

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RAGWIZAX 12 SQ-Amb sublingvální lyofilizát

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Standardizovaný alergenový extrakt z pylu ambrozie peřenolisté (*Ambrosia artemisiifolia*) 12 SQ-Amb* v jednom sublingválním lyofilizátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

*[SQ-Amb je jednotka dávky pro RAGWIZAX. SQ je metoda standardizace biologické účinnosti, obsahu hlavního alergenu a komplexity alergenového extraktu. Amb je zkratka pro ambrosii.]

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální lyofilizát

Bílý až téměř bílý sublingvální lyofilizát s vyraženým označením, sušený mrazem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RAGWIZAX je indikován k léčbě alergické rýmy vyvolané pylem ambrozie u dospělých a dětí (od 5 let věku) s konjunktivitidou nebo bez konjunktivitidy, bez ohledu na užívání symptomatické terapie. Stanovení diagnózy alergie na ambrosii musí zahrnovat klinickou anamnézu a pozitivní test senzibilizace (kožní prick test a/nebo specifické IgE) na pyl ambrozie (*Ambrosia* spp.).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka pro dospělé a děti (od 5 let věku) je jeden sublingvální lyofilizát denně (12 SQ-Amb).

Klinický účinek v první pylové sezóně ambrozie lze očekávat, pokud je léčba zahájena nejméně 12 týdnů před očekávaným začátkem pylové sezóny ambrozie a probíhá po celé období pylové sezóny.

Mezinárodní doporučení u alergenové imunoterapie uvádějí 3leté období léčby k dosažení modifikace onemocnění. V současnosti jsou k dispozici údaje o účinnosti jednorocní léčby přípravkem RAGWIZAX. Dlouhodobá účinnost (modifikace onemocnění) nebyla dosud stanovena. Pokud

nedojde ke zlepšení během prvního roku léčby přípravkem RAGWIZAX, není indikace k pokračování léčby.

Starší pacienti

Klinické zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 50 let jsou omezené.

Pediatrická populace

Dávkování u dětí od 5 let věku je stejné jako u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku RAGWIZAX u dětí mladších 5 let nebyly stanoveny (viz bod 5.1).

Způsob podání

Léčba přípravkem RAGWIZAX má být zahájena lékaři, kteří mají zkušenost s léčbou alergických onemocnění. První dávka sublingválního lyofilizátu má být užitá pod lékařským dohledem a pacient má být sledován po dobu minimálně půl hodiny. Umožní se tak konzultovat a případně léčit jakýkoli bezprostřední nežádoucí účinek.

Ragwizax je sublingvální lyofilizát. Sublingvální lyofilizát se má vyjmout z blistru suchými prsty ihned po jeho otevření a vložit pod jazyk, kde se rozpustí. Asi minutu se nesmí polykat. Během následujících pěti minut se nemá nic jíst ani pít.

Pokud dojde k přerušení léčby přípravkem RAGWIZAX po dobu maximálně 7 dní, s léčbou může znovu začít samotný pacient. Pokud je léčba přerušena po dobu delší než 7 dní, doporučuje se kontaktovat lékaře před opětovným zahájením této léčby.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku (úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1).

Pacienti s $FEV_1 < 70$ % prediktivní hodnoty (po odpovídající farmakologické léčbě), u dětí s $FEV_1 < 80$ % prediktivní hodnoty (po odpovídající farmakologické léčbě) na začátku léčby.

Pacienti, u kterých došlo k závažné exacerbaci astmatu během posledních 3 měsíců.

Pacienti s astmatem prodávající akutní infekci dýchacích cest. Zahájení léčby přípravkem RAGWIZAX má být odloženo do vyléčení infekce.

Pacienti s aktivním nebo špatně kompenzovaným autoimunitním onemocněním, poruchami imunity, imunodeficitu, imunosupresí nebo maligními neoplastickými onemocněními relevantními pro aktuální onemocnění.

Pacienti se závažným akutním zánětem dutiny ústní nebo ránami v dutině ústní (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné systémové alergické reakce

Léčba má být ihned přerušena a kontaktován lékař v případě závažných systémových alergických reakcí, závažné exacerbace astmatu, angioedému, potíží s polykáním, potíží s dýcháním, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v krku. Propuknutí systémových příznaků může zahrnovat zrudnutí, svědění, pocit horka, celkovou nepohodu a agitovanost/úzkost.

