

FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

ITULAZAX®

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 Lyo-Tablette.

* [SQ-Bet ist die Dosiseneinheit 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.]

Der Gehalt des einzelnen Allergens
Bet v 1 wird gemäß Europäischem
Arzneibuch bestimmt und beträgt
durchschnittlich 194 Mikrogramm pro
Lyo-Tablette. Die klinische Wirksamkeit
und die klinische Sicherheit von
Produkten für die Allergie-Immuntherapie
(AIT) sind zusätzlich von weiteren
Faktoren wie Herstellungsprozess,
Rezeptur, Zusammensetzung und Art
der Anwendung des Produktes abhängig.
Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lyophilisat zur sublingualen Anwendung,
im Text bezeichnet als Lyo-Tablette.

Weiß bis cremefarbene Lyo-Tablette
mit einer Prägung auf einer Seite.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

ITULAZAX ist indiziert bei Kindern
ab 5 Jahren und Erwachsenen 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).

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

**4.2 Dosierung und Art der
Anwendung***Dosierung*

Die empfohlene Dosierung bei Kin-
dern ab 5 Jahren und Erwachsenen
beträgt eine Lyo-Tablette (12 SQ-Bet)
täglich.

Es wird empfohlen, die Behandlung
mit ITULAZAX außerhalb der Pollen-
saison zu beginnen und während der
Baumpollensaison fortzusetzen. Es
wurde eine klinische Wirkung wäh-
rend der Baumpollensaison (Bäume
der Birken-homologen Gruppe)
gezeigt, wenn die Behandlung min-
destens 16 Wochen vor dem erwar-
teten Beginn der Baumpollensaison
begonnen und während der gesamten
Pollensaison fortgesetzt wurde. Klini-
sche Erfahrungen hinsichtlich eines
intrasaisonalen Behandlungsbeginns
liegen nicht vor.

Internationale Behandlungsleitlinien
empfehlen eine 3-jährige Behandlun-
gsdauer für die Allergie-Immuntherapie
(auch spezifische Immuntherapie oder
Hyposensibilisierung genannt), um eine
nachhaltige Verbesserung zu erreichen.
Die Langzeitwirksamkeit wurde bisher
noch nicht untersucht. Wenn im ersten
Behandlungsjahr mit ITULAZAX keine
Verbesserung der Beschwerden beob-
achtet wird, besteht keine Indikation
für die Fortsetzung der Therapie.

Ältere Menschen

Klinische Erfahrungen bei Patienten
≥ 65 Jahren sind begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung für Kinder (5 - 17 Jahre)
ist die gleiche wie für Erwachsene.
Klinische Erfahrungen zur Behandlung
der allergischen Rhinitis und/oder
Konjunktivitis mit ITULAZAX bei
Kindern unter 5 Jahren liegen nicht vor.
ITULAZAX ist nicht für die Behandlung
der allergischen Rhinitis und/oder Kon-
junktivitis bei Kindern unter 5 Jahren
zugelassen. Zurzeit vorliegende Daten
werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1
beschrieben.

Art der Anwendung

Die Therapie mit ITULAZAX sollte
nur von Ärzten mit Erfahrung in der
Therapie allergischer Erkrankungen
eingeleitet werden. Die erste Lyo-
Tablette sollte unter ärztlicher Auf-
sicht eingenommen und der Patient

anschließend mindestens 30 Minuten
ärztlich überwacht werden, damit
mögliche unmittelbar auftretende
Nebenwirkungen besprochen werden
können und deren etwaige Behandlung
festgelegt werden kann.

