

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ITULAZAX 12 SQ-Bet lyofilisaat voor sublinguaal gebruik.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gestandaardiseerd allergeenextract van pollen van berk (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet\* per lyofilisaat voor sublinguaal gebruik.

\* [SQ-Bet is de dosiseenheid voor ITULAZAX. SQ is een methode voor standaardisatie ten aanzien van biologische sterkte, hoeveelheid van belangrijkste allergeen en complexiteit van het allergeenextract. Bet is een afkorting voor Betula.]

Het gehalte van het individuele allergeen Bet v 1 wordt bepaald volgens Ph. Eur. wat gemiddeld 194 microgram is per tablet voor sublinguaal gebruik. De klinische werkzaamheid en de klinische veiligheid van allergeen-immunotherapie (AIT) producten is ook afhankelijk van andere factoren, zoals het productieproces, de formulering, de productsamenstelling en de toediening.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyofilisaat voor sublinguaal gebruik (smelttablet).

Wit tot gebroken wit, gevriesdroogd lyofilisaat voor sublinguaal gebruik met een ingeslagen afbeelding.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

ITULAZAX is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep<sup>1</sup>. ITULAZAX is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptoomverlichtende medicatie, en een positieve testuitslag voor sensibilisatie voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

---

<sup>1</sup> berken homologe groep: *Betula verrucosa* (berk), *Alnus glutinosa* (els), *Carpinus betulus* (haagbeuk), *Corylus avellana* (hazelaar), *Quercus alba* (eik) en *Fagus sylvatica* (beuk).

De aanbevolen dosis voor volwassen patiënten is dagelijks één lyofilisaat voor sublinguaal gebruik (12 SQ-Bet).

Het wordt aanbevolen om de behandeling met ITULAZAX buiten het pollenseizoen te starten en deze voort te zetten gedurende het boompollenseizoen. Er is een klinisch effect in het boompollenseizoen (berken homologe groep) aangetoond wanneer de behandeling ten minste 16 weken vóór het verwachte begin van het boompollenseizoen (berken homologe groep) wordt gestart en gedurende het gehele seizoen wordt voortgezet. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor de start van de behandeling in het seizoen.

Internationale behandelingsrichtlijnen geven aan dat met allergie-immunotherapie een effect op het natuurlijke beloop van de aandoening kan worden bereikt na een behandelperiode van 3 jaar. De werkzaamheid op lange termijn is nog niet vastgesteld. Indien er geen verbetering wordt waargenomen in het eerste jaar van de behandeling met ITULAZAX, is er geen indicatie om de behandeling voort te zetten.

#### *Oudere patiënten*

Klinische ervaring bij patiënten  $\geq 65$  jaar is beperkt.

#### *Pediatrie patiënten*

Klinische ervaring met ITULAZAX bij kinderen van 12-17 jaar is beperkt en bij kinderen  $< 12$  jaar zijn veiligheid en werkzaamheid niet vastgesteld. Daarom is ITULAZAX niet bedoeld voor gebruik bij patiënten  $< 18$  jaar. De thans beschikbare gegevens van adolescenten worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot een dosering en de huidige gegevens ondersteunen het gebruik van ITULAZAX voor deze populatie nog niet.

#### Wijze van toediening

De behandeling met ITULAZAX dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van allergische aandoeningen. Het eerste lyofilisaat voor sublinguaal gebruik dient onder medisch toezicht te worden ingenomen en de patiënt dient ten minste een half uur lang te worden gemonitord om eventuele directe bijwerkingen te kunnen bespreken en behandelen.

ITULAZAX is een lyofilisaat voor sublinguaal gebruik. Het lyofilisaat voor sublinguaal gebruik dient met droge vingers direct na openen uit de blisterverpakking te worden genomen en onder de tong te worden geplaatst, alwaar het zal smelten. Slikken dient te worden vermeden gedurende ongeveer één minuut. Niet eten en drinken gedurende 5 minuten na inname.

Indien de behandeling met ITULAZAX gedurende een periode van maximaal 7 dagen wordt onderbroken, kan de patiënt zelf de behandeling hervatten. Indien de behandeling gedurende meer dan 7 dagen wordt onderbroken, wordt aanbevolen contact op te nemen met een arts voordat de behandeling wordt hervat.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen (voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1).

