

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RAGWIZAX 12 SQ-Amb perorální lyofilizát

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Standardizovaný alergenový extrakt z pylu ambrozie peřenolisté (*Ambrosia artemisiifolia*) 12 SQ-Amb* na perorální lyofilizát.

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

Perorální lyofilizát

Bílý až téměř bílý perorální lyofilizát s vyraženým označením, sušený chladem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RAGWIZAX je indikován k léčbě alergické rinitidy vyvolané pylem ambrozie u dospělých pacientů a dětí (od 5 let) s 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) je jeden perorální 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 alergické imunoterapie uvádějí 3leté období léčby k dosažení modifikace onemocnění. V současnosti jsou k dispozici data 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 je stejné jako u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku RAGWIZAX u dětí mladších 5 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

Léčba přípravkem RAGWIZAX smí být zahájena pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou alergických onemocnění. Doporučuje se podat první dávku perorálního lyofilizátu pod lékařským dohledem a monitorovat pacienta po dobu minimálně půl hodiny. Umožní se tak konzultovat a případně léčit jakékoli bezprostřední nežádoucí účinky.

Ragwizax je perorální lyofilizát. Perorální 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 kratší než 7 dní, s léčbou může znovu začít samotný pacient. Pokud je léčba přerušena po dobu delší jak 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 infekční respirační onemocnění. Zahájení léčby přípravkem RAGWIZAX má být odloženo do vyléčení infekce.

Pacienti s aktivním nebo špatně kompenzovaným autoimunitním onemocněním, defekty imunity, imunodeficiencí, imunosupresí nebo maligním neoplastickým onemocněním relevantními pro aktuální onemocnění.

Pacienti se závažným akutním zánětem dutiny ústní nebo defekty 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 celkových nežádoucích účinků může zahrnovat zrudnutí, svědění, pocit horka, celkovou nepohodu a neklid/úzkost.

Jednou z možností léčby závažných systémových alergických reakcí je adrenalin. U pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a/nebo inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) a/nebo inhibitory katechol-O-metyltransferázy (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 závažné anafylaktické reakce, a proto je lékařský dohled na začátku léčby důležitým opatřením. Pokud se závažné anafylaktické reakce vyskytnou 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 z postmarketingové zkušenosti s příslušnými sublingválními tabletami pro imunoterapii travními pyly, která naznačuje, že riziko závažných 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 kontaktovat lékaře. Pacient musí být poučen, že pokud dojde k náhlému zhoršení astmatu, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Přípravek RAGWIZAX nebyl studován u pacientů s těžkým astmatem.

Záněty dutiny ústní

U pacientů se závažným zánětlivým onemocněním ústní dutiny (např. orální lichen planus, ulcerace nebo ústní mykóza), s poraněním 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 alergenu způsobujícímu 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 zvážit použití antialergické léčby (např. antihistaminik).

Eosinofilní ezofagitida

U přípravků sublingvální imunoterapie (SLIT) ve formě tablet byly hlášeny případy eosinofilní ezofagitidy. Pacienti se závažnými nebo přetrvávajícími gastroezofageálními příznaky, jako je dysfagie nebo dyspepsie, musí vyhledat lékařskou pomoc.

Autoimunitní onemocnění v remisi

K dispozici jsou pouze omezené údaje o alergické imunoterapii u pacientů s autoimunitním onemocněním 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakce u lidí 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 v období 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).

Tabulka s přehledem 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 nebo bez mírného astmatu.

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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

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>	Parestézie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Konjunktivitida, svědění očí, zvýšené slzení
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Velmi časté</i>	Svědění uší
	<i>Časté</i>	Bolest ucha
	<i>Méně časté</i>	Nepříjemné pocity v uchu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Podráždění hrdla
	<i>Časté</i>	Orofaryngeální bolest, pocit stažení hrdla, nazální kongesce, kašel, sucho v krku, faryngeální otok, kýchání, faryngeální erytém, dyspnoe

	<i>Méně časté</i>	Dysfonie
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Svědění úst, otok úst, orální parestezie, otok jazyka
	<i>Časté</i>	Svědění jazyka, svědění rtu, sucho v ústech, otok rtů, dysfagie, orální hypestezie, bolest břicha, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, glositida, nauzea, průjem, zvracení, glosodynie, puchýře v ústech,
	<i>Méně časté</i>	stomatitida, gastritida, otok dásní, bolest dásní, , nepříjemný pocit v ústech, bolest v ústech, orální papuly, puchýř na rtu, vřed na rtu, zvětšení slinných žláz, erytém sliznice úst
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, pocit cizího tělesa

Popis vybraných nežádoucích účinků

Jestliže se u pacienta objeví v důsledku léčby závažné nežádoucí účinky, musí se zvážit podání antialergik.