ITULAZAX ist ein Lyophilisat zur
sublingualen Anwendung. Die Lyo-
Tablette ist unmittelbar vor Gebrauch
mit trockenen Fingern vorsichtig aus
dem Blister zu entnehmen und unter
die Zunge zu legen, wo sie 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 sieben
Tagen unterbrochen wird, kann die
Behandlung durch den Patienten
wiederaufgenommen werden. Wenn
die Behandlung länger als sieben Tage
unterbrochen wurde, wird empfohlen,
vor der Wiederaufnahme der Behand-
lung 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 FEV1 < 70 %
des Vorhersagewertes (nach adäqua-
ter 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, Immun-
schwäche oder Immunsuppression
(siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit bösartigen Tumorer-
krankungen mit aktuellem Krankheits-
wert.

Patienten mit akuter schwerer Entzün-
dung 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 soll die Therapie unterbrochen und sofort ein Arzt konsultiert werden. Flush, Pruritus, Hitzegefühl, allgemeines Unwohlsein und Unruhe/ Angst können auf eine beginnende systemische Reaktion hinweisen.

Schwere systemische allergische Reaktionen können mit Adrenalin 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 sollte ITULAZAX bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht verschrieben werden.

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 Immun-

therapie 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 sollte der Beginn der Behandlung mit ITULAZAX verschoben und eine begonnene Behandlung mit ITULAZAX vorübergehend unterbrochen werden, 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, sollte eine

Therapie mit Antiallergika (z. B. Antihistaminika) in Betracht gezogen werden.

Eosinophile Ösophagitis

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit ITULAZAX wurden Fälle von eosinophiler Ösophagitis berichtet. Bei schweren oder anhaltenden gastroösophagealen Symptomen, wie Dysphagie oder Dyspepsie, ist die Behandlung mit ITULAZAX zu unterbrechen und ein Arzt zu konsultieren.

Autoimmunerkrankungen in Remission

Es gibt nur begrenzte Daten zur Allergie-Immuntherapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Remission. ITULAZAX sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden.

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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Lyo-Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 sollte beim Absetzen solcher Arzneimittel beachtet werden.

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 sollte 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, sollten vor allem mit leichten bis mittelschweren lokalen allergischen Reaktionen 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 sollte erwartet werden, 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 mit erwachsenen Patienten 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).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Allergie-Immuntherapie mit ITULAZAX erfordert die wieder-

holte Verabreichung von natürlichem Allergen, auf das der Patient allergisch ist. Zu Beginn der Behandlung sollten die Patienten über mögliche Nebenwirkungen und wie diese behandelt werden können, informiert werden, 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 38 %, 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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Nicht bekannt	Orales Allergiesyndrom 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 Häufig Gelegentlich	Rachenirritationen Husten, trockener Rachen, Dysphonie, Dyspnoe, oropharyngealer Schmerz, Pharynxödem, Parästhesie im Pharynx, Rhinitis Kehlkopfödem, Engegefühl im Rachen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Mundödem, Juckreiz im Mund, orale Parästhesie, Juckreiz der Zunge Abdominalschmerz, Diarrhö, Dyspepsie, Dysphagie, gastroösophageale Refluxerkrankung, Glossodynie, orale Hypoästhesie, Lippenödem, Juckreiz der Lippen, Übelkeit, orale Beschwerden, Blasen an der Mundschleimhaut, Stomatitis, Zungenschwellung Glossitis, Lippenbläschen, Ulzerationen im Mund, Reizung der Speiseröhre Eosinophile Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig Gelegentlich	Urtikaria Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Beschwerden im Brustraum, Fremdkörpergefühl

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

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

Das Sicherheitsprofil von ITULAZAX bei Kindern (5 - 17 Jahre) beruht auf Daten aus doppelblind placebokontrollierten, multiregionalen klinischen Studien. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Kindern, die mit ITULAZAX behandelt wurden, vergleichbar mit dem, welches bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war von leichtem bis mittlerem Schweregrad, und die Häufigkeitskategorien bei Kindern waren vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

Über Ekzem, Kopfschmerzen, Schwellung im Mund, nasalen Pruritus, Rötung der Mundschleimhaut, Mundschmerzen, Beschwerden im Oropharynx, pharyngeale Schwellung, Ausschlag, allergische Rhinitis und Zungenbeschwerden wurde mit der Häufigkeit „häufig“ ($\geq 1/100$, $< 1/10$) berichtet.

