

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 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 lyofilisaat 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 volwassenen en kinderen (5 jaar of ouder) voor de behandeling van matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis geïnduceerd door pollen van de berken homologe groep<sup>2</sup>. ITULAZAX is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met een klinische voorgeschiedenis van symptomen, ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, en een positieve testuitslag voor een lid van de berken homologe groep (huidpriktest en/of specifieke IgE-test).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen en kinderen (5 jaar of ouder) 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.

---

<sup>2</sup> berken homologe groep: *Betula verrucosa* (berk), *Alnus glutinosa* (els), *Carpinus betulus* (haagbeuk), *Corylus avellana* (hazelaar), *Quercus alba* (eik) en *Fagus sylvatica* (beuk).

Internationale behandelingsrichtlijnen geven aan dat met allergie immunotherapie een gunstig 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.

#### *Pediatrische patiënten*

De dosering voor kinderen (5-17 jaar) is gelijk aan die voor volwassenen. Klinische ervaring met de behandeling van allergische rinitis en/of conjunctivitis met ITULAZAX bij kinderen jonger dan 5 jaar is niet vastgesteld. ITULAZAX is niet bedoeld voor de behandeling van allergische rinitis en/of conjunctivitis bij kinderen jonger dan 5 jaar. De thans beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

#### Wijze van toediening

De behandeling met ITULAZAX dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van allergische aandoening. 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 geobserveerd om eventuele directe bijwerkingen te kunnen bespreken en behandelen.

ITULAZAX is een lyofilisaat voor sublinguaal gebruik. Het lyofilisaat dient met droge vingers uit de blisterverpakking te worden genomen en direct onder de tong te worden geplaatst, alwaar het zal smelten. Slikken dient te worden vermeden gedurende 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 opnieuw 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 weer wordt hervat.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen (voor een 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 de afgelopen 3 maanden vóór aanvang van de behandeling sprake was van een ernstige astma exacerbatie.

Bij patiënten die binnen 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 allergische reacties, een ernstige exacerbatie van astma, ernstige faryngeaal oedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, stemveranderingen, hypotensie of een vol gevoel in de keel. Systemische symptomen kunnen beginnen met flushing, pruritus, gevoel van warmte, geheel gevoel van ongemak en agitatie/onrust.

Ernstige systemische allergische reacties kunnen worden behandeld met adrenaline. De effecten van adrenaline kunnen worden versterkt indien patiënten tricyclische antidepressiva, monoaminoxidaseremmer (MAOI's) en/of COMT-remmers gebruiken 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 ITULAZAX bij patiënten met een hartziekte is beperkt, en er dient voorzichtigheid te worden betracht bij het voorschrijven van allergie immunotherapie bij patiënten met 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 postmarketing ervaring met een vergelijkbare sublinguale immunotherapie voor graspollen in tabletvorm, waaruit naar voren kwam 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 verslechtert.

Bij patiënten met astma die een acute infectie van de ademhalingswegen krijgen, 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 (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 mond 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. Na 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 conditie van de patiënt.

#### Visallergie

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sublinguaal lyofilisaat, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Er is geen onderzoek naar interactie uitgevoerd, niets wijst op een mogelijke interactie met andere geneesmiddelen. Gelijktijdige behandeling met antiallergische medicatie kan bij de patiënt de tolerantiegrens op de 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. Een 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. Goede begeleiding tijdens de zwangerschap bij patiënten met astma wordt 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 bij volwassen patiënten 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>Reactie</b>
Immuunsysteemaandoeningen	<b>Vaak</b>	Oraal allergiesyndroom
	<b>Niet bekend</b>	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	<b>Vaak</b>	Dysgeusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<b>Zeer vaak</b>	Jeukende oren
Oogaandoeningen	<b>Vaak</b>	Symptomen van allergische conjunctivitis*
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	<b>Zeer vaak</b>	Irritatie van de keel
	<b>Vaak</b>	Hoesten, droge keel, dysfonie, dyspneu, orofaryngeale pijn, faryngeaal oedeem, faryngeale paresthesie, rinitis
	<b>Soms</b>	Laryngeaal oedeem, beklemmend gevoel in de keel
Maagdarmstelsel-aandoeningen	<b>Zeer vaak</b>	Oedeem in de mond, pruritus van de mond, orale paresthesie, jeukende tong
	<b>Vaak</b>	Buikpijn, diarree, dyspepsie, dysfagie, gastro-oesofageale refluxziekte, glossodynie, orale hypoesthesie, gezwollen lippen, jeukende lippen, misselijkheid, onaangenaam gevoel in de mond, blaarvorming van het mondslijmvlies, stomatitis, gezwollen tong
	<b>Soms</b>	Glossitis, blaar op de lip, mondzweren, oesofageale irritatie
	<b>Niet bekend</b>	Eosinophilic oesophagitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	<b>Vaak</b>	Urticaria
	<b>Soms</b>	Angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<b>Vaak</b>	Onaangenaam gevoel op de borst, gevoel van een vreemd lichaam

