

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

RAGWIZAX 12 SQ-Amb podjezični liofilizat

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Standardizirani alergenski ekstrakt cvetnega prahu pelinolistne ambrozije (*Ambrosia artemisiifolia*) v jakosti 12 SQ-Amb* na podjezični liofilizat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

* [SQ-Amb je odmerna enota zdravila RAGWIZAX. SQ predstavlja metodo standardizacije biološke jakosti zdravila, vsebnosti glavnega alergena in kompleksnosti alergenskega ekstrakta. Amb je okrajšava za ambrozijo.]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezični liofilizat

Bel do sivo bel podjezični liofilizat z vtisnjeno podobo na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo RAGWIZAX je namenjeno za zdravljenje s cvetnim prahom ambrozije izzvanega alergijskega rinitisa s konjunktivitisom ali brez pri odraslih in otrocih (starih 5 let ali več), ki imajo simptome kljub uporabi zdravil za lajšanje simptomov. Alergija na ambrozijo mora biti potrjena s klinično relevantnimi simptomi v anamnezi in pozitivnim rezultatom testiranja občutljivosti na cvetni prah ambrozije (*Ambrosia spp*) (kožnim vbodnim testom in/ali specifičnim IgE testom občutljivosti).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle in otroke (stare 5 let ali več) je en podjezični liofilizat (12 SQ-Amb) dnevno.

Klinični učinek v prvi sezoni cvetnega prahu ambrozije je pričakovati, če se zdravljenje začne vsaj 12 tednov pred pričakovanim začetkom sezone cvetnega prahu ambrozije in se nadaljuje skozi celo sezono.

Mednarodne smernice za zdravljenje za imunoterapijo alergije, s katero se doseže sprememba v poteku bolezni, navajajo 3-letno obdobje zdravljenja. Podatki o učinkovitosti so na voljo za 1 leto zdravljenja z zdravilom RAGWIZAX. Dolgoročna učinkovitost (sprememba v poteku bolezni) še ni bila določena. Če v prvi sezoni zdravljenja z zdravilom RAGWIZAX ni opaznega izboljšanja, ni indikacije za nadaljevanje zdravljenja.

Starejša populacija

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov, ki so stari ≥ 50 let, so omejene.

Pediatrična populacija

Odmerjanje zdravila pri otrocih, starih 5 let in več, je enako kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila RAGWIZAX pri otrocih, mlajših od 5 let, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravljenje z zdravilom RAGWIZAX naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem alergijskih bolezni. Prvi podjezični liofilizat naj bolnik vzame pod zdravnikovim nadzorom, bolnika pa je treba nadzorovati vsaj pol ure, da je dana možnost za pogovor o morebitnih takojšnjih neželenih učinkih in se po potrebi lahko uvede ustrezno zdravljenje.

Zdravilo RAGWIZAX je podjezični liofilizat. Iz pretisnega omota ga je treba vzeti s suhimi rokami takoj po odprtju pretisnega omota in ga položiti pod jezik, kjer se bo raztopil. Približno 1 minuto po uporabi liofilizata naj se bolnik izogiba požiranju. Naslednjih 5 minut naj ne uživa hrane in pijače.

Če je bilo zdravljenje z zdravilom RAGWIZAX prekinjeno za do 7 dni, bolnik lahko sam nadaljuje z zdravljenjem. Če je zdravljenje prekinjeno za več kot 7 dni, se je pred ponovnim pričetkom zdravljenja priporočljivo pogovoriti z zdravnikom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na katerokoli pomožno snov (za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1).

Bolniki, ki imajo ob uvedbi zdravljenja $FEV_1 < 70$ % pričakovane vrednosti (po ustreznem farmakološkem zdravljenju), pri otrocih pa, če je ob uvedbi zdravljenja $FEV_1 < 80$ % pričakovane vrednosti (po ustreznem farmakološkem zdravljenju).

Bolniki, ki so imeli v zadnjih 3 mesecih hudo poslabšanje astme.

Zdravljenje z zdravilom RAGWIZAX je treba pri bolnikih z astmo in akutno respiratorno okužbo zgornjih dihalnih poti odložiti, dokler se okužba ne pozdravi.

Bolniki z aktivno ali slabo nadzorovano avtoimunsko boleznijo, okvarjenim imunskim sistemom, boleznimi imunske pomanjkljivosti, imunosupresijo ali malignimi neoplazmami, če je bolezen aktivna.