Patiënten met  $FEV_1 < 70\%$  van een voorspelde waarde (na adequate farmacologische behandeling) bij aanvang van de behandeling.

Patiënten bij wie in de afgelopen 3 maanden vóór aanvang van de behandeling sprake was van een ernstige astma-exacerbatie.

Bij patiënten die in de afgelopen 3 maanden vóór aanvang van de behandeling ongecontroleerd astma hadden.

Patiënten met actieve systemische auto-immuunziekten (niet reagerend op behandeling) en patiënten met immuundeficiënties, immunodeficiënties of immunosuppressie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met kwaadaardige neoplasie met huidige ziekterelevantie.

Patiënten met acute ernstige mondontsteking of wonden in de mond (zie rubriek 4.4).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Ernstige systemische allergische reacties

Behandeling dient te worden stopgezet en een arts dient onmiddellijk te worden geraadpleegd in geval van ernstige systemische allergische reacties, een ernstige exacerbatie van astma, ernstig faryngeaal oedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, stemveranderingen, hypotensie of een vol gevoel in de keel. Systemische symptomen kunnen beginnen met blozen, pruritus, gevoel van warmte, algeheel gevoel van ongemak en agitatie/onrust.

Een optie voor het behandelen van ernstige systemische allergische reacties is adrenaline. De effecten van adrenaline kunnen worden versterkt indien patiënten behandeld worden met tricyclische antidepressiva, monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) en/of COMT-remmers, met mogelijk fatale gevolgen. De effecten van adrenaline kunnen verminderd zijn bij patiënten die worden behandeld met bètablokkers.

Patiënten met een hartziekte kunnen een verhoogd risico hebben in geval van ernstige systemische allergische reacties. Klinische ervaring met behandeling met ITULAZAX bij patiënten met een hartziekte is beperkt, en voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van allergie-immunotherapie bij patiënten met een ernstige cardiovasculaire ziekte.

Voorzichtigheid is geboden bij het starten van ITULAZAX bij patiënten die eerder een systemische allergische reactie hebben gehad op subcutane immunotherapie voor boompollenallergie, en maatregelen om mogelijke reacties te kunnen behandelen dienen beschikbaar te zijn. Dit is gebaseerd op post-marketingervaring met een vergelijkbare sublinguale immunotherapie voor graspollen in tabletvorm, waaruit blijkt dat het risico op een ernstige allergische reactie kan zijn verhoogd bij patiënten die eerder een systemische allergische reactie hebben gehad op subcutane immunotherapie voor graspollen.

##### Astma

Astma is een bekende risicofactor voor ernstige systemische allergische reacties.

Ernstige exacerbatie van astma binnen de afgelopen 12 maanden is een bekende risicofactor voor toekomstige exacerbaties. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de behandeling met ITULAZAX in deze situatie.

ITULAZAX is niet onderzocht bij patiënten met ernstige en/of ongecontroleerde astma.

Patiënten met astma dienen op de hoogte te worden gebracht van de noodzaak om onmiddellijk medische hulp in te roepen als hun astma plotseling verergert.

Bij patiënten met astma die een acute luchtweginfectiekrijgen, dient de start van de behandeling met ITULAZAX te worden uitgesteld totdat de infectie is verdwenen.

##### Ontsteking in de mond

Bij patiënten met een ernstige ontsteking in de mond (bijv. lichen planus in de mond, mondzweren of candidiasis), wonden in de mond of na een operatie aan de mond, waaronder het trekken van tanden of kiezen, of na het verlies van tanden, dient behandeling met ITULAZAX te worden uitgesteld of lopende behandeling tijdelijk te worden onderbroken om de mondholte te laten genezen.

### Lokale allergische reacties

Bij een behandeling met ITULAZAX wordt de patiënt blootgesteld aan het allergeen dat de allergische klachten veroorzaakt. Daarom zijn lokale allergische reacties te verwachten tijdens de behandelperiode. Deze reacties zijn meestal mild tot matig van ernst, maar ernstigere reacties kunnen optreden. Tijdens de eerste paar dagen van toediening thuis kunnen bijwerkingen optreden die niet werden waargenomen op de eerste dag van de behandeling. Indien de patiënt last krijgt van significante lokale bijwerkingen van de behandeling, dient allergie-farmacotherapie (bijv. antihistaminica) te worden overwogen.