Über anaphylaktische Reaktionen, Katarrh, ösophageale Schmerzen, Hypersalivation und Engegefühl des Halses wurde mit der Häufigkeit „gelegentlich“ ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) berichtet.

Es liegen keine Daten zur Behandlung mit ITULAZAX bei Kindern unter 5 Jahren vor.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

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 Kinder 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 sollte zur medizinischen Beurteilung sofort ein Arzt konsultiert werden. Diese Reaktionen sollten mit einer entsprechenden symptomatischen Therapie behandelt werden.

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 Birkenhomologen 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 einer behandlungsinduzierten systemischen IgG₄-Antwort, die für Birke spezifisch war. Vor Behandlungsbeginn wurde eine ausgeprägte IgE-Kreuzreaktivität gegenüber Bäumen der Birkenhomologen Gruppe beobachtet, was auf eine allergische Sensibilisierung gegenüber dieser homologen Baumgruppe hinweist. Nach der Behandlung mit ITULAZAX wurde ein vergleichbarer Grad an IgG₄-Kreuzreaktivität gegenüber Bäumen der Birkenhomologen Gruppe beobachtet. Der Anstieg des IgG₄-Spiegels wurde ungefähr nach 1 Monat Behandlung beobachtet und während des gesamten Behandlungszeitraums aufrechterhalten.

Die Behandlung mit ITULAZAX führte 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 drei randomisierten, doppelblind placebokontrollierten klinischen Studien (1 Phase-II-Studie und 2 Phase-III-Studien) untersucht. Insgesamt wurde ITULAZAX von den Probanden mit Birkenpollenallergie gut vertragen, ohne dass größere Sicherheitsbedenken festgestellt wurden. ITULAZAX führte zu Verbesserungen der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität, die sich in der Linderung von Allergiesymptomen und verringertem Bedarf an anti-allergischer Pharmakotherapie/symptomlindernder Medikation widerspiegelte. Die Wirksamkeitsergebnisse dieser drei Studien sind nachstehend beschrieben.

Phase II (TF-03)

Die Phase-II-Studie war eine randomisierte, doppelblind placebo-kontrollierte 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 mit Birkenpollen sowie vor Behandlungsbeginn und nach 24 Wochen der Behandlung mit Eichenpollen provoziert. Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score, TSS) bei Birkenpollenexposition 24 Wochen nach Behandlungsbeginn. Der Gesamtsymptomscore wurde aus der Summe des nasalen Gesamtsymptomscores und des Augen-Gesamtsymptomscores berechnet.

Die Behandlung mit ITULAZAX führte nach 16 Wochen Behandlung während der Birkenpollenexposition zu einer Abnahme des Gesamtsymptomscores im Vergleich zu Placebo, die bis zum Studienende nach 24 Wochen Behandlung anhielt (Tabelle 1). Die Behandlung mit ITULAZAX führte ebenfalls zu einer Abnahme des Gesamtsymptomscores bei der Eichenpollenexposition nach 24 Wochen Behandlung (Tabelle 1). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die klinische Wirksamkeit von ITULAZAX während der Birken- und Eichenpollenexposition ähnlich ist.

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 Schlüsselpunkte waren der TCS während

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).

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 Medikamentenscore (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).

Zusätzliche sekundäre Endpunkte unterstützen 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 deuten insgesamt auf ein verbessertes

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 Konjunktivitisymptomen (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.

Wohlbefinden von Probanden hin, die mit ITULAZAX behandelt wurden.