\* 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 brengt herhaalde toediening met zich mee van natuurlijk antigeen 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 deze kunnen behandelen, 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 maagdarmstelsel. Jeukende mond werd gemeld bij 38% 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 het bestaande orale allergiesyndroom verergeren en er zijn enkele nieuwe gevallen van orale allergiesyndroom gerapporteerd. Symptomen treden meestal op bij de start van de behandeling en kunnen verdwijnen wanneer de behandeling wordt voortgezet.

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van ITULAZAX bij kinderen (5-17 jaar) is gebaseerd op gegevens uit dubbelblinde, placebogecontroleerde, multiregionale klinische onderzoeken.

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij kinderen die met ITULAZAX werden behandeld vergelijkbaar met wat waargenomen is bij volwassen patiënten. Het overgrote deel van de bijwerkingen was licht tot matig van ernst en werd met een vergelijkbare frequentie categorie waargenomen bij kinderen als bij volwassenen.

Eczeem, hoofdpijn, zwelling van de mond, jeukende neus, erytheem van het mondslijmvlies, pijn in de mond, onaangenaam gevoel in de keelholte, zwelling van de keelholte, uitslag, allergische rinitis en onaangenaam gevoel in de tong werden gemeld met de frequentie 'vaak' ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ).

Anafylactische reacties, catarre, oesofagiale pijn, speekselvloed en een benauwd gevoel in de keel werden gemeld met de frequentie 'soms' ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling met ITULAZAX bij kinderen jonger dan 5 jaar.

#### 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 gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **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 kinderen zijn er geen gegevens beschikbaar voor blootstelling aan een dosis boven de aanbevolen dagelijkse dosis van 12 SQ-Bet.

Bij gebruik van doses die hoger zijn dan de aanbevolen dagelijkse dosis 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 keeloedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, verandering in 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 worden uitgeoefend 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 3 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (1 fase II en 2 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 ziektecontrole en de kwaliteit van leven, zoals weerspiegeld door symptomatische medicatie en de verminderde behoefte aan allergie farmacotherapie voor symptoomverlichting. De werkzaamheidsresultaten van de 3 onderzoeken worden hieronder beschreven.

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

Het fase II-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat werd uitgevoerd in een expositiekamer 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 expositiekamer 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% CL]	% ten opzichte van placebo [95% CL]	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
Vooraf gedefinieerde secundaire eindpunt	N	Gecorrigeerd gemiddelde	Absoluut verschil (placebo – ITULAZAX) [95% CL]	% ten opzichte van placebo [95% CL]	p-waarde*
<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 terug getransformeerd 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 klasse variabelen.

TSS= totale symptoomscore. CL = betrouwbaarheidslimieten.

### Fase III (TT-04)

Het fase III-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multinationaal 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)**

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

<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
<b>Vooraf gedefinieerde belangrijkste secundaire eindpunten</b>	<b>N</b>	<b>Gecorrigeerd gemiddelde</b>	<b>Absoluut verschil (placebo – ITULAZAX) [95% CL]</b>	<b>% ten opzichte van placebo [95% CL]</b>	<b>p-waarde*</b>
<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
<b>Vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten</b>	<b>N</b>	<b>Gecorrigeerd gemiddelde</b>	<b>Absoluut verschil (placebo – ITULAZAX) [95% CL]</b>	<b>% ten opzichte van placebo [95% CL]</b>	<b>p-waarde*</b>
<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, CL = betrouwbaarheidslimieten, 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 conjunctivitis-symptomen (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  $\geq 30$  korrels/m<sup>3</sup> en de stopdatum werd gedefinieerd als de laatste dag in het laatste voorkomen van 3 opeenvolgende dagen met een aantal berkenpollen  $\geq 30$  korrels/m<sup>3</sup>.

