2,87	1,21 [0,46 ; 1,96]	30 [12,61 ; 43,80]	0,0015

N = Anzahl der Probanden mit Beobachtungen, CL= Grenzen des Konfidenzintervalls, TCS = kombinierter Gesamtscore, BPS = Birkenpollensaison, TPS = Baumpollensaison, FASBPS = Probanden des Full Analysis Set mit Beobachtungen während der BPS, DSS = täglicher Symptomscore, DMS = täglicher Medikamentenscore, *p-Wert ist für den Test mit der absoluten Differenz zu 0 berechnet. DSS war die Summe aus 4 Rhinitis- und 2 Konjunktivitisssymptomen (Gesamtskala 0-18). DMS war die Summe an Bedarfsmedikation, die vom Sponsor zur Verfügung gestellt wurde (Gesamtskala 0-20). TPS: Festgelegt als alle Tage, die zur Hasel-, Erlen- oder Birkenpollensaison gehören. BPS: Der Startzeitpunkt wurde als der erste Tag von 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Birkenpollenkonzentration ≥ 30 Pollenkörner/m³ festgelegt und der Endzeitpunkt als der letzte Tag des letzten Auftretens von 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Birkenpollenkonzentration ≥ 30 Pollenkörner/m³. Erlen- und Haselsaison: Der Startzeitpunkt wurde als der erste Tag von 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Pollenkonzentration ≥ 10 Pollenkörner/m³ festgelegt und der Endzeitpunkt als der letzte Tag des letzten Auftretens von 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Pollenkonzentration ≥ 10 Pollenkörner/m³.

Zusätzliche sekundäre Endpunkte bestätigten den allgemeinen Behandlungseffekt von ITULAZAX. Probanden, die mit ITULAZAX behandelt wurden, berichteten während der BPS über mehr Tage mit minimalen allergischen Rhinokonjunktivitis-Symptomen (Tage mit leichten Symptomen) im Vergleich zu den Placebo-Probanden und über weniger Tage mit schweren Rhinokonjunktivitis-Symptomen (Tabelle 3). Die Rhinitis-Lebensqualität, gemessen mit dem Fragebogen zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis RQLQ(S), war ebenfalls für Probanden in der ITULAZAX-Gruppe im Vergleich zu Placebo während der BPS verbessert (Tabelle 4). Während der TPS waren die Ergebnisse für die Tage mit leichten/schweren Symptomen und RQLQ ähnlich. Diese Ergebnisse zeigten insgesamt ein verbessertes Wohlbefinden für Probanden, die mit ITULAZAX behandelt wurden.

Tabelle 3 Geschätzter Anteil von Tagen mit leichten bzw. schweren Symptomen während der BPS (FASBPS) (TT-04)

Vordefinierte sekundäre Endpunkte	N	Schätzwert	95% CL	p-Wert
Geschätzter Anteil von Tagen mit leichten Symptomen während der BPS (%)				
Placebo	292	42,65		
ITULAZAX	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79 ; 2,06]	<0,0001
Geschätzter Anteil von Tagen mit schweren Symptomen während der BPS (%)				
Placebo	292	22,62		
ITULAZAX	283	12,12		
	OR	0,47	[0,43 ; 0,52]	<0,0001

BPS = Birkenpollensaison, FASBPS = Probanden des Full Analysis Set mit Beobachtungen während der BPS, N = Anzahl der Probanden mit Beobachtungen, CL= Grenzen des Konfidenzintervalls, OR = odds-ratio.

OR: Berechnet als Placebo/Wirkstoff.

Tag mit leichten Symptomen: Tag ohne Einnahme/Anwendung von Antihistaminika oder Olopatadin-Augentropfen und keinem individuellen Symptomscore größer als 1 (leicht).

Tag mit schweren Symptomen: Tag mit DSS ≥ 6 und mindestens 2 mittelschweren Symptomen oder 1 schwerem Symptom.

Tabelle 4. Auswertung des saisonalen Gesamt-RQLQ während der BPS (FASBPS) (TT-04)

Vordefinierter sekundärer Endpunkt	N	Adjustierter Mittelwert	Absolute Abnahme (ITULAZAX - Placebo) [95% CL]	p-Wert
Saisonaler Gesamt-RQLQ während der BPS				
Placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63 ; -0,28]	<0,0001

RQLQ = Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis, BPS = Birkenpollensaison, TPS = Baumpollensaison, FASBPS = Probanden (des Full Analysis Set) mit Beobachtungen während der BPS, N = Anzahl der Probanden mit Beobachtungen, CL= Grenzen des Konfidenzintervalls

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von ITULAZAX bei Jugendlichen mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis wurde ebenfalls in der TT-04-Studie untersucht (ITULAZAX n= 25, Placebo n=32). Die Behandlung mit ITULAZAX führte bei der jugendlichen Untergruppe während der Birkenpollensaison zu einer relativen Abnahme des TCS um 31 % (absolute Abnahme 1,94) im Vergleich zu Placebo, jedoch sind die Daten begrenzt. Die Sicherheit von ITULAZAX bei Jugendlichen mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis wurde in der TT-02 (Phase II) und der TT-04-Studie untersucht. Ein deskriptiver Vergleich der gepoolten Sicherheitsdaten ergab, dass die Verträglichkeit von ITULAZAX bei Erwachsenen und Jugendlichen ähnlich ist, die Daten für Jugendliche sind jedoch begrenzt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ITULAZAX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern unter 5 Jahren mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis (Behandlung von allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis) gewährt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ITULAZAX eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern ab 5 Jahren mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis (Behandlung von allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik und des Metabolismus von ITULAZAX durchgeführt. Die Wirkung der Allergie-Immuntherapie wird durch immunologische Mechanismen vermittelt und es stehen nur begrenzt Informationen über die pharmakokinetischen Eigenschaften zur Verfügung.

Die aktiven Moleküle eines Allergenextraktes bestehen hauptsächlich aus Proteinen. Studien für Produkte zur sublingualen Allergie-Immuntherapie haben gezeigt, dass keine passive Absorption des Allergens durch die Mundschleimhaut stattfindet. Die Datenlage deutet darauf hin, dass das Allergen über die Mundschleimhaut durch dendritische Zellen, insbesondere Langerhans-Zellen, aufgenommen wird. Man geht davon aus, dass die nicht auf diese Weise absorbierten Allergene im Lumen des Gastrointestinaltraktes zu Aminosäuren und kleinen Polypeptiden hydrolysiert werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die in ITULAZAX enthaltenen Allergene nach sublingualer Verabreichung in nennenswertem Umfang in das Gefäßsystem absorbiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien zur allgemeinen Toxizität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität bei Mäusen ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine (aus Fisch gewonnen)
Mannitol
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Original-Blisterverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminiumblisterstreifen in einem Umkarton. Jeder Blisterstreifen enthält 10 Lyophilisate zur sublingualen Anwendung.

Packungsgrößen: 30 Lyophilisate zur sublingualen Anwendung
 90 Lyophilisate zur sublingualen Anwendung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Vertrieb in Österreich durch:
ALK-Abelló Allergie-Service GmbH
Steingasse 6a
4020 Linz

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 238995

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. August 2019 / Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.