Bolniki z akutnimi hudimi vnetji v ustni votlini ali ranami v ustni votlini (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hude sistemske alergijske reakcije

V primeru hudih sistemskih alergijskih reakcij, hudega poslabšanja astme, angioedema, težav pri požiranju, težav z dihanjem, sprememb glasu, hipotenzije ali občutka polnega žrela, je potrebno zdravljenje prekiniti in se takoj posvetovati z zdravnikom. Pojav sistemskih simptomov lahko vključuje rdečico, srbenje, občutek vročine, splošno nelagodje in vznemirjenost/zaskrbljenost.

Ena od možnosti za zdravljenje hudih sistemskih alergijskih reakcij je adrenalin. Učinek adrenalina je lahko okrepljen pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepresivi, zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO) in/ali zaviralci COMT, posledice pa so lahko tudi usodne. Učinek adrenalina je pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, lahko zmanjšan.

Bolniki z obolenji srca so lahko v primeru sistemskih alergijskih reakcij izpostavljeni povečanemu tveganju. Klinične izkušnje pri zdravljenju bolnikov z obolenji srca z zdravilom RAGWIZAX so omejene.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih resnih anafilaktičnih reakcij, zato je zdravniški nadzor ob začetku zdravljenja pomemben previdnostni ukrep. Če se resna anafilaktična reakcija pojavi ob odmerku, ki sledi prvemu odmerku, je treba zdravljenje prekiniti in se takoj posvetovati z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so že imeli sistemsko reakcijo na subkutano imunoterapijo z ambrozijo, je treba uvajanje zdravila RAGWIZAX skrbno pretehtati, na voljo morajo biti vsa sredstva za zdravljenje možnih reakcij. To opozorilo temelji na izkušnjah s podobnim zdravilom v obliki podjezične tablete za imunoterapijo alergije na cvetni prah trav po prihodu zdravila na trg, ki kažejo, da je tveganje za pojav hude alergijske reakcije lahko povečano pri bolnikih, ki so predhodno že imeli sistemsko alergijsko reakcijo na subkutano imunoterapijo alergije na cvetni prah trav.

Astma

Astma je znan faktor tveganja za hude sistemske alergijske reakcije.

V primeru akutnega poslabšanja astme je treba uporabiti kratko delujoči bronhodilatator. Če se izkaže, da je zdravljenje s kratko delujočim bronhodilatatorjem neučinkovito ali bolnik potrebuje več vpihov kot običajno, je treba poiskati zdravniško pomoč. Bolnike je treba opozoriti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim astma nenadoma poslabša.

Zdravila RAGWIZAX niso preučevali pri bolnikih s hudo astmo.

Vnetje v ustni votlini

Pri bolnikih s hudim vnetjem v ustni votlini (npr. oralni lichen planus, razjede ali afte), ranami v ustni votlini ali pri bolnikih po kirurških posegih v ustni votlini, vključno s puljenjem ali izpadanjem zob, je treba začetek zdravljenja z zdravilom RAGWIZAX preložiti na poznejši čas oziroma začasno prekiniti, da se rane v ustni votlini zacelijo.

Lokalne alergijske reakcije

Med zdravljenjem z zdravilom RAGWIZAX je bolnik izpostavljen alergenu, ki povzroča alergijske simptome. Zaradi tega so lokalne alergijske reakcije v času zdravljenja pričakovane. Te reakcije so večinoma blage do zmerne, pojavijo pa se lahko tudi hujše orofaringealne reakcije. Če se pri bolniku zaradi zdravljenja pojavijo močnejši lokalni neželeni učinki, je treba razmisliti o uporabi antialergijskega zdravila (npr. antihistaminika).

Eozinofilni ezofagitis

Pri zdravljenju s tabletami za podjezično imunoterapijo (SLIT, *sublingual immunotherapy*) so poročali o eozinofilnem ezofagitisu. Pri bolnikih s hudimi ali vztrajajočimi gastroezofagealnimi simptomi, kot sta disfagija ali dispepsija, je treba poiskati zdravniško pomoč.

Avtoimunske bolezni v remisiji

O zdravljenju alergije z imunoterapijo pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi v remisiji je na voljo le malo podatkov. Pri predpisovanju zdravila RAGWIZAX tem bolnikom je zato potrebna previdnost.