### Eosinofiele oesofagitis

Gevalen van eosinofiele oesofagitis zijn gemeld in combinatie met de behandeling van ITULAZAX. Bij patiënten met ernstige of aanhoudende gastro-oesofageale symptomen zoals dysfagie of dyspepsie moet de behandeling met ITULAZAX worden onderbroken en moet een medische evaluatie plaatsvinden.

### Auto-immuunziekten in remissie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de behandeling met allergie-immunotherapie bij patiënten met auto-immuunziekten die in remissie zijn. Bij het voorschrijven van ITULAZAX aan deze patiënten is daarom voorzichtigheid geboden.

### Vaccinatie tijdens de behandeling

Klinische ervaring met betrekking tot vaccinatie tijdens behandeling met ITULAZAX ontbreekt. Vaccinatie kan worden gegeven zonder de behandeling met ITULAZAX te onderbreken na medische evaluatie van de algehele gezondheidstoestand van de patiënt.

### Visallergie

ITULAZAX kan sporen van viseiwit bevatten. Beschikbare data tonen geen verhoogd risico op allergische reacties bij patiënten met een visallergie.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interactie uitgevoerd bij mensen en niets wijst op een mogelijke interactie met andere geneesmiddelen. Gelijktijdige behandeling met symptomatische anti-allergische medicatie kan de tolerantiegrens van de patiënt voor immunotherapie verhogen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het staken van dergelijke medicatie.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de klinische ervaring van het gebruik van ITULAZAX bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren wijst niet op een verhoogd risico voor de foetus. Behandeling met ITULAZAX dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap. Indien een patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, mag de behandeling worden voortgezet na beoordeling van de algehele gezondheidstoestand (inclusief longfunctie) van de patiënt en de respons op eerdere toediening van ITULAZAX. Bij patiënten met reeds bestaande astma wordt nauwlettend toezicht tijdens de zwangerschap aanbevolen.

### Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van ITULAZAX tijdens het geven van borstvoeding. Er worden geen effecten verwacht bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij gebruik van ITULAZAX. In een toxiciteitsonderzoek met herhaaldelijke doses bij nog niet eerder behandelde muizen werden geen effecten waargenomen op de geslachtsorganen van beide geslachten.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ITULAZAX heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Patiënten die ITULAZAX gebruiken kunnen voornamelijk verwachten dat binnen de eerste paar dagen van de behandeling milde tot matige lokale allergische reacties zullen optreden, die binnen een paar maanden zullen verdwijnen (in veel gevallen binnen ongeveer twee weken). In de meeste gevallen kan men verwachten dat op iedere dag dat de reactie optreedt, deze binnen 10 minuten na inname van ITULAZAX zal beginnen en binnen een uur zal afnemen. Er kunnen ernstigere lokale allergische reacties optreden (zie rubriek 4.4).

##### Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen geassocieerd met ITULAZAX, verkregen op basis van placebogecontroleerde klinische onderzoeken die voornamelijk zijn uitgevoerd bij volwassenen en post-marketing ervaring, worden in de tabel hieronder weergegeven.

De bijwerkingen worden overeenkomstig de frequenties in groepen verdeeld: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Vaak</i>	Rinitis
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Vaak</i>	Orale-allergiesyndroom
	<i>Niet bekend</i>	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Dysgeusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Oorpruritus
Oogaandoeningen	<i>Vaak</i>	Symptomen van allergische conjunctivitis*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Irritatie van de keel
	<i>Vaak</i>	Hoest, droge keel, dysfonie, dyspneu, orofaryngeale pijn, faryngeaal oedeem, faryngeale paresthesie
	<i>Soms</i>	Laryngeaal oedeem, beklemmend gevoel in de keel
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Oedeem in de mond, pruritus van de mond, orale paresthesie, tongpruritus
	<i>Vaak</i>	Buikpijn, diarree, dyspepsie, dysfagie, gastro-oesofageale refluxziekte, glossodynie, orale hypoesthesie, gezwollen lippen, jeukende lippen, misselijkheid, onaangenaam gevoel in de mond, oromucosale blaarvorming, stomatitis, gezwollen tong
	<i>Soms</i>	Glossitis, blaar op de lip, mondzweren, oesofageale irritatie
	<i>Niet bekend</i>	Eosinophilic oesophagitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak</i>	Urticaria
	<i>Soms</i>	Angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak</i>	Onaangenaam gevoel op de borst, 'vreemd-voorwerpgevoel' (het gevoel dat er iets in het oog zit)