Jednou z možností léčby závažných systémových alergických reakcí je adrenalin. U pacientů léčených tricyklickými antidepresivy, inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a/nebo inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT) mohou být účinky adrenalinu zesíleny, s možnými fatálními důsledky. U pacientů léčených beta-blokátory mohou být účinky adrenalinu sníženy.

V případě systémových alergických reakcí mohou být pacienti s onemocněním srdce vystaveni vyššímu riziku. Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem RAGWIZAX u pacientů s onemocněním srdce jsou omezené.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy závažných anafylaktických reakcí, a proto je lékařský dohled na začátku léčby důležitým opatřením. Pokud se závažná anafylaktická reakce vyskytne po dávce, která následuje po dávce zahajovací, léčba má být přerušena a ihned kontaktován lékař.

Zahájení léčby přípravkem RAGWIZAX u pacientů s anamnézou systémové alergické reakce po subkutánní imunoterapii pylem ambrozie má být pečlivě zváženo a mají být k dispozici prostředky k léčbě případných reakcí. Toto vychází ze zkušenosti po uvedení na trh příslušných sublingválních tablet pro imunoterapii travními pyly, která naznačuje, že riziko závažných alergických reakcí může být zvýšené u pacientů, u kterých se v minulosti rozvinula systémová alergická reakce po subkutánní imunoterapii travními pyly.

Astma

Astma je známým rizikovým faktorem pro vznik závažných systémových alergických reakcí.

V případě akutní exacerbace astmatu mají být podána krátkodobě působící bronchodilatancia. Pokud použití krátkodobě působících bronchodilatancií není účinné nebo pokud pacient potřebuje více inhalací než obvykle, musí vyhledat lékařskou pomoc. Pacient musí být poučen, že pokud dojde k náhlému zhoršení astmatu, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Přípravek RAGWIZAX nebyl studován u pacientů se závažným astmatem.

Záněť dutiny ústní

U pacientů se závažným zánětem ústní dutiny (např. orální lichen planus, vředy v ústech nebo moučnivka), s ránami v dutině ústní nebo po chirurgickém zákroku v dutině ústní včetně extrakce zubu, nebo po ztrátě zubu, se má zahájení léčby přípravkem RAGWIZAX odložit a probíhající léčba dočasně přerušit, aby se umožnilo zhojení v ústní dutině.

Místní alergické reakce

Při léčbě přípravkem RAGWIZAX je pacient vystaven alergenem způsobujícím příznaky alergie. Proto lze po dobu léčby očekávat místní alergické reakce. Tyto reakce jsou většinou mírné až středně závažné, ale mohou se objevit závažnější orofaryngeální reakce. Jestliže se u pacienta v důsledku léčby objeví významné místní nežádoucí reakce, má se zvážít použití antialergické léčby (např. antihistaminik).

Eozinofilní ezofagitida

U přípravků sublingvální imunoterapie (SLIT) ve formě tablet byla hlášena eozinofilní ezofagitida. Pacienti se závažnými nebo přetrvávajícími gastroezofageálními příznaky, jako je dysfagie nebo dyspepsie, musí vyhledat lékařskou pomoc.

Autoimunitní onemocnění v remisi

K dispozici jsou omezené údaje o alergenové imunoterapii u pacientů s autoimunitními onemocněními v remisi. Proto má být u těchto pacientů RAGWIZAX předepisován s opatrností.

Potravinová alergie

RAGWIZAX může obsahovat stopová množství rybího proteinu. Dostupné údaje nenaznačují zvýšené riziko alergických reakcí u pacientů alergických na ryby.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v sublingválním lyofilizátu, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u člověka a ze žádných zdrojů nebyly identifikovány potenciální lékové interakce. Současná léčba symptomatickými antialergiky může zvýšit míru tolerance pacienta k imunoterapii. Toto je třeba vzít v úvahu při přerušení léčby takovými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o klinických zkušenostech s používáním přípravku RAGWIZAX u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují zvýšené riziko pro plod. Během těhotenství nemá být léčba přípravkem RAGWIZAX zahájena. Jestliže během léčby žena otěhotní, může léčba pokračovat po vyhodnocení celkového stavu pacientky (včetně plicních funkcí) a reakcí na předchozí podávání přípravku RAGWIZAX. U pacientek s astmatem v anamnéze se během těhotenství doporučuje zvýšený dohled.

