

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RAGWIZAX

12 SQ-Amb sublingválny lyofilizát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Štandardizovaný extrakt alergénov z peľu ambrózie palinolistej (*Ambrosia artemisiifolia*) 12 SQ-Amb* v jednom sublingválnom lyofilizáte.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

* [SQ-Amb je jednotka na vyjadrenie dávky lieku RAGWIZAX. Skratka SQ označuje metódu štandardizácie biologického účinku, obsahu hlavných alergénov a komplexnosti alergénového extraktu. Amb je skratka pre ambróziu.]

3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválny lyofilizát

Biely až takmer biely sublingválny lyofilizát s vyrazeným označením, sušený chladom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

RAGWIZAX je indikovaný na liečbu alergickej rinitídy u dospelých a detí (od 5 rokov) vyvolanej peľom ambrózie, sprevádzanej konjunktivitídou alebo bez konjunktivitídy, napriek užívaniu liekov na zmiernenie symptómov. Alergia na ambróziu sa musí diagnostikovať na základe klinickej anamnézy a pozitívneho výsledku testu citlivosti (kožný test vpichom a/alebo špecifické IgE) na peľ ambrózie (*Ambrosia* spp).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých a detí (od 5 rokov) je jeden sublingválny lyofilizát (12 SQ-Amb) denne.

Klinický účinok v prvej sezóne peľu ambrózie sa očakáva vtedy, ak sa liečba začne najmenej 12 týždňov pred očakávaným začiatkom tejto sezóny a pokračuje počas nej.

Medzinárodné liečebné usmernenia uvádzajú na dosiahnutie modifikácie ochorenia pri alergénovej imunoterapii obdobie liečby 3 rokov. Údaje o účinnosti sú k dispozícii pre 1 rok liečby liekom RAGWIZAX. Dlhodobá účinnosť (modifikácia ochorenia) zatiaľ nebola určená. Ak sa počas prvého roka liečby liekom RAGWIZAX nepozoruje žiadne zlepšenie, nie je indikácia pre pokračovanie liečby.

Starší pacienti

Terapeutické skúsenosti s pacientami vo veku ≥ 50 rokov sú obmedzené.

Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí od 5 rokov je rovnaké ako u dospelých.

Bezpečnosť a účinnosť lieku RAGWIZAX u detí mladších ako 5 rokov nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Liečbu liekom RAGWIZAX majú začínať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou alergických ochorení. Prvý sublingválny lyofilizát sa má požiť pod dohľadom lekára a pacient sa má sledovať aspoň pol hodinu, aby sa tým poskytol priestor na diskusiu a prípadnú liečbu akýchkoľvek okamžitých nežiadúcich účinkov.

RAGWIZAX je sublingválny lyofilizát. Sublingválny lyofilizát sa má ihneď po otvorení blistru vybrať z blistrovej jednotky suchými prstami a položiť pod jazyk, kde sa rozpustí. Počas približne 1 minúty sa má zamedziť prehltaniu. Počas ďalších 5 minút sa nemá konzumovať žiadne jedlo ani nápoje.

Ak sa liečba liekom RAGWIZAX preruší na obdobie do 7 dní, s liečbou môže opätovne začať samotný pacient. Ak sa liečba preruší na obdobie dlhšie ako 7 dní, pred jej opätovným začatím sa odporúča kontaktovať lekára.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok (úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1).

Pacienti s úsilným expiračným objemom vydýchnutým za jednu sekundu = $FEV_1 < 70 \%$ predpokladanej hodnoty (po adekvátnej farmakologickej liečbe), u detí s $FEV_1 < 80 \%$ predpokladanej hodnoty (po adekvátnej farmakologickej liečbe) pri začatí liečby.

Pacienti, u ktorých sa za posledné 3 mesiace objavilo závažné zhoršenie astmy.