Phase III (TT-06)

Die Phase-III-Studie war eine randomisierte, doppelblind placebokontrollierte, multiregionale Studie an 952 Kindern (5 - 17 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis, die durch Pollen von Birken und Bäumen der Birkenhomologen Gruppe induziert wurde. Die Probanden erhielten ungefähr 12 Wochen vor Beginn der Baumpollensaison (TPS) ITULAZAX (12 SQ-Bet) oder Placebo und setzten die Behandlung während der gesamten Saison mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 36 Wochen fort.

Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche kombinierte Gesamtscore (TCS) während der Birkenpollensaison (BPS). Der TCS ist die Summe aus dem täglichen Rhinokonjunktivitis-Symptomscore (DSS) und dem täglichen Medikamentenscore (DMS).

Sekundäre Schlüsselendpunkte waren der durchschnittliche TCS während der TPS, der durchschnittliche DSS während der BPS und TPS und der durchschnittliche DMS während der BPS und TPS. TPS war definiert als kombinierte Erlen-, Hasel-, Birken- und Eichenpollensaison.

Die Behandlung mit ITULAZAX führte im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Probanden zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des TCS, sowohl während der BPS als auch während der TPS. Die Ergebnisse wurden durch die Verringerung des DSS und DMS im Vergleich zu Placebo sowohl während der BPS als auch während der TPS untermauert.

Post-hoc-Analysen von Untergruppen zeigten einen absoluten Behandlungsunterschied von 1,81, 95 % CI [0,85; 2,77] (relative Differenz von 26,6 %) des TCS während der BPS von Probanden im Alter von 5 - 11 Jahren, die mit ITULAZAX behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (n= 597). Die Behandlung von Probanden im Alter von 12 - 17 Jahren mit ITULAZAX ergab einen absoluten Behandlungsunterschied von 0,17, 95 % CI [-0,91; 1,25] (relative Differenz von 3,5 %) des

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-Gruppe/aktive Gruppe.

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, FASBPS = Probanden (des Full Analysis Set) mit Beobachtungen während der BPS, N = Anzahl der Probanden mit Beobachtungen, CL = Grenzen des Konfidenzintervalls

TCS während der BPS im Vergleich zu Placebo (n= 355).

Abhängig vom Status des Asthmas kann der Behandlungseffekt zwischen Patienten variieren.

Post-hoc-Analysen des primären Endpunkts (TCS während der BPS) für Probanden im Alter von 5 - 17 Jahren mit und ohne Asthma zu Studienbeginn zeigten im Vergleich zu Placebo einen absoluten Behandlungsunterschied von 1,85 (95 % CI [0,62; 3,08]) bei Probanden mit begleitendem Asthma und einen absoluten Unterschied von 0,76 (95 % CI [-0,11; 1,64]) bei Probanden ohne Asthma zu Studienbeginn.

Post-hoc-Analysen des primären Endpunkts (TCS während der BPS) für

Probanden im Alter von 5 - 11 Jahren mit und ohne Asthma zu Studienbeginn zeigten im Vergleich zu Placebo einen absoluten Behandlungsunterschied von 2,64 (95 % CI [1,00; 4,28]) bei Probanden mit begleitendem Asthma und einen absoluten Unterschied von 1,36 (95 % CI [0,17; 2,56]) bei Probanden ohne Asthma zu Studienbeginn.

Post-hoc-Analysen des primären Endpunkts (TCS während der BPS) für Probanden im Alter von 12 - 17 Jahren mit und ohne Asthma zu Studienbeginn zeigten im Vergleich zu Placebo einen absoluten Behandlungsunterschied von 0,63 (95 % CI [-1,30; 2,56]) bei Probanden mit begleitendem Asthma und einen absoluten Unterschied von -0,03 (95 % CI [-1,34;

1,28] bei Probanden ohne Asthma zu Studienbeginn.