Kojení

O používání přípravku RAGWIZAX během kojení nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Účinky na kojené děti se nepředpokládají.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility při užívání přípravku RAGWIZAX.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčba přípravkem RAGWIZAX nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pacienti léčení přípravkem RAGWIZAX mohou zejména očekávat mírné až středně závažné místní alergické reakce, objevující se zejména na začátku léčby. Většina těchto reakcí je přechodná a spontánně odezní. Mohou se objevit závažnější orofaryngeální alergické reakce (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky prezentované v následující tabulce vychází z údajů z placebem kontrolovaných klinických studií sledujících léčbu přípravkem RAGWIZAX u dospělých pacientů s rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem ambrozie, s mírným astmatem, nebo bez něj.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle četnosti výskytu, v souladu s databází MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	<i>Časté</i>	Rinitida
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté</i>	Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	<i>Velmi časté</i>	Bolest hlavy
	<i>Časté</i>	Parestezie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Konjunktivitida, svědění oka, zvýšená tvorba slz
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Velmi časté</i>	Ušní pruritus
	<i>Časté</i>	Bolest ucha
	<i>Méně časté</i>	Ušní diskomfort
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Podráždění v krku
	<i>Časté</i>	Orofaryngeální bolest, pocit přiškrcení v hrdle, nazální překrvení, kašel, suché hrdlo, faryngeální edém, kýchání, faryngeální erytém, dyspnoe
	<i>Méně časté</i>	Dysfonie
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Orální svědění, otok úst, orální parestezie, otok jazyka
	<i>Časté</i>	Svědění jazyka, pruritus rtu, sucho v ústech, edém rtu, dysfagie, orální hypestezie, bolest břicha, dyspepsie, refluxní choroba jícnu, glositida, nauzea, průjem, zvracení, glosodynne, puchýře ústní sliznice
	<i>Méně časté</i>	stomatitida, gastritida, otok dásně, bolest dásně orální diskomfort, bolest úst, ústní papula, puchýř rtu, vřed rtu, zvětšení slinné žlázy, erytém ústní sliznice
	<i>Není známo</i>	Změna barvy ústní sliznice
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté</i>	Pruritus, kopřivka
	<i>Méně časté</i>	Angioedém, erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté</i>	Hrudní diskomfort, dojem cizího tělesa

Popis vybraných nežádoucích účinků

Jestliže se u pacienta objeví v důsledku léčby závažné nežádoucí účinky, má se zvážít podání antialergik.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných anafylaktických reakcí. Lékařský dohled na začátku léčby je proto důležitým opatřením. Pokud se závažná anafylaktická reakce vyskytne po dávce, která následuje po dávce zahajovací, léčba má být přerušena a ihned kontaktován lékař (viz body 4.2 a 4.4).

Lékaře je nutné ihned kontaktovat v případě akutního zhoršení astmatických příznaků, závažných systémových alergických reakcí, angioedému, potíží s polykáním, potíží s dýcháním, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v krku. V takových případech se musí léčba přerušit natrvalo nebo dokud lékař neurčí jinak.

Pediatrická populace

V pediatrické studii byla použita odlišná metoda stanovení nežádoucích účinků ve srovnání se studiemi u dospělých pacientů. Subjektům byly předány karty hlášení nežádoucích účinků (žádost o hlášení nežádoucích účinků), ve kterých denně zaznamenávaly výskyt předem specifikovaných nežádoucích účinků po dobu prvních 28 dnů po zahájení léčby přípravkem RAGWIZAX nebo placebem.

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů odpovídal bezpečnostnímu profilu u dospělých. Většina nežádoucích účinků byla pozorována s podobnou kategorií četnosti s výjimkou následujících nežádoucích účinků, které byly u pediatrických pacientů hlášeny častěji než u dospělých pacientů: bolest břicha (velmi časté), glosodynie (velmi časté), edém rtu (velmi časté), nauzea (velmi časté), faryngeální edém (velmi časté), bolest úst (velmi časté) a stomatitida (časté).

U pediatrické populace byly navíc pozorovány následující nežádoucí účinky: vřed úst (časté), dysgeuzie (časté) a bolest rtu (méně časté).