\* Symptomen van allergische conjunctivitis omvatten doorgaans conjunctivale hyperemie, oogirritatie, oogoeedeem/zwelling, ooglidoeedeem, oogpruritus, verhoogde traanproductie en oculaire hyperemie.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Allergie-immunotherapie met ITULAZAX omvat herhaalde toediening van natuurlijk allergeen waarvoor de patiënt allergisch is. Bij de start van de behandeling dienen de patiënten te worden geïnformeerd over de bijwerkingen die ze waarschijnlijk zullen krijgen en hoe ze hiermee om kunnen gaan, zodat de verwachtingen kunnen worden afgestemd op de behandeling en therapietrouw kan worden geoptimaliseerd.

Lokale allergische reacties manifesteren zich in de bovenste luchtwegen of in het maagdarmsstelsel. Jeukende mond werd gemeld bij 39% van de patiënten, irritatie van de keel bij 29% van de patiënten en jeukende tong werd gemeld bij 13% van de patiënten.

Systemische allergische reacties, waaronder anafylactische reacties, zijn bekende risico's bij patiënten die allergie-immunotherapie krijgen en worden beschouwd als een klasse-effect.

Symptomen van het orale-allergiesyndroom kunnen optreden bij inname van bepaalde rauwe groenten, fruit of noten. Behandeling met ITULAZAX kan de symptomen van reeds bestaand orale-allergiesyndroom verergeren en er zijn enkele nieuwe gevallen van orale-allergiesyndroom gemeld. Symptomen treden doorgaans op bij de start van de behandeling en kunnen verdwijnen wanneer de behandeling wordt voortgezet.

### Pediatrische patiënten

ITULAZAX is niet bedoeld voor gebruik bij patiënten <18 jaar. Klinische ervaring met ITULAZAX bij kinderen van 12-17 jaar is beperkt. De veiligheid en werkzaamheid van ITULAZAX bij kinderen <12 jaar zijn nog niet vastgesteld. De gemelde bijwerkingen bij 35 adolescenten, die in klinische onderzoeken werden blootgesteld aan ITULAZAX, waren vergelijkbaar met die bij volwassenen qua frequentie, type en ernst.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gemonitord. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

In een fase I-onderzoek zijn volwassen proefpersonen met door berkenpollen geïnduceerde allergische rinitis en/of conjunctivitis blootgesteld aan doses van maximaal 24 SQ-Bet. Voor adolescenten zijn er geen gegevens beschikbaar voor blootstelling aan een dosis boven de aanbevolen dagelijkse dosering van 12 SQ-Bet.

Als hogere doses dan de aanbevolen dagelijkse dosering worden ingenomen kan het risico op bijwerkingen toenemen, waaronder het risico op ernstige systemische allergische reacties of lokale allergische reacties. In het geval van ernstige systemische allergische reacties, ernstige astma-exacerbatie, ernstig faryngeaal oedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, verandering van de stem, hypotensie of een vol gevoel in de keel, is onmiddellijk medische evaluatie nodig. Deze reacties moeten worden behandeld met relevante symptomatische medicatie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Allergeenextracten, boompollen  
ATC-code: V01AA05

### Werkingsmechanisme

ITULAZAX is een allergeenextract voor de immunotherapie van door boompollen (aan berken homologe groep) geïnduceerde allergische rinitis en/of conjunctivitis. Allergie-immunotherapie met allergeenproducten houdt in dat er herhaaldelijk allergenen worden toegediend aan allergische personen met het doel de immunologische reactie op het allergeen te veranderen.