Eine gepoolte Analyse von TCS während des BPS von 2 Studien der Phase III bei Probanden im Alter von 5 - 65 Jahren mit moderater bis schwerer allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis, die durch Pollen von Birken und Bäumen der Birkenhomologen Gruppe induziert wurde, die mit ITULAZAX oder Placebo (TT-04 und TT-06) behandelt wurden, zeigte eine absolute Differenz von 2,35 (95 % CI [1,31; 3,39]) bei Probanden mit Asthma (n= 583) und von 1,21 (95 % CI [0,46; 1,96]) bei Probanden ohne Asthma zu Studienbeginn (n= 1003).

An einem beliebigen Tag während der BPS war die Wahrscheinlichkeit, einen Tag mit schweren Symptomen zu erleben, in der Placebogruppe um etwa 20 % höher als in der ITULAZAX-Gruppe. Ebenso war die Wahrscheinlichkeit, einen „well day“ oder einen symptomfreien Tag zu erleben, in der Placebogruppe etwa 20 - 25 % geringer. Diese Ergebnisse deuten insgesamt auf ein verbessertes Wohlbefinden von Probanden hin, die mit ITULAZAX behandelt wurden.

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 Wirksamkeit von ITULAZAX bei Kindern (5 - 17 Jahre) mit Birkenpollen-induzierter allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis wurde in der Studie TT-06 untersucht

(n = 473 ITULAZAX, n = 479 Placebo). Die Behandlung mit ITULAZAX führte während der BPS zu einem absoluten Unterschied des TCS um 1,13 (relativer Unterschied von 19,2 %) im Vergleich zu Placebo. Das Sicherheitsprofil ist bei Kindern und Erwachsenen ähnlich.

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 (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.

Tabelle 5: Auswertungen bezogen auf Symptom- und Medikamentenscores während der Pollensaison (FAS) (TT-06)

Primärer Endpunkt	N	Adjustierter Mittelwert (SE)	Absolute Differenz [95 % CL]	% relative Differenz [95 % CL]	p-Wert
Durchschnittlicher TCS während der BPS					
Placebo	479	5,87 (0,34)	---	---	
ITULAZAX	473	4,74 (0,30)	1,13 [0,42 ; 1,84]	19,2 [7,6 ; 29,5]	0,0019
Sekundäre Schlüssel-endpunkte	N	Adjustierter Mittelwert (SE)	Absolute Differenz [95 % CL]	% relative Differenz [95 % CL]	p-Wert
Durchschnittlicher TCS während der TPS					
Placebo	479	4,51 (0,26)	---	---	
ITULAZAX	473	3,75 (0,23)	0,76 [0,26 ; 1,26]	16,8 [6,1 ; 26,4]	0,0031
Durchschnittlicher DSS während der BPS					
Placebo	479	2,76 (0,17)	---	---	
ITULAZAX	473	2,48 (0,16)	0,28 [-0,06 ; 0,63]	10,2 [-2,5 ; 21,4]	0,1115
Durchschnittlicher DSS während der TPS					
Placebo	479	2,30 (0,14)	---	---	
ITULAZAX	473	2,10 (0,14)	0,20 [-0,07 ; 0,46]	8,7 [-3,0 ; 19,1]	0,1421 ^a
Durchschnittlicher DMS während der BPS					
Placebo	479	2,40 (0,23)	---	---	
ITULAZAX	473	1,59 (0,19)	0,80 [0,39 ; 1,22]	33,5 [18,1 ; 46,5]	0,0001 ^a
Durchschnittlicher DMS während der TPS					
Placebo	479	1,71 (0,16)	---	---	
ITULAZAX	473	1,21 (0,13)	0,50 [0,22 ; 0,78]	29,2 [14,1 ; 42,0]	0,0005 ^a

BPS = Birkenpollensaison, CI = Konfidenzintervall, DMS = täglicher Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore, DSS = täglicher Rhinokonjunktivitis-Symptomscore, N = Anzahl der Probanden des Full Analysis Set, p-Wert = p-Wert für Test auf Überlegenheit (absolute Differenz von 0), SE = Standardfehler, TCS = kombinierter Gesamtscore, TPS = Baumpollensaison.