U pacientov s astmou, ktorí majú akútnu infekciu dýchacích ciest, sa má liečba liekom RAGWIZAX oddialiť dovtedy, kým sa infekcia nevylieči.

Pacienti s aktívnymi alebo nedostatočne kontrolovanými autoimunitnými ochoreniami, poruchami imunitného systému, imunodeficienciami, imunosupresiou alebo malígnymi neoplastickými ochoreniami relevantnými pre aktuálne ochorenie.

Pacienti s akútnym závažným zápalom v ústnej dutine alebo rankami v ústnej dutine (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné systémové alergické reakcie

V prípade závažných systémových alergických reakcií, závažného zhoršenia astmy, angioedému, ťažkostí pri prehltaní, ťažkostí pri dýchaní, zmien hlasu, hypotenzie alebo pocitu plnosti v hrdle sa má liečba prerušiť a okamžite kontaktovať lekár. Nástup systémových symptómov môže zahŕňať sčervenanie, svrbenie, pocit tepla, pocit celkovej nepohody a nepokoj/úzkosť.

Jednou z možností liečby závažných systémových alergických reakcií je podanie adrenalínu.

U pacientov liečených tricyklickými antidepresívami, inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI) a/alebo inhibítormi katechol-O-metyltransferázy (COMT) môže dôjsť k zosilneniu účinkov adrenalínu s možnými smrteľnými následkami. U pacientov liečených betablokátormi môže dôjsť k zoslabeniu účinkov adrenalínu.

U pacientov s ochorením srdca môže existovať zvýšené riziko výskytu systémových alergických reakcií. Klinické skúsenosti s liečbou liekom RAGWIZAX u pacientov s ochorením srdca sú obmedzené.

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli hlásenia závažných anafylaktických reakcií, preto je lekársky dohľad na začiatku liečby dôležitým opatrením. Ak sa pri dávke, ktorá nasleduje po úvodnej dávke, vyskytne závažná anafylaktická reakcia, liečbu treba prerušiť a je potrebné okamžite kontaktovať lekára.

Začatie liečby liekom RAGWIZAX u pacientov, ktorí mali v minulosti systémovú alergickú reakciu na subkutánnu imunoterapiu ambróziou, treba starostlivo uvážiť a treba mať k dispozícii opatrenia na liečbu prípadných reakcií. Uvedené poznatky vychádzajú zo skúseností po uvedení lieku na trh v prípade príbuznej sublingválnej tablety určenej na imunoterapiu peľmi tráv, ktoré poukazujú na to, že riziko závažných alergických reakcií môže byť zvýšené u pacientov, u ktorých sa v minulosti objavila systémová alergická reakcia na subkutánnu imunoterapiu peľmi tráv.

Astma

Astma je známym rizikovým faktorom pre vznik závažných systémových alergických reakcií.

V prípade akútneho zhoršenia astmy sa má použiť krátkodobo účinkujúci bronchodilatans. Ak pacient považuje liečbu krátkodobo účinkujúcim bronchodilatansom za neúčinnú, alebo ak potrebuje viac inhalovať ako obvyčajne, treba vyhľadať lekársku pomoc. Pacienti musia byť informovaní o potrebe okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci v prípade náhleho zhoršenia astmy.

RAGWIZAX sa neštudoval u pacientov so závažnou astmou.

Zápal v ústnej dutine

U pacientov so závažným zápalom v ústnej dutine (napríklad orálny lichen planus, vredy alebo kandidóza v ústnej dutine) alebo rankami v ústnej dutine, a u pacientov po chirurgickom zákroku v ústnej dutine, vrátane extrakcie zuba, alebo po strate zuba, treba začatie liečby liekom RAGWIZAX oddialiť a prebiehajúcu liečbu treba dočasne prerušiť, aby sa ústna dutina mohla zahojiť.