De farmacodynamische effecten van allergie-immunotherapie werken op het immuunsysteem, maar het precieze werkingsmechanisme dat ten grondslag ligt aan de klinische werkzaamheid is nog niet geheel duidelijk. Verschillende onderzoeken hebben echter aangetoond dat de immunologische respons op allergie-immunotherapie wordt gekenmerkt door een inductie van allergeenspecifieke IgG<sub>4</sub>. Allergeenspecifieke IgG<sub>4</sub> concurreert met IgE om de binding aan allergenen, en vermindert daarmee de activering van immuuncellen. De vermindering van IgE-binding aan berkenallergeen is bevestigd voor met ITULAZAX behandelde proefpersonen, en dit ging gepaard met de inductie van een behandelinggeïnduceerde systemische IgG<sub>4</sub>-respons die specifiek voor de berk was. Vóór de start van de behandeling werd voor de aan berken homologe bomen een uitgebreide IgE-kruisreactiviteit waargenomen, wat dus duidt op allergische sensibilisatie voor de bomen in deze groep, en na behandeling met ITULAZAX werd een vergelijkbaar niveau van IgG<sub>4</sub>-kruisreactiviteit voor de aan berken homologe bomen waargenomen. De toename in IgG<sub>4</sub>-niveaus wordt waargenomen na ongeveer 1 maand behandeling en blijft gedurende de gehele behandelingsperiode gehandhaafd.

Behandeling met ITULAZAX resulteert ook in een stijging in de serumniveaus van appel(Mal d 1)-specifieke IgG<sub>4</sub>.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ITULAZAX bij de behandeling van proefpersonen met door berkenpollen geïnduceerde allergische rinitis en/of conjunctivitis met of zonder astma (gecontroleerd/gedeeltelijk gecontroleerd) zijn aangetoond in 2 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (1 fase II en 1 fase III). In het algemeen werd ITULAZAX goed verdragen door voor berkenpollen allergische proefpersonen, zonder dat er grote veiligheidsproblemen werden waargenomen. ITULAZAX leidt tot verbeteringen in de ziektebeheersing en de kwaliteit van leven, zoals weerspiegeld door symptoomverlichtingen de verminderde behoefte aan allergie-farmacotherapie-medicatie voor symptoomverlichting. De werkzaamheidsresultaten van de 2 onderzoeken worden hieronder beschreven.

#### *Fase II (TT-03)*

Het fase II-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat werd uitgevoerd in een blootstellingskamer waarin patiënten werden blootgesteld aan allergenen, met doses van 2, 7 en 12 SQ-Bet (ITULAZAX) bij 219 volwassenen met door berkenpollen geïnduceerde rhinconjunctivitis. De ITULAZAX-groep die 12 SQ-Bet kreeg omvatte 54 proefpersonen, en de placebogroep omvatte 56 proefpersonen. De proefpersonen werden vóór de start van de behandeling en na 8, 16 en 24 weken behandeling blootgesteld aan berkenpollen, en vóór de start van de behandeling en na 24 weken behandeling aan eikenpollen. Het primaire eindpunt was de gemiddelde totale symptoomscore tijdens de sessie in de blootstellingskamer in week 24. De totale symptoomscore werd berekend als de som van de totale nasale symptoomscore en de totale oogscore.

Behandeling met ITULAZAX resulteerde na 16 weken behandeling in een verlaging van de totale symptoomscore tijdens blootstelling aan berkenpollen, in vergelijking met placebo, iets wat tot het einde van het onderzoek na 24 weken behandeling in stand bleef (Tabel 1). Behandeling met ITULAZAX resulteerde na 24 weken behandeling ook in een verlaging van de totale symptoomscore tijdens blootstelling aan eikenpollen (Tabel 1). De resultaten suggereren dat de klinische werkzaamheid van ITULAZAX tijdens blootstelling aan berken- en eikenpollen vergelijkbaar is.