Els- en hazelaarseizoenen: De startdatum werd gedefinieerd als de eerste dag van 3 opeenvolgende dagen met aantallen pollen  $\geq 10$  korrels/m<sup>3</sup> en de stopdatum werd gedefinieerd als de laatste dag in het laatste voorkomen van 3 opeenvolgende dagen met een aantal pollen  $\geq 10$  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 milde en ernstige dagen gedurende het BPS (FASBPS) (TT-04)**

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

BPS = berkenpollenseizoen, FASBPS = proefpersonen in volledige analyseset met waarnemingen gedurende het BPS, N = aantal proefpersonen met waarnemingen, CL = betrouwbaarheidslimieten, OR = oddsratio.

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 seizoengebonden RQLQ gedurende het BPS (FASBPS) (TT-04)**

Vooraf gedefinieerde secundaire eindpunt	N	Gecorrigeerd gemiddelde	Absolute vermindering (ITULAZAX - placebo) [95% CL]	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 = berkenpollenseizoen, FASBPS = proefpersonen in volledige analyseset met waarnemingen gedurende het BPS, N = aantal proefpersonen met waarnemingen, CL = betrouwbaarheidslimieten.

### Fase III (TT-06)

Het fase III-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multiregionaal onderzoek bij 952 kinderen (5-17 jaar) met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen en boompollen die behoren tot de berkenhomologe groep.

De proefpersonen kregen ITULAZAX (12 SQ Bet) of placebo gedurende ongeveer 12 weken voor het begin van het boompollenseizoen (TPS), en gingen hiermee gedurende het gehele seizoen door, met een gemiddelde behandelingsduur van 36 weken.

Het primaire eindpunt was de gemiddelde totale gecombineerde score (TCS) gedurende het berkenpollenseizoen (BPS). De TCS is de som van de dagelijkse rhinoconjunctivitis symptoomscore (DSS) en de dagelijkse medicatiescore (DMS).

De belangrijkste secundaire eindpunten waren de gemiddelde TCS tijdens het TPS, de gemiddelde DSS tijdens het BPS en TPS, en de gemiddelde DMS tijdens het BPS en TPS. TPS werd gedefinieerd door de gecombineerde els-, hazelaar-, berk- en eikpollenseizoenen.

Behandeling met ITULAZAX toonde statistisch significante en klinisch relevante verbetering in de TCS tijdens zowel het BPS als het TPS vergeleken met placebo behandelde proefpersonen. De resultaten werden onderbouwd door vermindering in zowel DSS als DMS vergeleken met placebo tijdens het BPS en TPS.

Post-hocanalyses van subgroepen lieten een absoluut behandelingsverschil zien van 1,81, 95% CI [0,85; 2,77] (relatief verschil van 26,6%) in TCS tijdens BPS voor de behandeling van proefpersonen van 5-11 jaar die met ITULAZAX werden behandeld vergeleken met placebo (n=597). Behandeling van proefpersonen van 12-17 jaar met ITULAZAX resulteerde in een absoluut behandelingsverschil van 0,17, 95% CI [-0,91; 1,25] (relatief verschil van 3,5%) in TCS tijdens BPS vergeleken met placebo (n=355).

Het behandelingseffect kan per patiënt verschillen, afhankelijk van hun astma-allergiestatus.

Post-hocanalyses van het primaire eindpunt (TCS tijdens BPS) voor proefpersonen van 5-17 jaar met en zonder astma bij aanvang vergeleken met placebo lieten een absoluut behandelingsverschil zien van 1,85 (95% CI [0,62; 3,08]) bij proefpersonen met gelijktijdige astma en een absoluut verschil van 0,76 (95% CI [-0,11; 1,64]) bij proefpersonen zonder astma bij aanvang.