Alergija na hrano

Zdravilo RAGWIZAX lahko v sledovih vsebuje ribje beljakovine. Razpoložljivi podatki niso pokazali povečanega tveganja za pojav alergijskih reakcij pri bolnikih z alergijo na ribe.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli, prav tako niso odkrili nobenih možnih interakcij z drugimi zdravili. Sočasno zdravljenje s simptomatskimi antialergijskimi zdravili lahko zviša raven tolerance bolnika na imunoterapijo, kar je treba upoštevati ob ukinitvi tovrstnih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih izkušenj o uporabi zdravila RAGWIZAX pri nosečih ženskah ni. Študije na živalih ne kažejo na povečano tveganje za plod. Zdravljenja z zdravilom RAGWIZAX se med nosečnostjo ne sme uvajati. Če med zdravljenjem bolnica zanosi, se zdravljenje lahko nadaljuje po opravljeni oceni splošnega stanja bolnice (vključno s pljučno funkcijo) in oceni odzivov na predhodno uporabo

zdravila RAGWIZAX. Pri bolnicah, ki so že prej imele astmo, je med nosečnostjo priporočljivo skrbno nadzorovanje bolezni.

Dojenje

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila RAGWIZAX med dojenjem ni. Ni pričakovati, da bi zdravilo vplivalo na dojenega otroka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu uporabe zdravila RAGWIZAX na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravljenje z zdravilom RAGWIZAX nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Bolniki, ki jemljejo zdravilo RAGWIZAX, lahko v prvi vrsti pričakujejo blage do zmerne lokalne alergijske reakcije, ki se večinoma pojavijo zgodaj v procesu zdravljenja. Večina od teh reakcij je prehodnih in minejo spontano. Pojavijo se lahko tudi hujše orofaringealne alergijske reakcije (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Spodnja tabela neželenih učinkov temelji na podatkih iz s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj, ki so preučevala uporabo zdravila RAGWIZAX pri odraslih bolnikih z alergijskim rinokonjunktivitisom, povzročenim s cvetnim prahom ambrozije, s sočasno blago astmo ali brez nje.

Neželeni učinki so razdeljeni v skupine glede na navedbo pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>pogosti</i>	rinitis
Bolezni imunskega sistema	<i>občasni</i>	anafilaktične reakcije
Bolezni živčevja	<i>zelo pogosti</i>	glavobol
	<i>pogosti</i>	parestezije
Očesne bolezni	<i>pogosti</i>	konjunktivitis, srbenje oči, povečano solzenje
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>zelo pogosti</i>	srbenje ušes
	<i>pogosti</i>	bolečina v ušesih
	<i>občasni</i>	nelagodje v ušesih
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>zelo pogosti</i>	draženje v grlu
	<i>pogosti</i>	orofaringealna bolečina, stiskanje v žrelu, nosna kongestija, kašelj, suho grlo, edem žrela, kihanje, eritem žrela, dispneja
	<i>občasni</i>	disfonija

Bolezni prebavil	<i>zelo pogosti</i>	srbečica v ustni votlini, edem ustne votline, oralna parestezija, otekel jezik
	<i>pogosti</i>	srbeč jezik, srbeče ustnice, suha usta, otekline ustnice, disfagija, oralna hipestezija, bolečine v trebuhu, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, glositis, navzea, driska, bruhanje, glosodinija, mehurčki na ustni sluznici
	<i>občasni</i>	stomatitis, gastritis, otekanje dlesni, bolečina v dlesnih, nelagodni občutek v ustni votlini, bolečina v ustni votlini, papule v ustni votlini, mehurčki na ustnicah, razjede na ustnicah, povečanje žlez slinavk, eritem ustne sluznice
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti</i>	srbenje, urtikarija
	<i>občasni</i>	angioedem, eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>pogosti</i>	nelagodje v prsih, občutek tujka v očeh

Opis izbranih neželenih učinkov

Če se pri bolniku zaradi zdravljenja pojavijo močnejši neželeni učinki, je treba razmisliti o uporabi antialergijskega zdravila.

Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih resnih anafilaktičnih reakcij. Zato je zdravniški nadzor ob začetku zdravljenja pomemben previdnostni ukrep. Če se resna anafilaktična reakcija pojavi ob odmerku, ki sledi prvemu odmerku, je treba zdravljenje prekiniti in se takoj posvetovati z zdravnikom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V primeru akutnega poslabšanja simptomov astme, hudih sistemskih alergijskih reakcij, angioedema, težav pri požiranju, težav z dihanjem, sprememb glasov, hipotenzije ali občutka polnega žrela, je treba takoj poiskati zdravnika. V takšnih primerih je potrebna trajna prekinitve zdravljenja oziroma dokler zdravnik ne odloči drugače.

Pediatrična populacija

V pediatričnem preskušanju so uporabili drugačno metodo za določanje neželenih učinkov kot pri preskušanjih z odraslimi. Sodelujočim so razdelili kartice za poročanje neželenih učinkov (spodbujanje poročanja neželenih učinkov), na katerih so prvih 28 dni po uvedbi zdravljenja z zdravilom RAGWIZAX ali s placebom dnevno beležili pojavnost predhodno opredeljenih neželenih učinkov.

Varnostni profil zdravila je pri pediatričnih bolnikih sovpadal z varnostnim profilom pri odraslih. Večina reakcij se je pojavila v enaki kategoriji pogostosti, izjema so bili naslednji neželeni učinki, ki so se pri pediatričnih bolnikih pojavili bolj pogosto kot pri odraslih bolnikih: bolečine v trebuhu (zelo pogosto), glosodinija (zelo pogosto), edem ustnic (zelo pogosto), navzea (zelo pogosto), edem žrela (zelo pogosto), bolečina v ustni votlini (zelo pogosto) in stomatitis (pogosto).

Dodatno so pri pediatrični populaciji opazili naslednje neželene učinke: razjede v ustni votlini (pogosto), disgevizijo (pogosto) in bolečine v ustnicah (občasno).

Varnost in učinkovitost zdravila RAGWIZAX pri otrocih, mlajših od 5 let, še nista bili ugotovljeni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V preskušanih faze I pri odraslih bolnikih z alergijo na ambrozijo so bolniki prenesli odmerke do in vključno s 24 SQ-Amb. Podatkov o izpostavitvi otrok odmerkom, ki bi bili večji od priporočenih dnevnih odmerkov 12 SQ-Amb, ni na voljo.

Pri odmerkih, ki so večji od priporočenega dnevnega odmerka, se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila, vključno s tveganjem za pojav sistemskih alergijskih reakcij ali močnih lokalnih alergijskih reakcij. V primeru hudih sistemskih reakcij, kot so angioedem, težave pri požiranju, težave z dihanjem, spremembe glasu ali občutek polnega žrela, je potrebno takoj poiskati zdravnika. Te reakcije je potrebno ustrezno simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: alergenski ekstrakti, cvetje, oznaka ATC: V01AA10

Mehanizem delovanja

Zdravilo RAGWIZAX je alergenski ekstrakt za imunoterapijo z ambrozijo izzvanega alergijskega rinitisa in/ali konjunktivitisa. Imunoterapija alergije z alergogenimi zdravili je ponavljajoča uporaba alergenov pri alergičnih osebah. Namen takšnega zdravljenja je sprememba imunskega odziva na alergen.

Tarča farmakodinamičnega učinka imunoterapije alergije je imunski sistem, vendar popoln in natančen mehanizem delovanja glede na klinični učinek ni popolnoma razumljen. Izkazalo se je, da zdravljenje z zdravilom RAGWIZAX izzove porast za pelinolistno ambrozijo specifičnih IgG₄ in povzroči sistemski odgovor protiteles, ki lahko tekmujejo z IgE pri vezavi alergenov ambrozije. Ta učinek je opazen že po 4 tednih zdravljenja.

Klinična učinkovitost pri odraslih

Učinkovitost zdravljenja z zdravilom RAGWIZAX pri osebah z alergijskim rinokonjunktivitisom, povzročenim z ambrozijo, z blago astmo ali brez nje, je bila preučena v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih multinacionalnih kliničnih preskušanjih pri odraslih (starost 18–50 let). Preskušanja sta trajala 52 tednov. V obeh preskušanjih so preizkušanci prejeli zdravilo RAGWIZAX ali placebo približno 16 tednov pred pričetkom sezone cvetnega prahu ambrozije in nadaljevali skozi celo sezono cvetnega prahu ambrozije.