Lokálne alergické reakcie

Pri liečbe liekom RAGWIZAX je pacient vystavený pôsobeniu alergénu, ktorý vyvoláva symptómy alergie. Preto možno počas obdobia liečby očakávať výskyt lokálnych alergických reakcií. Tieto reakcie sú zvyčajne mierne až stredne závažné, môžu sa však objaviť závažnejšie orofaryngeálne reakcie. Ak sa u pacienta objavia významné lokálne nežiadúce účinky liečby, treba zvážiť podanie lieku proti alergii (napríklad antihistaminika).

Eozinofilná ezofagitída

V súvislosti s tabletami na sublingválnu imunoterapiu (SLIT) boli hlásené prípady eozinofilnej ezofagitídy. V prípade pacientov so závažnými alebo pretrvávajúcimi gastroezofágovými symptómami, akými sú napríklad dysfágia alebo dyspepsia, sa musí vyhľadať lekárska pomoc.

Autoimunitné ochorenia v remisii

U pacientov s autoimunitným ochorením v remisii sú k dispozícii len obmedzené údaje o liečbe alergénovou imunoterapiou. Preto sa má RAGWIZAX u týchto pacientov predpisovať s opatnosťou.

Alergia na potraviny

RAGWIZAX môže obsahovať stopové množstvá bielkovín pochádzajúcich z rýb. Z dostupných údajov nevyplýva, že u pacientov s alergiou na ryby hrozí zvýšené riziko alergických reakcií.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v sublingválnom lyofilizáte, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí a neidentifikovali sa žiadne možné liekové interakcie z akéhokoľvek zdroja. Súbežná liečba symptomatickými liekmi proti alergii môže u pacienta zvýšiť mieru znášanlivosti voči imunoterapii. Pri vysadzovaní uvedených liekov treba zvážiť túto skutočnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa klinických skúseností s používaním lieku RAGWIZAX u tehotných žien. Štúdie vykonané na zvieratách nenaznačujú žiadne zvýšené riziko pre plod. Liečba liekom RAGWIZAX sa nemá začínať počas tehotenstva. Ak k tehotenstvu dôjde počas liečby, v liečbe možno pokračovať po zhodnotení celkového stavu (vrátane funkcie pľúc) pacientky a reakcií na predchádzajúce podávanie lieku RAGWIZAX. U pacientok s už existujúcou astmou sa počas tehotenstva odporúča prísne sledovanie.

Dojčenie

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa užívania lieku RAGWIZAX počas dojčenia. Nepredpokladajú sa však žiadne účinky na dojčené deti.

Fertilita

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa fertility pri užívaní lieku RAGWIZAX.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Liečba liekom RAGWIZAX nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Pacienti užívajúci RAGWIZAX by mali očakávať najmä výskyt miernych až stredne závažných lokálnych alergických reakcií, a to prevažne v úvodných štádiách liečby. Väčšina týchto reakcií je prechodných a vymizne spontánne. Môžu sa objaviť závažnejšie orofaryngeálne alergické reakcie (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúca tabuľka nežiadúcich účinkov vychádza z údajov z placebom kontrolovaných klinických štúdií, ktoré skúmali liek RAGWIZAX u dospelých pacientov s alergickou rinokonjunktivitídou vyvolanou ambróziou, ktorí mali súčasne miernu astmu alebo boli bez astmy.

Nežiaduce účinky sú rozdelené do skupín na základe frekvencie výskytu podľa konvencie MedDRA: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok lieku
Infekcie a nákazy	Časté	rinitída
Poruchy imunitného systému	Menej časté	anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy
	Časté	parestézia
Poruchy oka	Časté	konjunktivitída, svrbenie oka, zvýšené slzenie
Poruchy ucha a labyrintu	Veľmi časté	svrbenie ucha
	Časté	bolesť uší
	Menej časté	neprijemný pocit v ušiach