Post-hocanalyses van het primaire eindpunt (TCS tijdens BPS) voor proefpersonen van 5-11 jaar met en zonder astma bij aanvang vergeleken met placebo lieten een absoluut behandelingsverschil zien van 2,64 (95% CI [1,00; 4,28]) bij proefpersonen met gelijktijdige astma en een absoluut verschil van 1,36 (95% CI [0,17; 2,56]) bij proefpersonen zonder astma bij aanvang.

Post-hoc-analyses van het primaire eindpunt (TCS tijdens BPS) voor proefpersonen van 12-17 jaar met en zonder astma bij aanvang van het onderzoek vergeleken met placebo lieten een absoluut behandelingsverschil zien van 0,63 (95% CI [-1,30; 2,56]) bij proefpersonen met gelijktijdige astma en een absoluut verschil van -0,03 (95% CI [-1,34; 1,28]) bij proefpersonen zonder astma bij aanvang van het onderzoek.

Een gepoolde analyse van TCS tijdens BPS in twee fase III-onderzoeken bij proefpersonen van 5-65 jaar met matige tot ernstige allergische rinitis en/of conjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen en boompollen die behorend tot de berkenhomologe groep die werden behandeld met ITULAZAX of placebo (TT-04 en TT-06) toonde een absoluut verschil van 2,35 (95% CI [1,31; 3,39]) bij proefpersonen met astma bij aanvang (n=583) en van 1,21 (95% CI [0,46; 1,96]) bij proefpersonen zonder astma bij aanvang (n=1003).

**Tabel 5 Analyses met betrekking tot symptoom- en medicatiescores tijdens pollenseizoenen (FAS) (TT-06)**

<b>Primair eindpunt</b>	<b>N</b>	<b>Gecorrigeerd gemiddelde (SE)</b>	<b>Absoluut verschil [95% CI]</b>	<b>Relatief verschil (%) [95% CI]</b>	<b>p-waarde</b>
<b>Gemiddelde TCS gedurende het BPS</b>					
Placebo	479	5,87 (0,34)	1,13 [0,42; 1,84]	19,2 [7,6; 29,5]	0,0019
ITULAZAX	473	4,74 (0,30)			
<b>Belangrijkste secundaire eindpunten</b>	<b>N</b>	<b>Gecorrigeerd gemiddelde (SE)</b>	<b>Absoluut verschil [95% CI]</b>	<b>Relatief verschil (%) [95% CI]</b>	<b>p-waarde</b>
<b>Gemiddelde TCS gedurende het TPS</b>					
Placebo	479	4,51 (0,26)	0,76 [0,26; 1,26]	16,8 [6,1; 26,4]	0,0031
ITULAZAX	473	3,75 (0,23)			
<b>Gemiddelde DSS gedurende het BPS</b>					
Placebo	479	2,76 (0,17)	0,28 [-0,06; 0,63]	10,2 [-2,5; 21,4]	0,1115
ITULAZAX	473	2,48 (0,16)			
<b>Gemiddelde DSS gedurende het TPS</b>					
Placebo	479	2,30 (0,14)	0,20 [-0,07; 0,46]	8,7 [-3,0; 19,1]	0,1421 <sup>a</sup>
ITULAZAX	473	2,10 (0,14)			
<b>Gemiddelde DMS gedurende het BPS</b>					
Placebo	479	2,40 (0,23)	0,80 [0,39; 1,22]	33,5 [18,1; 46,5]	0,0001 <sup>a</sup>
ITULAZAX	473	1,59 (0,19)			

<b>Gemiddelde DMS gedurende het TPS</b>					
Placebo	479	1,71 (0,16)	0,50 [0,22;	29,2 [14,1; 42,0]	0,0005 <sup>a</sup>
ITULAZAX	473	1,21 (0,13)	0,78]		

BPS=berkenpollenseizoen, CI=betrouwbaarheidsinterval, DMS=dagelijkse rhinoconjunctivitis medicatiescore, DSS=dagelijkse rhinoconjunctivitis symptoomscore, N=aantal proefpersonen in volledige analyseset, p-waarde=p-waarde voor superioriteitstest (een absoluut verschil van 0), SE=standaardfout, TCS=totale gecombineerde score, TPS=boompollenseizoen.