**Tabel 1 Analyses met betrekking tot symptoomscores tijdens sessies met berk en eik (TT-03)**

Primair eindpunten	N	Gecorrigeerd gemiddelde	Absoluut verschil (placebo – ITULAZAX) [95% BI]	% ten opzichte van placebo [95% BI]	p-waarde*
--------------------	---	-------------------------	---	-------------------------------------	-----------

<b>Gemiddelde TSS tijdens de sessie met berk in week 16 (gemodificeerde FAS)</b>					
Placebo	56	7,89	---	---	
ITULAZAX	54	6,18	1,70 [0,22 ; 3,18]	22 [3,18 ; 37,28]	0,02
<b>Gemiddelde TSS tijdens de sessie met berk in week 24 (gemodificeerde FAS)</b>					
Placebo	56	7,10	---	---	
ITULAZAX	54	5,29	1,81 [0,33 ; 3,28]	25 [5,32 ; 42,51]	0,02
<b>Vooraf gedefinieerde secundaire eindpunt</b>	<b>N</b>	<b>Gecorrigeerd gemiddelde</b>	<b>Absoluut verschil (placebo – ITULAZAX) [95% BI]</b>	<b>% ten opzichte van placebo [95% BI]</b>	<b>p-waarde*</b>
<b>Gemiddelde TSS tijdens de sessie met eik in week 24 (gemodificeerde FAS)</b>					
Placebo	56	7,47	---	---	
ITULAZAX	54	5,70	1,77 [ 0,18 ; 3,37]	24 [2,96 ; 41,31]	0,03

N = aantal proefpersonen in analyseset, gemodificeerde FAS = alle proefpersonen met waarnemingen,

\*p-waarde is voor de test van een absoluut verschil van 0.

De responsvariabele in de analyse was: de vierkantswortel van de gemiddelde TSS (de resultaten werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal). De analyse was gebaseerd op een LME-model met behandeling, bezoek (8, 16 en 24 weken) en hun twee-factor- interactie als vaste klasse-effecten, de gemiddelde TSS bij baseline als een vaste regressievariabele en kamercohort en proefpersoon als willekeurige klassevariabelen. TSS= totale symptoomscore. BI = betrouwbaarheidsinterval.

### *Fase III (TT-04)*

Het fase III-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multinationalaal onderzoek bij 634 volwassenen en adolescenten (leeftijd 12-65) met door berkenpollen geïnduceerde allergische rinitis en/of conjunctivitis.

De proefpersonen kregen ITULAZAX (12 SQ-Bet) of placebo gedurende ongeveer 16 weken vóór het begin van het boompollenseizoen, en gingen hiermee gedurende het gehele seizoen door, met een gemiddelde behandelingsduur van 32 weken.

Het primaire eindpunt was de gemiddelde totale gecombineerde score (TCS) van symptomen van rhinoconjunctivitis en medicatiegebruik gedurende het berkenpollenseizoen (BPS).

De vooraf gedefinieerde belangrijkste secundaire eindpunten waren de TCS gedurende het boompollenseizoen (TPS), dat gedefinieerd werd door de gecombineerde els-, hazelaar- en berkenpollenseizoenen, en de gemiddelde dagelijkse symptoomscore van rhinoconjunctivitis (DSS) gedurende het BPS en TPS. De vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten omvatten de dagelijkse medicatiescore (DMS) gedurende het BPS en TPS.

Behandeling met ITULAZAX resulteerde in een statistisch significant behandelingseffect gedurende zowel het BPS als het TPS. Proefpersonen onder behandeling met ITULAZAX ondervonden een vermindering in symptomen en medicatiescores in vergelijking met placebo, voor een gemiddelde van 50 dagen (gemiddelde duur van het TPS) (Tabel 2).

**Tabel 2 Analyses met betrekking tot symptoom- en medicatiescores tijdens pollenseizoenen (TT-04)**

<b>Primair eindpunt</b>	<b>N</b>	<b>Gecorrigeerd gemiddelde</b>	<b>Absoluut verschil (placebo – ITULAZAX) [95% BI]</b>	<b>% ten opzichte van placebo [95% BI]</b>	<b>p-waarde*</b>
<b>Gemiddelde TCS gedurende het BPS (FASBPS)</b>					
Placebo	292	7,62	---	---	