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Veľmi časté</i>	podráždenie hrdla
	<i>Časté</i>	bolesť v orofarynxu, stiahnutie hrdla, upchatie nosa, kašeľ, sucho v hrdle, opuch hltanu, kýchanie, erytém hltanu, dyspnoe
	<i>Menej časté</i>	dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Veľmi časté</i>	svrbenie úst, opuch úst, orálna parestézia, opuch jazyka
	<i>Časté</i>	svrbenie jazyka, svrbenie pier, sucho v ústach, opuch pier, dysfágia, orálna hypestézia, bolesť brucha, dyspepsia, gastroezofágový reflux, glositída, nevoľnosť, hnačka, vracanie, glosodýnia, pľuzgiere na sliznici úst
	<i>Menej časté</i>	stomatitída, gastritída, opuch ďasien, bolesť ďasien, nepríjemný pocit v ústach, bolesť v ústach, pupenec v ústach, pľuzgier na perách, vredy na perách, zväčšenie slinných žliaz, erytém sliznice úst
	<i>Neznáme</i>	zmena farby ústnej sliznice
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Časté</i>	svrbenie, žihľavka
	<i>Menej časté</i>	angioedém, erytém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté</i>	nepříjemný pocit v hrudníku, pocit cudzieho predmetu

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Ak sa u pacienta objavia významné nežiadúce účinky liečby, treba zvážiť podanie lieku proti alergii.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady závažných anafylaktických reakcií. Preto je lekárske dohľad na začiatku liečby dôležitým preventívnym opatrením. Ak sa pri dávke, ktorá nasleduje po úvodnej dávke, vyskytne závažná anafylaktická reakcia, liečbu treba prerušiť a treba okamžite kontaktovať lekára (pozri časť 4.2 a 4.4).

V prípade akútneho zhoršenia astmatických symptómov, závažných systémových alergických reakcií, angioedému, ťažkostí pri prehĺtaní, ťažkostí pri dýchaní, zmien hlasu, hypotenzie alebo pocitu plnosti v hrdle sa má okamžite kontaktovať lekár. V uvedených prípadoch treba liečbu ukončiť natrvalo alebo dotedy, kým neurčí lekár inak.

Pediatrická populácia

V pediatrickej štúdii bola použitá odlišná metóda stanovenia nežiaducich udalostí v porovnaní so štúdiami u dospelých pacientov. Jedincom boli poskytnuté karty hlásení o nežiaducich účinkov (získavanie nežiaducich účinkov), do ktorých denne zaznamenávali výskyt vopred špecifikovaných nežiaducich účinkov po dobu prvých 28 dní po zahájení liečby liekom RAGWIZAX alebo placebom. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov zodpovedal bezpečnostnému profilu u dospelých. Väčšina reakcií bola pozorovaná s podobnou kategóriou výskytu, s výnimkou nasledujúcich reakcií, ktoré boli u pediatrických pacientov hlásené častejšie ako u dospelých pacientov: bolesť brucha (veľmi časté), glosodýnia (veľmi časté), opuch pier (veľmi časté), nevoľnosť (veľmi časté), opuch hltanu (veľmi časté), bolesť v ústach (veľmi časté) a stomatitída (časté). U pediatrickej populácie boli navyše pozorované nasledujúce reakcie: ulcerácia v ústach (časté), dysgeúzia (časté) a bolesť pier (menej časté).

Bezpečnosť a účinnosť lieku RAGWIZAX u detí mladších ako 5 rokov nebola stanovená.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách fázy I boli u dospelých pacientov s alergiou na ambróziu tolerované dávky až do sily 24 SQ-Amb, vrátane. U detí nie sú k dispozícii žiadne údaje o expozícii dávkam vyšším ako je odporúčaná denná dávka 12 Sq-Amb.