Pri prvem preskušanju (preskušanje A) so delali primerjavo med odraslimi osebami, ki so dnevno prejele zdravilo RAGWIZAX (n = 187, naključen izbor) in placebo (n = 188, naključen izbor) v obliki podjezične tablete. V tem preskušanju je bilo 85 % sodelujočih poleg pelinolistne ambrozije občutljivih tudi na druge alergene. Rezultati tega preskušanja so navedeni pod »preskušanje A« v preglednici 1.

Pri drugem preskušanju (preskušanje B) so delali primerjavo med odraslimi osebami, ki so dnevno prejele zdravilo RAGWIZAX (n = 194, naključen izbor) in placebo (n = 198, naključen izbor) v obliki podjezične tablete. V tem preskušanju je bilo 78 % sodelujočih poleg pelinolistne ambrozije

občutljivih tudi na druge alergene. Rezultati tega preskušanja so navedeni pod »preskušanje B« v preglednici 1.

Učinkovitost je temeljila na vsoti dnevnega rezultata simptomov (DSS, *daily symptom score*) in dnevnega rezultata uporabljenih zdravil (DMS, *daily medication score*), ki sta bila združena v skupen kombinirani rezultat (TCS, *total combined score*), za katerega so določili povprečje med glavno sezono cvetnega prahu ambrozije. Ocenili so torej povprečno TCS tekom cele sezone cvetnega prahu ambrozije. Drugi opazovani dogodki so bili povprečni DSS med vrhuncem in skozi celotno sezono cvetenja ambrozije in povprečni DMS na vrhuncu sezone cvetenja ambrozije.

Razpon DSS je znašal 0–18, v njem so bili zastopani simptomi rinokonjunktivitisa vključno s štirimi nosnimi simptomi (izcedek iz nosu, zamašen nos, kihanje, srbenje nosu) in dvema očesnima simptomoma (občutek peska v očeh/srbeče oči in solzenje). Vsak simptom rinokonjunktivitisa so izmerili z rezultatom od 0 (brez simptomov) do 3 (huda oblika simptomov). Preizkušanci, vključeni v klinično preskušanje, so smeli po potrebi uporabljati zdravila za blaženje simptomov (vključno s sistemskimi in topikalnimi antihistaminiki ter topikalnimi in peroralnimi kortikosteroidi). Razpon DMS je znašal 0–36 in je meril uporabo standardnih nezaslepljenih (tako bolnik kot zdravnik sta vedela, katero zdravilo je bolnik vzel) zgoraj navedenih antialergijskih zdravil. Vsaki skupini zdravil je bila pripisana vnaprej določena vrednost (1,5–6). V splošnem je bila sistemskim in topikalnim antihistaminikom pripisana najnižja vrednost, topikalnim kortikosteroidom vmesna vrednost in peroralnim kortikosteroidom najvišja vrednost.

Padec TCS pri osebah, ki so bile zdravljene z zdravilom RAGWIZAX v primerjavi z osebami, ki so bile zdravljene s placebom, je bil v času vrhunca sezone cvetenja ambrozije zaznan v obeh preskušanjih. Pri osebah, zdravljenih z zdravilom RAGWIZAX, je od začetka in tekom cele sezone cvetnega prahu ambrozije prišlo tudi do znižanja povprečnega TCS. Podobna znižanja so pri osebah, zdravljenih z zdravilom RAGWIZAX, opazili tudi pri drugih opazovanih dogodkih (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Preskušanje A in B, TCS, DSS in DMS za rinokonjunktivitis tekom celotne sezone in v času vrhunca sezone cvetnega prahu ambrozije

Opazovani dogodek	N		Rezultat*		Razlika v zdravljenju (RAGWIZAX-placebo)	Relativna razlika (95-% interval zaupanja) [§]
	RAGWIZAX	placebo	RAGWIZAX	placebo		
preskušanje A						
TCS na vrhuncu sezone [#]	159	164	6,22	8,46	-2,24	-26 % (-38,7; -14,6)
TCS skozi celotno sezono	160	166	5,21	7,01	-1,80	-26 % (-37,6; -13,5)
DSS na vrhuncu sezone [#]	159	164	4,65	5,59	-0,94	-17 % (-28,6; -4,6)
DSS skozi celotno sezono	160	166	4,05	4,87	-0,82	-17 % (-28,5; -4,5)
DMS na vrhuncu sezone [#]	159	164	1,57	2,87	-1,30	-45 % (-65,4; -27,0)
preskušanje B						
TCS na vrhuncu sezone [#]	152	169	6,41	8,46	-2,04	-24 % (-36,5; -11,3)