ITULAZAX	283	4,61	3,02 [1,99 ; 4,05]	40 [28,24 ; 49,51]	<0,0001
Vooraf gedefinieerde belangrijkste secundaire eindpunten	N	Gecorrigeerd gemiddelde	Absoluut verschil (placebo – ITULAZAX) [95% BI]	% ten opzichte van placebo [95% BI]	P-waarde*
<b>Gemiddelde TCS gedurende het 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>Gemiddelde DSS gedurende het 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>Gemiddelde DSS gedurende het TPS (FASBPS)</b>					
Placebo	292	3,02	---	---	
ITULAZAX	283	2,03	0,99 [0,60 ; 1,38]	33 [21,45 ; 42,56]	<0,0001
Vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten	N	Gecorrigeerd gemiddelde	Absoluut verschil (placebo – ITULAZAX) [95% BI]	% ten opzichte van placebo [95% BI]	P-waarde*
<b>Gemiddelde DMS gedurende het 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>Gemiddelde DMS gedurende het 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>Gemiddelde TCS gedurende het els/hazelaar pollenseizoen (FASBPS)</b>					
Placebo	286	4,07	---	---	
ITULAZAX	278	2,87	1,21 [0,46 ; 1,96]	30 [12,61 ; 43,80]	0,0015

N = aantal proefpersonen met waarnemingen, BI = betrouwbaarheidsinterval, TCS = totale gecombineerde score, BPS = berkenpollenseizoen, TPS = boompollenseizoen, FASBPS = proefpersonen in volledige analyseset met waarnemingen gedurende het BPS, DSS = dagelijkse symptoomscore, DMS = dagelijkse medicatiescore, \*p-waarde is voor de test van een absoluut verschil van 0.

DSS was de som van 4 rinitis- en 2 conjunctivitisymptomen (bereik 0-18).

DMS was de som van door de sponsor verstrekte rescue-medicatie (bereik 0-20).

TPS: gedefinieerd als inbegrepen dagen in welk van de hazelaar-, els- en berkenpollenseizoenen ook.

BPS: De startdatum werd gedefinieerd als de eerste dag van 3 opeenvolgende dagen met aantallen berkenpollen van  $\geq 30$  korrels/m<sup>3</sup> en de stopdatum werd gedefinieerd als de laatste dag in het laatste voorkomen van 3 opeenvolgende dagen met aantallen berkenpollen van  $\geq 30$  korrels/m<sup>3</sup>.

Els- en hazelaarseizoenen: de startdatum werd gedefinieerd als de eerste dag van 3 opeenvolgende dagen met aantallen pollen van  $\geq 10$  korrels/m<sup>3</sup> en de stopdatum werd gedefinieerd als de laatste dag in het laatste voorkomen van 3 opeenvolgende dagen met aantallen pollen van  $\geq 10$  korrels/m<sup>3</sup>.

Aanvullende secundaire eindpunten vormden een ondersteuning voor het totale behandelingseffect van ITULAZAX. Proefpersonen die waren behandeld met ITULAZAX maakten melding van meer dagen met minimale symptomen van allergische rhinoconjunctivitis dan proefpersonen behandeld met placebo (milde dagen), en minder dagen met ernstige symptomen van rhinoconjunctivitis gedurende het BPS (Tabel 3). De kwaliteit van leven met rinitis, zoals gemeten aan de hand van de RQLQ(S) (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) was ook verbeterd voor proefpersonen in de

ITULAZAX-groep in vergelijking met placebo gedurende het BPS (Tabel 4). Vergelijkbare resultaten werden verkregen voor milde/ernstige dagen en de RQLQ tijdens de TPS. De resultaten duiden op een algemeen verbeterd welzijn voor met ITULAZAX behandelde proefpersonen.

**Tabel 3 Analyses van geschat aantal milde en ernstige dagen gedurende het BPS (FASBPS) (TT-04)**

Vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten	N	Schatting	95% BI	p-waarde
<b>Geschat aantal milde dagen gedurende het BPS (%)</b>				
Placebo	292	42,65		
ITULAZAX	283	58,80		
	OR	1,92	[1,79 ; 2,06]	<0,0001
<b>Geschat aantal ernstige dagen gedurende het BPS (%)</b>				
Placebo	292	22,62		
ITULAZAX	283	12,12		
	OR	0,47	[0,43 ; 0,52]	<0,0001

BPS = berkpollenseizoen, FASBPS = proefpersonen in volledige analyseset met waarnemingen gedurende het BPS, N = aantal proefpersonen met waarnemingen, BI = betrouwbaarheidsinterval, OR = odds ratio.