Bezpečnost a účinnost přípravku RAGWIZAX u dětí mladších 5 let nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Ve studiích fáze I byly u dospělých pacientů s alergií na pyl ambrozie tolerovány dávky do 24 SQ-Amb včetně. U dětí nejsou k dispozici žádné údaje o expozici dávkám vyšším, než je doporučená denní dávka 12 SQ-Amb.

Jestliže se užívají dávky vyšší než doporučená denní dávka, riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, včetně rizika systémových alergických reakcí nebo závažných lokálních alergických reakcí. V případě závažných reakcí jako je angioedém, potíže s polykáním, potíže s dýcháním, změny hlasu nebo pocit plnosti v krku, je nutné okamžité zhodnocení stavu lékařem. Tyto reakce se musí léčit pomocí příslušné symptomatické medikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Extrakty alergenů, alergeny květin

ATC kód: V01AA10.

Mechanismus účinku

RAGWIZAX je alergenový extrakt k imunoterapii alergické rýmy a/nebo konjunktivitidy vyvolané pylem ambrozie. Alergenová imunoterapie s alergenovými přípravky spočívá v opakovaném podávání alergenů pacientům s alergií za účelem modifikace imunologické odpovědi na alergen.

Cílem farmakodynamického účinku alergenové imunoterapie je imunitní systém, ale úplný a přesný mechanismus účinku týkající se klinického účinku není znám. Bylo prokázáno, že léčba přípravkem RAGWIZAX navodí za krátkou dobu vzestup IgG₄ specifického pro pyl ambrozie a indukuje systémovou protilátkovou odpověď, přičemž dochází ke kompetici s IgE o vazbu na alergeny pylu ambrozie. Tento účinek lze pozorovat již po 4 týdnech léčby.

Klinická účinnost u dospělých

Účinnost přípravku RAGWIZAX v léčbě alergické rinokonjunktivitidy, s mírným astmatem, nebo bez něj, vyvolané pylem ambrozie, byla hodnocena ve dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných mezinárodních klinických studiích u dospělých pacientů (věk 18-50 let). Studie probíhala po dobu 52 týdnů. V obou studiích subjekty dostávaly buď RAGWIZAX, nebo placebo po dobu přibližně 16 týdnů před začátkem pylové sezóny ambrozie a léčba pokračovala po celou dobu pylové sezóny ambrozie.

V první studii (studie A) byly hodnoceny dospělé subjekty užívající RAGWIZAX (n = 187 randomizovaných) nebo placebo (n = 188 randomizovaných) ve formě sublingvální tablety jednou denně. V této studii bylo 85 % subjektů přecitlivělých i na další alergeny kromě ambrozie. Výsledky této studie jsou prezentovány pod studií A v tabulce 1.

Ve druhé studii (studie B) byly hodnoceny dospělé subjekty užívající RAGWIZAX (n = 194 randomizovaných) nebo placebo (n = 198 randomizovaných) ve formě sublingvální tablety jednou denně. V této studii bylo 78 % subjektů přecitlivělých i na další alergeny kromě ambrozie. Výsledky této studie jsou prezentovány pod studií B v tabulce 1.

Účinnost byla stanovena jako součet každodenního skóre symptomů (daily symptom score – DSS) a každodenního skóre medikace (daily medication score – DMS) sloučených do celkového kombinovaného skóre (total combined score – TCS), které bylo zprůměrováno pro období vrcholu sezóny pylu ambrozie. Bylo také hodnoceno průměrné TCS během celé sezóny pylu ambrozie. Další cílové parametry zahrnovaly průměrné DSS během vrcholu sezóny a během celé sezóny pylu ambrozie a průměrné DMS během vrcholu sezóny pylu ambrozie.

Rozmezí DSS bylo 0-18 a zahrnovalo symptomy rinokonjunktivitidy včetně čtyř nazálních symptomů (příznaky rýmy, ucpaný nos, kýchání a svědění nosu) a dva oční symptomy (pocit písku v očích/svědění očí a slzení očí). Každý symptom rinokonjunktivitidy byl hodnocen podle škály od 0 (žádný) do 3 (závažný). Subjekty v klinických studiích mohly používat podle potřeby symptomatickou medikaci (včetně systémových a topických antihistaminik a topických a perorálních kortikosteroidů). Škála DMS byla 0-36 a měřila se míra použití standardních nezaslepených léků proti alergii. Předdefinované hodnoty (1,5-6) byly přiřazeny ke každé skupině medikace. Obecně bylo systémovým a topickým antihistaminikům přiřazeno nejnižší skóre, topickým kortikosteroidům střední skóre a perorálním kortikosteroidům nejvyšší skóre.