TCS skozi celotno sezono	158	174	5,18	7,09	-1,92	-27 % (-38,8; -14,1)
DSS na vrhuncu sezone[#]	152	169	4,43	5,37	-0,94	-18 % (-29,2; -4,5)
DSS skozi celotno sezono	158	174	3,62	4,58	-0,96	-21 % (-31,6; -8,8)
DMS na vrhuncu sezone[#]	152	169	1,99	3,09	-1,10	-36 % (-55,8; -14,6)

[¶] Parametrična analiza z uporabo analize modela variance za vse opazovane dogodke.

TCS = skupen kombinirani rezultat (*total combined score*, DSS + DMS); DSS = dnevni rezultat simptomov (*daily symptom score*); DMS = dnevni rezultat uporabljenih zdravil (*daily medication score*); N = število preiskovancev

* Podane so ocenjene povprečne vrednosti, relativna razlika v zdravljenju glede na placebo temelji na ocenjenih povprečnih vrednostih.

[§] Relativna razlika glede na placebo je izračunana na naslednji način: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

[#] Vrhunec sezone cvetnega prahu ambrozije je bil definiran kot največ 15 dni z najvišjim drsečim povprečjem vsote zrn cvetnega prahu v času cvetenja ambrozije.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila RAGWIZAX pri otrocih v starosti od 5 do 17 let z alergijskim rinitisom/rinokonjunktivitisom, povzročeni z ambrozijo, z blago astmo ali brez nje, sta bili preiskovani v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem multinacionalnem kliničnem preskušanju. Preskušanje je trajalo do 28 tednov. Preizkušanci so prejeli zdravilo RAGWIZAX (n = 512) ali placebo (n = 510) od 12 do 20 tednov pred pričetkom sezone cvetnega prahu ambrozije in nadaljevali skozi celo sezono cvetnega prahu ambrozije.

Učinkovitost je temeljila na vsoti dnevnega rezultata simptomov (DSS, *daily symptom score*) in dnevnega rezultata uporabljenih zdravil (DMS, *daily medication score*), ki sta bila združena v skupen kombinirani rezultat (TCS, *total combined score*), za katerega so določili povprečje med vrhuncem sezone cvetnega prahu ambrozije. Razpon DSS je znašal 0–18, v njem so bili zastopani simptomi rinokonjunktivitisa vključno s štirimi nosnimi simptomi (izcedek iz nosu, zamašen nos, kihanje, srbenje nosu) in dvema očesnima simptomoma (občutek peska v očeh/srbeče/rdeče oči in solzenje). Vsak simptom rinokonjunktivitisa so izmerili z rezultatom na lestvici od 0 (brez simptomov) do 3 (huda oblika simptomov). Preizkušanci so smeli po potrebi uporabljati zdravila za blaženje simptomov (vključno s sistemskimi in topikalnimi antihistaminiki ter topikalnimi kortikosteroidi, uporaba peroralnih kortikosteroidov pa ni bila dovoljena). Razpon DMS je znašal 0–20 in je meril uporabo standardnih nezaslepljenih (tako bolnik kot zdravnik sta vedela, katero zdravilo je bolnik vzel) antialergijskih zdravil. Vsaki skupini zdravil je bila pripisana vnaprej določena vrednost (1,5–6). V splošnem je bila sistemskim in topikalnim antihistaminikom pripisana najnižja vrednost, topikalnim kortikosteroidom pa najvišja vrednost.