N für Placebo besteht aus 460 Beobachtungen und 19 imputierten Beobachtungen während der BPS sowie 464 Beobachtungen und 15 imputierten Beobachtungen während der TPS.

N für ITULAZAX besteht aus 455 Beobachtungen und 18 imputierten Beobachtungen während der BPS sowie aus 457 Beobachtungen und 16 imputierten Beobachtungen während der TPS.

Absolute Differenz: Placebo-ITULAZAX, relative Differenz: (Placebo-ITULAZAX)/Placebo.

Fehlende Daten wurden durch multiple Imputationen nach der hypothetischen Strategie ergänzt. Der quadratwurzeltransformierte Endpunkt wurde in einem LME-Modell analysiert, wobei Behandlung, Kohorte und Altersgruppe als feste Effekte und die Pollenstation innerhalb der Kohorte als zufälliger Effekt mit unterschiedlichen Restfehlern für jede Behandlungsgruppe definiert waren. Zur Schätzung der absoluten Differenz wurde eine Rücktransformation vorgenommen.

DSS war die Summe aus 4 Rhinitis- und 2 Konjunktivitisymptomen (Gesamtskala 0 - 18).

DMS war die Summe an Bedarfsmedikation, die vom Sponsor zur Verfügung gestellt wurde (Gesamtskala 0 - 20).

TPS: Festgelegt als Tage, die zur Erlen-, Birken-, Hasel- oder Eichenpollensaison 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.

^a Beobachteter p-Wert (nicht um Multiplizität bereinigt)

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 Lyo-Tabletten zur sublingualen Anwendung.

Packungsgrößen:
30 Lyo-Tabletten
90 Lyo-Tabletten

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 Deutschland durch:
ALK-Abelló Arzneimittel GmbH
Friesenweg 38
22763 Hamburg
Deutschland

8. Zulassungsnummer(n)

PEI.H.11987.01.1

Tabelle 6: Anzahl von Tagen mit schweren Symptomen, von „well days“ und von symptomfreien Tagen während der BPS (FAS) (TT-06)

Sekundäre Endpunkte	N	Schätzwert	95 % CL	p-Wert
Geschätzter Anteil von Tagen mit schweren Symptomen während der BPS				
Placebo	479	0,21	[0,17; 0,26]	0,0020
ITULAZAX	473	0,19	[0,15; 0,24]	
	OR	1,14	[1,05; 1,24]	
Geschätzter Anteil von „well days“ während der BPS				
Placebo	479	0,36	[0,31; 0,42]	< 0,0001
ITULAZAX	473	0,42	[0,36; 0,48]	
	OR	0,78	[0,72; 0,83]	
Geschätzter Anteil von symptomfreien Tagen während der BPS				
Placebo	479	0,20	[0,15; 0,26]	< 0,0001
ITULAZAX	473	0,23	[0,17; 0,31]	
	OR	0,81	[0,75; 0,87]	

BPS = Birkenpollensaison, FAS = Full Analysis Set, N = Anzahl der Probanden des FAS, N für Placebo besteht aus 460 Beobachtungen und 19 imputierten Beobachtungen.

N für ITULAZAX besteht aus 455 Beobachtungen und 18 imputierten Beobachtungen.

CI = Konfidenzintervall, OR = odds-ratio.

OR: berechnet als Placebo-Gruppe/aktive Gruppe.

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

„Well day“: Tag ohne Anwendung von Bedarfsmedikation (DMS = 0 und DSS ≤ 2).

Symptomfreier Tag: Tag ohne Symptome und ohne Anwendung von Bedarfsmedikation (TCS = 0).

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

29. Juli 2019

Verlängerung der Zulassung:

04. Dezember 2023

10. Stand der Information

Oktober 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.



FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