Snížení TCS během vrcholu sezóny pylu ambrozie u subjektů léčených přípravkem RAGWIZAX v porovnání se subjekty léčenými placebem bylo prokázáno v obou studiích. U subjektů léčených přípravkem RAGWIZAX bylo též zaznamenáno snížení průměrného TCS od začátku a během celé sezóny pylu ambrozie. Podobná snížení byla pozorována též u dalších cílových parametrů u subjektů léčených přípravkem RAGWIZAX (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Studie A a B, TCS, DSS a DMS u rinokonjunktivitidy během celé sezóny a během vrcholu sezóny pylu ambrozie

Cílový parametr ^a	n		Skóre*		Rozdíl v léčbě (RAGWIZAX - placebo)	Relativní rozdíl (95% CI) ^b
	RAGWIZAX	Placebo	RAGWIZAX	Placebo		
Studie A						
TCS - vrchol sezóny [#]	159	164	6,22	8,46	-2,24	-26 % (-38,7, -14,6)
TCS - celá sezóna	160	166	5,21	7,01	-1,80	-26 % (-37,6, -13,5)
DSS - vrchol sezóny [#]	159	164	4,65	5,59	-0,94	-17 % (-28,6, -4,6)
DSS - celá sezóna	160	166	4,05	4,87	-0,82	-17 % (-28,5, -4,5)
DMS - vrchol sezóny [#]	159	164	1,57	2,87	-1,30	-45 % (-65,4, -27,0)
Studie B						
TCS - vrchol sezóny [#]	152	169	6,41	8,46	-2,04	-24 % (-36,5, -11,3)
TCS - celá sezóna	158	174	5,18	7,09	-1,92	-27 % (-38,8, -14,1)
DSS - vrchol sezóny [#]	152	169	4,43	5,37	-0,94	-18 % (-29,2, -4,5)
DSS - celá sezóna	158	174	3,62	4,58	-0,96	-21 % (-31,6, -8,8)

DMS - vrchol sezóny[#]	152	169	1,99	3,09	-1,10	-36 % (-55,8, -14,6)
--	-----	-----	------	------	-------	-------------------------

[□] Parametrická analýza používající model analýzy rozptylu pro všechny cílové parametry.

TCS = celkové kombinované skóre (DSS + DMS); DSS = každodenní skóre symptomů; DMS = každodenní skóre medikace;
n = počet subjektů

* Hlášeny jsou odhadované skupinové průměrné hodnoty. Rozdíl v léčbě v porovnání s placebem vychází z odhadovaných skupinových průměrných hodnot.

[§] Rozdíl v porovnání s placebem vypočítán jako: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

[#] Vrchol sezóny pylu ambrozie byl definován jako maximálně 15 dní s nejvyšší klouzavou průměrnou hodnotou pylu ambrozie během sezóny pylu ambrozie.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku RAGWIZAX u dětí ve věku 5–17 let s alergickou rýmou/rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem ambrozie s astmatem nebo bez něj byly zkoumány ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované mezinárodní klinické studii. Studie trvala až 28 týdnů. Subjekty dostávaly RAGWIZAX (n = 512) nebo placebo (n = 510) po dobu 12–20 týdnů před začátkem pylové sezóny ambrozie a pokračovaly v užívání po celou dobu pylové sezóny ambrozie.

Účinnost byla stanovena součtem každodenního skóre symptomů (DSS) a každodenního skóre medikace (DMS) sloučených do celkového kombinovaného skóre (TCS), které bylo zprůměrováno pro období vrcholu sezóny pylu ambrozie. DSS bylo v rozmezí 0–18 a zahrnovalo symptomy rinokonjunktivitidy, včetně čtyř nazálních symptomů (příznaky rýmy, ucpaný nos, kýchání a svědění nosu) a dvou očních symptomů (pocit písku v očích/svědění očí/červené oči a slzení očí). Každý symptom rinokonjunktivitidy byl hodnocen podle škály od 0 (žádný) do 3 (závažný). Subjekty mohly podle potřeby používat symptomatickou medikaci (včetně systémových a lokálních antihistaminik a topických kortikosteroidů) (perorální kortikosteroidy byly zakázány). Škála DMS se pohybovala v rozmezí 0–20 a měřila se míra použití standardních nezaslepených léků proti alergii. Předdefinované hodnoty (1,5–6) byly přiřazeny ke každé skupině medikace. Obecně bylo systémovým a topickým antihistaminikům přiřazeno nejnižší skóre, topickým kortikosteroidům nejvyšší skóre.