Ak sa užívajú dávky vyššie, ako je odporúčaná denná dávka, riziko nežiadúcich účinkov, vrátane rizika systémových alergických reakcií alebo závažných lokálnych alergických reakcií, sa zvyšuje. V prípade závažných reakcií, ako je napríklad angioedém, ťažkosti pri prehltaní, ťažkosti pri dýchaní, zmeny hlasu alebo pocit plnosti v hrdle, je potrebné okamžité posúdenie zo strany lekára. Tieto reakcie treba liečiť príslušnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: extrakty alergénov, kvety
ATC kód: V01AA10

Mechanizmus účinku

RAGWIZAX je extrakt alergénov na imunoterapiu alergickej rinitídy a/alebo konjunktivitídy vyvolanej peľom ambrózie. Alergénová imunoterapia liekmi obsahujúcimi alergény predstavuje opakované podávanie alergénov jedincom s alergiou s cieľom modifikovať imunologickú odpoveď na alergén.

Cieľovým miestom farmakodynamického účinku alergénovej imunoterapie je imunitný systém, ale úplný a presný mechanizmus pôsobenia týkajúci sa klinického účinku nie je úplne známy. Preukázalo sa, že liečbou liekom RAGWIZAX sa indukuje zvýšenie hladiny IgG₄ špecifického pre ambróziu palinolistú a tiež sa vyvoláva systémová odpoveď protilátok, ktoré môžu súperiť s IgE o väzbu na alergény ambrózie. Tento účinok sa pozoroval už po 4 týždňoch liečby.

Klinická účinnosť u dospelých

Účinnosť lieku RAGWIZAX pri liečbe pacientov s alergickou rinokonjunktivitídou vyvolanou peľom ambrózie, ktorí buď mali miernu astmu alebo astmu nemali, sa skúmala v dvoch dvojito zaslepených medzinárodných klinických štúdiách kontrolovaných placebo, ktoré boli vykonané u dospelých osôb vo veku 18 – 50 rokov. Štúdie trvali 52 týždňov. Pri oboch štúdiách jedincom dostávali buď RAGWIZAX alebo placebo po dobu približne 16 týždňov pred začiatkom sezóny peľu ambrózie a počas nej.

Pri prvej štúdii (štúdia A) sa vyhodnocovali dospelí jedincom užívajúci RAGWIZAX (n = 187, randomizovaná vzorka) v porovnaní s dospelými jedincami užívajúcimi placebo (n = 188, randomizovaná vzorka), podávané raz denne vo forme sublingválnej tablety. V tejto štúdii 85 % jedincov bolo okrem ambrózie palinolistej senzibilizovaných aj na iné alergény. Výsledok štúdie je uvedený v tabuľke č. 1, v časti „štúdia A“.

Pri druhej štúdii (štúdia B) sa vyhodnocovali dospelí jedincom užívajúci RAGWIZAX (n = 194, randomizovaná vzorka) v porovnaní s dospelými jedincami užívajúcimi placebo (n = 198, randomizovaná vzorka), podávané raz denne vo forme sublingválnej tablety. V tejto štúdii 78 % jedincov bolo okrem ambrózie palinolistej senzibilizovaných aj na iné alergény. Výsledok štúdie je uvedený v tabuľke č. 1, v časti „štúdia B“.

Účinnosť sa stanovila ako súčet denného skóre príznakov (daily symptom score – DSS) a denného skóre medikácie (daily medication score – DMS), ktorý predstavoval celkové kombinované skóre (total combined score – TCS), z ktorého sa vypočítal priemer počas vrcholnej sezóny peľu ambrózie. Tiež sa určilo priemerné TCS za celú sezónu peľu ambrózie. Ďalšími cieľovými ukazovateľmi boli

priemerné DSS počas vrcholnej a celej sezóny peľu ambrózie a priemerné DMS počas vrcholnej sezóny peľu ambrózie.