Padec TCS pri preizkušancih, ki so bili zdravljeni z zdravilom RAGWIZAX, v primerjavi s preizkušanci, ki so bili zdravljeni s placebom, je bil dokazan v času vrhunca sezone cvetnega prahu ambrozije. Pri preizkušancih, zdravljenih z zdravilom RAGWIZAX, je od začetka in tekom cele sezone cvetnega prahu ambrozije prišlo tudi do znižanja povprečnega TCS. Podobna znižanja so pri preizkušancih, zdravljenih z zdravilom RAGWIZAX, opazili tudi pri drugih opazovanih dogodkih (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Pediatrično preskušanje, TCS, DSS in DMS za rinokonjunktivitis tekom celotne in v času vrhunca sezone cvetnega prahu ambrozije

Opazovani dogodek	N ⁺		Rezultat*		Razlika v zdravljenju (RAGWIZAX - placebo)	Relativna razlika (95-% interval zaupanja) §	p-vrednost
	RAGWIZAX	Placebo	RAGWIZAX	Placebo			
TCS na vrhuncu sezone [□] #	460	487	4,39	7,12	-2,73	-38,3 % (-46,0; -29,7)	< 0,001
TCS skozi celotno sezono [□]	466	491	3,88	5,75	-1,86	-32,4 % (-40,7; -23,3)	< 0,001
DSS na vrhuncu sezone [□] #	468	494	2,55	3,95	-1,40	-35,4 % (-43,2; -26,1)	< 0,001
DSS skozi celotno sezono [□]	469	494	2,27	3,26	-0,99	-30,4 % (-38,6; -20,7)	< 0,001
DMS na vrhuncu sezone [^] #	460	487	2,01	3,85	-1,84	-47,7 % (-59,8; -32,5)	< 0,001

⁺Modificirani FAS (samo zaznani podatki)

[□] Na osnovi analize modela variance.

[^] Na osnovi ničelno napihnjenega log-normalnega modela (*zero-inflated log-normal model*)

TCS = skupen kombinirani rezultat (*total combined score*, DSS + DMS); DSS = dnevni rezultat simptomov (*daily symptom score*); DMS = dnevni rezultat uporabljenih zdravil (*daily medication score*); N = število preizkušancev

* Podane so ocenjene povprečne skupinske vrednosti, relativna razlika v zdravljenju glede na placebo temelji na ocenjenih povprečnih skupinskih vrednostih.

§ Relativna razlika glede na placebo je izračunana na naslednji način: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

Vrhunec sezone cvetnega prahu ambrozije je bil definiran kot največ 15 dni z najvišjim drsečim povprečjem vsote zrn cvetnega prahu v času cvetenja ambrozije.

Opomba: Vsi modeli so vključevali fiksne učinke zdravljenja, prisotnost astme na začetku zdravljenja (da/ne), starostno skupino (< 12 let, ≥ 12 let), sezono cvetnega prahu in področje pojavljanja cvetnega prahu v sezoni cvetnega prahu.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom RAGWIZAX pri s cvetnim prahom ambrozije povzročenem alergijskem rinitisu/rinokonjunktivitisu (zdravljenje alergijskega rinitisa/rinokonjunktivitisa) pri otrocih, mlajših od 5 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klinične študije, ki bi preučile farmakokinetični profil in presnovo zdravila RAGWIZAX niso bile izvedene. Učinek imunoterapije alergije se prenaša preko imunoloških mehanizmov, o farmakokinetičnih lastnostih je na voljo malo podatkov.

Aktivne molekule ekstrakta alergena večinoma sestavljajo proteini. Pri zdravilih za imunoterapijo alergije, ki se dajejo sublingvalno, so študije pokazale, da ne pride do pasivne absorpcije alergena skozi ustno sluznico. Kaže, da alergen prehaja skozi ustno sluznico s pomočjo dendritskih celic, zlasti Langerhansovih celic. Za alergen, ki se ne absorbira na ta način, je pričakovano, da se v lumnu prebavi hidrolizira do aminokislin in majhnih polipeptidov. Ni dokazov, ki bi po sublingvalnem dajanju zdravila nakazovali na absorpcijo alergenov iz zdravila RAGWIZAX v krvožilni sistem v stopnji, ki bi bila kakorkoli pomembna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije splošne toksičnosti, genotoksičnosti in toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri miših niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

želatina (ribji izvor)

manitol

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/aluminija v škatli. Vsak pretisni omot vsebuje 10 podjezičnih liofilizatov.

Velikosti pakiranja: 30 in 90.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALK-Abelló A/S

Bøge Alle 6-8

2970 Hørsholm

Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

30 podjezičnih liofilizatov: H/19/02552/001

90 podjezičnih liofilizatov: H/19/02552/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 2. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 1. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 7. 2022