Bylo prokázáno snížení TCS během vrcholu sezóny pylu ambrozie u subjektů léčených přípravkem RAGWIZAX ve srovnání se subjekty léčenými placebem. U subjektů léčených přípravkem RAGWIZAX bylo též zaznamenáno snížení průměrného TCS od začátku a během celé sezóny pylu ambrozie. Podobná snížení byla pozorována též u dalších cílových parametrů u subjektů léčených přípravkem RAGWIZAX (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Pediatrická studie, TCS, DSS a DMS u rinokonjunktivitidy během celé sezóny a během vrcholu sezóny pylu ambrozie

Cílový parametr	n ⁺		Skóre*		Rozdíl v léčbě (RAGWIZAX - placebo)	Relativní rozdíl (95% CI) §	p-hodnota
	RAGWIZAX	Placebo	RAGWIZAX	Placebo			
TCS - vrchol sezóny^{□#}	460	487	4,39	7,12	-2,73	-38,3 % (-46,0, -29,7)	< 0,001
TCS - celá sezóna[□]	466	491	3,88	5,75	-1,86	-32,4 % (-40,7, -23,3)	< 0,001
DSS - vrchol sezóny[#]	468	494	2,55	3,95	-1,40	-35,4 % (-43,2, -26,1)	< 0,001

DSS - celá sezóna [□]	469	494	2,27	3,26	-0,99	-30,4 % (-38,6, -20,7)	< 0,001
DMS – vrchol sezóny ^{^ #}	460	487	2,01	3,85	-1,84	-47,7 % (-59,8, -32,5)	< 0,001

+ Modifikovaný FAS (pouze pozorovaná data)

□ Na základě analýzy modelu odchylky.

^ Na základě modelu log-normální distribuce s nulovou inflací

TCS = celkové kombinované skóre (DSS + DMS); DSS = každodenní skóre symptomů; DMS = každodenní skóre medikace; n = počet subjektů

* Hlášeny jsou odhadované skupinové průměrné hodnoty. Rozdíl v léčbě v porovnání s placebem vychází z odhadovaných skupinových průměrných hodnot.

§ Rozdíl v porovnání s placebem vypočítán jako: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

Vrchol sezóny pylu ambrozie byl definován jako maximálně 15 dní s nejvyšší klouzavou průměrnou hodnotou pylu ambrozie během sezóny.

Poznámka: Všechny modely zahrnovaly fixní účinky léčby, výchozí stav astmatu (ano, ne), věkovou skupinu (< 12 let, ≥ 12 let), pylovou sezónu a pylovou oblast v rámci pylové sezóny.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem RAGWIZAX u dětí mladších 5 let s alergickou rýmou/rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem ambrozie (léčba alergické rýmy/rinokonjunktivitidy) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetického profilu a metabolismu přípravku RAGWIZAX. Účinek alergénové imunoterapie je zprostředkován imunologickými mechanismy, o farmakokinetických vlastnostech jsou k dispozici pouze omezené informace.

Aktivní molekuly alergénového extraktu jsou složeny zejména z proteinů. U sublingválně podávaných přípravků alergénové imunoterapie studie ukázaly, že nedochází k žádné pasivní absorpci alergenu orální sliznicí. Důkazy ukazují spíše na to, že alergen je převeden přes orální sliznici dendritickými buňkami, zejména Langerhansovými buňkami. Alergen, který není absorbován tímto způsobem, je hydrolyzován na aminokyseliny a malé polypeptidy v lumenu gastrointestinálního traktu. Neexistuje důkaz, který by naznačoval, že alergeny obsažené v přípravku RAGWIZAX jsou po sublingválním podání v jakékoli významné míře absorbovány do cévního systému.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie obecné toxicity, genotoxicity a reprodukční toxicity u myši neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Želatina (rybího původu)

Mannitol

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr v krabičce. Jeden blistr obsahuje 10 sublingválních lyofilizátů.

Velikost balení: 30 a 90 sublingválních lyofilizátů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/013/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 3. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 12. 2025