Hodnoty DSS boli v rozmedzí 0-18 a zahŕňali symptómy rinokonjunktivitídy, vrátane štyroch symptómov súvisiacich s nosom (nádcha, upchatý nos, kýchanie a svrbenie v nose) a dvoch symptómov súvisiacich s očami (rezanie/svrbenie v oku a slzenie oka). Každý zo symptómov rinokonjunktivitídy sa meral v rozpätí od 0 (žiadny) po 3 (závažný). Jedinci v klinickej štúdii mohli podľa potreby užívať lieky na zmiernenie symptómov (vrátane systémových a topických antihistaminík a topických a perorálnych kortikosteroidov). Škála DMS bola v rozmedzí 0-36 a merala sa ňou liečba v otvorenej štúdii štandardnými liekmi proti alergiám. Každé skupine liekov boli priradené preddefinované hodnoty (1,5-6). Vo všeobecnosti najnižšie skóre dostali systémové a topické antihistaminiká, stredné skóre topické steroidy a najvyššie skóre perorálne kortikosteroidy.

V oboch štúdiách sa u jedincov liečených liekom RAGWIZAX v porovnaní s jedincami liečenými placebo preukázal pokles TCS počas vrcholovej sezóny peľu ambrózie. U jedincov liečených liekom RAGWIZAX sa tiež pozoroval pokles priemerného skóre TCS od začiatku sezóny peľu ambrózie a počas celej sezóny. Podobný pokles sa pozoroval aj pri iných cieľových ukazovateľoch u jedincov liečených liekom RAGWIZAX (pozri tabuľku č. 1).

Tabuľka č. 1: Štúdia A a B; TCS, DSS a DMS pre rinokonjunktivitídu počas celej a vrcholovej sezóny peľu ambrózie

Cieľový ukazovateľ [¶]	n		Skóre*		Rozdiel pri liečbe (RAGWIZAX - placebo)	Relatívny rozdiel (95% interval spoľahlivosti) [§]
	RAGWIZAX	Placebo	RAGWIZAX X	Placebo		
Štúdia 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)
Štúdia 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, ktorá využíva model analýzy rozptylu pre všetky cieľové ukazovatele.

TCS = celkové kombinované skóre (DSS + DMS), DSS = denné skóre príznakov, DMS = denné skóre medikácie, n=počet jedincov

* Uvádzajú sa odhadované skupinové priemery a z nich vychádza rozdiel pri liečbe vzhľadom na placebo.

§ Rozdiel vzhľadom na placebo sa počíta ako: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

Vrcholová sezóna peľu ambrózie bola definovaná ako obdobie v trvaní maximálne 15 dní, kedy je počas sezóny peľu ambrózie najvyšší pohyblivý priemer množstva peľu.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť lieku RAGWIZAX u detí vo veku 5–17 rokov s alergickou rinitídou / rinokonjunktivitídou vyvolanou peľom ambrózie, ktoré buď mali astmu alebo nie, boli skúmané v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej medzinárodnej klinickej štúdii. Štúdia trvala až 28 týždňov. Jedinci dostávali RAGWIZAX (n = 512) alebo placebo (n = 510) po dobu 12-20 týždňov pred začiatkom peľovej sezóny ambrózie a pokračovali v užívaní po celú dobu sezóny peľu ambrózie.

Účinnosť sa stanovila ako súčet denného skóre príznakov (DSS) a denného skóre medikácie (DMS), ktorý predstavoval celkové kombinované skóre (TCS), z ktorého sa vypočítal priemer počas vrcholovej sezóny peľu ambrózie. Hodnoty DSS boli v rozmedzí 0-18 a zahŕňali príznaky rinokonjunktivitídy, vrátane štyroch nazálnych príznakov (rinitída, upchatý nos, kýchanie a svrbenie v nose) a dvoch očných príznakov (pocit podráždenia očí/svrbenie očí/začervenanie očí a slzenie). Každý príznak rinokonjunktivitídy bol hodnotený podľa škály od 0 (žiadny) po 3 (závažný). Jedinci mohli podľa potreby užívať lieky na zmiernenie príznakov (vrátane systémových a lokálnych antihistaminík a topických kortikosteroidov) (perorálne kortikosteroidy boli zakázané). Škála DMS sa pohybovala v rozmedzí 0-20 a merala sa miera použitia štandardných nezaslepených liekov na alergiu. Preddefinované hodnoty (1,5-6) boli priradené každej triede liečby. Všeobecne bolo systémovým a topickým antihistaminikám priradené najnižšie skóre, topickým kortikosteroidom najvyššie skóre.