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

Lékaře je nutné ihned kontaktovat v případě akutního zhoršení astmatických příznaků, závažných celkových alergických reakcí, angioedému, polykacích potíží, dýchacích potíží, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle. 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 reakcí byla pozorována s podobnou kategorií četnosti s výjimkou následujících reakcí, které byly u pediatrických pacientů hlášeny častěji než u dospělých pacientů: bolest břicha (velmi časté), glosodynie (velmi časté), otok rtů (velmi časté), nauzea (velmi časté), faryngeální otok (velmi časté), bolest ústní dutiny (velmi časté) a stomatitida (časté).

U pediatrické populace byly navíc pozorovány následující reakce: ulcerace v ústech (časté), dysgeuzie (časté) a bolest rtů (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 celkových alergických reakcí nebo závažných lokálních alergických reakcí. V případě závažných reakcí jako je angioedém, polykací obtíže, obtížné dýchání, změny hlasu

nebo pocit plnosti v hrdle, 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 rinitidy 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 soustava, ale úplný a přesný mechanismus děje týkající se klinického účinku není znám. Ukázalo se, že léčba přípravkem RAGWIZAX navodí za krátkou dobu vzestup IgG₄ specifického pro pyl ambrozie a indukuje celkovou 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 nebo bez mírného astmatu, 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) v sublingvální tabletě 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) a placebo (n=198 randomizovaných) v sublingvální tabletě 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 (rýma, ucpaný nos, kýchání a svědění nosu) a dva oční symptomy (pocit písku/svědění očí a slzení). 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 užití běžných nezáslepených léků na 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.

Pokles TCS během vrcholu sezóny pylu ambrozie u subjektů léčených přípravkem RAGWIZAX v porovnání se subjekty léčenými placebem byl demonstrován v obou studiích. U subjektů léčených přípravkem RAGWIZAX byl též zaznamenán pokles průměrného TCS od začátku a během celé sezóny pylu ambrozie. Podobné poklesy byly zaznamenány 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 [□]	n		Skóre*		Rozdíl v léčbě (RAGWIZAX - placebo)	Relativní rozdíl (95% CI) [§]
	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.

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 (rýma, ucpaný nos, kýchaní a svědění v nose) a dvou očních symptomů (pocit podráždění očí/svědění očí/začervenání očí a slzení).

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 alergických léků. Předdefinované hodnoty (1,5-6) byly přiřazeny každé třídě medikace. Obecně bylo systémovým a topickým antihistaminikům přiřazeno nejnížší 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 byl také zaznamenán pokles průměrného TCS od začátku a během celé sezóny pylu ambrozie. Podobné poklesy byly zaznamenány též u subjektů léčených přípravkem RAGWIZAX pro jiné cílové parametry (viz tabulka 2).

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

Cílový	N [†]	Skóre*	Rozdíl v léčbě	Relativní rozdíl	p-
--------	----------------	--------	----------------	------------------	----

parametr	RAGWIZAX	Placebo	RAGWIZAX	Placebo	(RAGWIZAX - placebo)	(95% CI) §	hodnota
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 = denní skóre příznaků; DMS = denní skóre léčby; N = počet subjektů

* Hlášeny jsou odhadované skupinové průměrné hodnoty a rozdíl v léčbě ve srovnání s placebem vychází z odhadovaných skupinových průměrných hodnot.

§ Rozdíl ve srovnání 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 rinitidou/rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem ambrozie (léčba alergické rinitidy/rinokonjunktivitidy) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Aktivní molekuly alergenového extraktu jsou složeny zejména z proteinů. U sublingválně podávaných přípravků alergenové 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 lumen gastrointestinálního traktu. Neexistuje důkaz, který by naznačoval, že alergeny obsažené v přípravku RAGWIZAX jsou po sublingválním podání ve významné míře absorbovány cévním systémem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie týkající se 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 perorálních lyofilizátů.

Velikost balení: 30 a 90 perorálních lyofilizátů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý 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

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 10. 2020