N voor placebo bestaat uit 460 waarnemingen en 19 geïmputeerde waarnemingen tijdens het BPS, en 464 waarnemingen en 15 geïmputeerde waarnemingen tijdens het TPS.

N voor ITULAZAX bestaat uit 455 waarnemingen en 18 geïmputeerde waarnemingen tijdens het BPS, en 457 waarnemingen en 16 geïmputeerde waarnemingen tijdens het TPS.

Absoluut verschil: placebo-ITULAZAX, relatief verschil: (placebo-ITULAZAX)/placebo.

Er werden meerdere imputaties gebruikt om ontbrekende gegevens te imputeren op basis van de hypothetische strategie. Het met de vierkantswortel getransformeerd eindpunt werd geanalyseerd in een LME-model met behandeling, cohort en leeftijdsgroep als vaste effecten, en pollenstation binnen cohort als een willekeurig effect met verschillende resterende fouten gespecificeerd voor elke behandelingsgroep. Terugtransformatie werd gebruikt om het absolute verschil te schatten.

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

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

TPS: Gedefinieerd als dagen in het pollenseizoen van de els, berk, hazelaar en eik.

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

<sup>a</sup>Geobserveerde p-waarde (niet gecorrigeerd voor multipliciteit)

Op een willekeurige dag tijdens het BPS was de kans op een ernstige dag ongeveer 20% hoger in de placebogroep vergeleken met de ITULAZAX-groep, en eveneens was de kans op een goede dag of een symptoomvrije dag ongeveer 20-25% lager in de placebogroep. De resultaten gaven een algeheel verbeterd welzijn aan voor proefpersonen die werden behandeld met ITULAZAX.

**Tabel 6 Aantal ernstige dagen, goede dagen en symptoom-vrije dagen tijdens de BPS (FAS) (TT-06)**

Secundaire eindpunten	N	Schatting	95% CI	p-waarde
<b>Geschatte verhouding van ernstige dagen tijdens het BPS</b>				
Placebo	479	0,21	[0,17; 0,26]	
ITULAZAX	473	0,19	[0,15; 0,24]	
	OR	1,14	[1,05; 1,24]	0,0020
<b>Geschatte verhouding van goede dagen tijdens het BPS</b>				
Placebo	479	0,36	[0,31; 0,42]	
ITULAZAX	473	0,42	[0,36; 0,48]	
	OR	0,78	[0,72; 0,83]	<0,0001
<b>Geschatte verhouding van symptoom-vrije dagen tijdens het BPS</b>				
Placebo	479	0,20	[0,15; 0,26]	
ITULAZAX	473	0,23	[0,17; 0,31]	
	OR	0,81	[0,75; 0,87]	<0,0001

BPS = berkenpollenseizoen, FAS = volledige analyseset, N = aantal proefpersonen in FAS,

N voor placebo bestaat uit 460 waarnemingen en 19 geïmputeerde waarnemingen.

N voor ITULAZAX bestaat uit 455 waarnemingen en 18 geïmputeerde waarnemingen.

CI = betrouwbaarheidsinterval, OR = odds-ratio.

OR: berekend als placebo/actief.

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

Goede dag: dag zonder gebruik van noodmedicatie (DMS=0 en DSS $\leq 2$ )

Symptoom-vrije dag: dag zonder symptomen en geen gebruik van noodmedicatie (TCS=0)

### 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 berkenpollenseizoen 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.

De werkzaamheid van ITULAZAX bij kinderen (5-17 jaar) met door berkenpollen-geïnduceerde allergische rinitis en/of conjunctivitis werd onderzocht in het TT-06-onderzoek (n=473 ITULAZAX, n=479 placebo). Behandeling met ITULAZAX resulteerde in een absolute verschil van 1,13 (relatieve verschil 19,2%) in TCS in vergelijking met placebo gedurende het BPS. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar voor kinderen en volwassenen.

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)(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 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**

Bewaar in de oorspronkelijke blister ter bescherming tegen vocht. Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaartemperatuurcondities.

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

Aluminium/aluminium blisterkaarten in een kartonnen doos. Elke blisterkaart 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**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **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**

BE543626

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/07/2019

Datum van laatste verlenging: 16/11/2023

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

Datum van goedkeuring: 12/2025