OR: berekend als placebo/actief.

Milde dag: dag zonder inname van antihistaminica of olopatadine-oogdruppels en geen afzonderlijke symptoomscores van hoger dan 1 (mild).

Ernstige dag: dag met DSS  $\geq 6$  en ten minste 2 matige symptomen of 1 ernstig symptoom.

**Tabel 4 Analyse van algehele seizoensgebonden RQLQ gedurende het BPS (FASBPS) (TT-04)**

Vooraf gedefinieerde secundaire eindpunt	N	Gecorrigeerd gemiddelde	Absolute vermindering (ITULAZAX - placebo) [95% BI]	p-waarde
Placebo	292	1,45		
ITULAZAX	283	0,99	-0,45 [-0,63 ; -0,28]	<0,0001

RQLQ = kwaliteit van leven met rhinoconjunctivitis, BPS = berkpollenseizoen, FASBPS = proefpersonen in volledige analyseset met waarnemingen gedurende het BPS, N = aantal proefpersonen met waarnemingen, BI = betrouwbaarheidsinterval.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van ITULAZAX bij adolescenten met door berkenpollen geïnduceerde allergische rinitis en/of conjunctivitis werd ook onderzocht in het TT-04-onderzoek (n=25 ITULAZAX, n=32 placebo). Behandeling met ITULAZAX resulteerde in een relatieve vermindering van 31% (absolute vermindering 1,94) in TCS in vergelijking met placebo gedurende het berkpollenseizoen voor de subgroep van adolescenten, maar de gegevens zijn beperkt. De veiligheid van ITULAZAX bij adolescenten met door berkenpollen geïnduceerde allergische rinitis en/of conjunctivitis werd onderzocht in het TT-02- (fase II) en het TT-04-onderzoek. Een beschrijvende vergelijking van samengevoegde veiligheidsgegevens gaf aan dat de verdraagbaarheid voor ITULAZAX vergelijkbaar is voor volwassenen en adolescenten, maar gegevens over adolescenten zijn beperkt.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van studies met ITULAZAX bij kinderen onder de 5 jaar, met betrekking tot door berkenpollen geïnduceerde allergische rinitis/rhinoconjunctivitis (behandeling van allergische rinitis/rhinoconjunctivitis).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van studies met ITULAZAX bij kinderen van 5 jaar of ouder, met betrekking tot door berkenpollen geïnduceerde allergische rinitis/rhinoconjunctivitis (behandeling van allergische rinitis/rhinoconjunctivitis), (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd naar het farmacokinetische profiel en metabolisme van ITULAZAX. Het effect van allergie-immunotherapie komt tot stand via immunologische mechanismen, en er zijn beperkte gegevens bekend over de farmacokinetische eigenschappen.

De actieve moleculen van een allergeenextract bestaan voornamelijk uit eiwitten. Onderzoek heeft aangetoond dat er na toediening van sublinguale allergie-immunotherapie geen passieve absorptie optreedt van het allergeen via het mondslijmvlies. Er zijn aanwijzingen dat het allergeen actief via het mondslijmvlies wordt opgenomen door dendritische cellen, in het bijzonder Langerhans-cellen. Allergeen dat niet op deze manier wordt geabsorbeerd, wordt naar verwachting gehydrolyseerd tot aminozuur en kleine polypeptiden in het lumen van het maagdarmkanaal. Er is geen bewijs dat erop wijst dat de allergenen die aanwezig zijn in ITULAZAX na sublinguale toediening in significante mate worden opgenomen in het vasculaire systeem.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Conventionele onderzoeken op het gebied van algemene toxicologie, genotoxiciteit en toxiciteit in verband met reproductie bij muizen duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Gelatine (afkomstig van vissen)  
Mannitol  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/aluminium blisterverpakking in een kartonnen doos. Elke blisterverpakking bevat 10 lyofilisaten voor sublinguaal gebruik.  
Verpakkingsgrootten: 30 en 90.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 123556

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 11 juli 2019

Datum van laatste verlenging: 7 juni 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2: 20 november 2024