Bolo preukázané zníženie TCS počas vrcholu peľovej sezóny ambrózie u jedincov liečených liekom RAGWIZAX v porovnaní s jedincami liečenými placebom. U jedincov liečených liekom RAGWIZAX bol tiež zaznamenaný pokles priemerného TCS od začiatku a počas celej sezóny peľu ambrózie. Podobné poklesy u jedincov liečených liekom RAGWIZAX pre iné cieľové parametre (pozri tabuľku č. 2).

Tabuľka 2: Pediatrická štúdia, TCS, DSS a DMS pre rinokonjunktivitídu počas celej a vrcholovej sezóny peľu ambrózie

Cieľový ukazovateľ	N ⁺		Skóre*		Rozdiel v liečbe (RAGWIZAX - placebo)	Relatívny rozdiel (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 (iba pre pozorované dáta)

□ Na základe analýzy modelu odchýlky.

^ Na základe modelu log-normálnej distribúcie s nulovou infláciou

TCS = celkové kombinované skóre (DSS + DMS); DSS = denné skóre príznakov; DMS = denné skóre liečby; N = počet jedincov

* Uvádzajú sa odhadované skupinové priemery a z nich vychádza rozdiel pri liečbe vzhľadom na placebo.

§ Rozdiel vzhľadom na placebo sa počíta ako: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

Vrcholová sezóna peľu ambrózie bola definovaná ako obdobie v trvaní maximálne 15 dní, kedy je počas sezóny peľu ambrózie najvyšší pohyblivý priemer množstva peľu.

Poznámka: Všetky modely zahŕňajú fixné účinky liečby, východzí stav astmy (áno, nie) vekovú skupinu (< 12 rokov, ≥ 12 rokov), peľovú sezónu a peľovú oblasť rámci peľovej sezóny.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom RAGWIZAX u detí mladších ako 5 rokov s alergickou rinitídou/rinokonjunktivitídou vyvolanou peľom ambrózie (liečba alergickej rinitídy/rinokonjunktivitídy) (informácie o používaní v pediatrickej populácii sú uvedené v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nevykonalí sa žiadne klinické štúdie skúmajúce farmakokinetický profil a metabolizmus lieku RAGWIZAX. Účinok alergénovej imunoterapie je sprostredkovaný imunologickými mechanizmami a k dispozícii sú iba obmedzené informácie o farmakokinetických vlastnostiach.

Aktívne molekuly extraktu alergénov tvoria hlavne proteíny. Štúdie liekov určených na sublingválne podanú alergenovú imunoterapiu ukázali, že nedochádza k pasívnej absorpcii alergénu cez sliznicu úst. Dôkazy naznačujú, že alergén zachytávajú dendritické bunky sliznice úst, najmä Langerhansove bunky. Pri alergéne, ktorý sa nevstrebe týmto spôsobom, sa predpokladá, že sa v lúmene gastrointestinálneho traktu hydrolyzuje na aminokyseliny a krátke polypeptidy. Neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali, že alergény nachádzajúce sa v lieku RAGWIZAX sa po sublingválnom podaní vo výraznejšej miere absorbujú do cievneho systému.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obvyklými štúdiami všeobecnej toxikológie, genotoxicity a reprodukčnej toxicity u myší sa nepreukázalo žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Želatína (rybacieho pôvodu)
Manitol
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne opatrenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkové blistre vo vonkajšej škatuľke. Každý blister obsahuje 10 sublingválnych lyofilizátov.

Veľkosť balenia: 30 a 90 lyofilizátov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetkok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0076/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. februára 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10.marca 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025