

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

RAGWIZAX 12 SQ-Amb sublingvalni liofilizat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Standardizirani ekstrakt alergena peludi ambrozije (*Ambrosia artemisiifolia*), 12 SQ-Amb* po sublingvalnom liofilizatu.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

* [SQ-Amb je dozna jedinica za RAGWIZAX. SQ (engl. *standardized quality*) je metoda standardizacije biološke potentnosti, sadržaja glavnog alergena i složenosti ekstrakta alergena. Amb je skraćenica za ambroziju.]

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalni liofilizat

Bijeli do bjelkasti sublingvalni liofilizat s utisnutom oznakom, dobiven sušenjem u smrznutom stanju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

RAGWIZAX je indiciran u odraslih i djece (u dobi od 5 ili više godina) koji unatoč primjeni lijekova za ublažavanje simptoma imaju alergijski rinitis induciran izlaganjem peludi ambrozije, s konjunktivitisom ili bez njega. Dijagnoza alergije na ambroziju mora se postaviti na temelju kliničke anamneze te pozitivnog nalaza testa senzibilizacije na pelud ambrozije (vrste roda *Ambrosia*) (kožni ubodni test i/ili specifični IgE).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle i djecu (u dobi od 5 ili više godina) je jedan sublingvalni liofilizat (12 SQ-Amb) na dan.

Klinički učinak u prvoj sezoni peludi ambrozije očekuje se ako se liječenje započne najmanje 12 tjedana prije očekivanog početka sezone peludi ambrozije i nastavi tijekom cijele sezone.

U međunarodnim smjernicama za liječenje navodi se da je za uspješnu modifikaciju bolesti potrebno 3-godišnje liječenje alergijskom imunoterapijom. Dostupni su podaci o djelotvornosti za 1-godišnje liječenje lijekom RAGWIZAX. Dugoročna djelotvornost (modifikacija bolesti) još nije ustanovljena. Ako se ne opazi poboljšanje tijekom prve godine liječenja lijekom RAGWIZAX, nema indikacije za nastavak liječenja.

Starije osobe

Iskustvo s liječenjem bolesnika u dobi od ≥ 50 godina je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Doziranje za djecu stariju od 5 godina jednako je kao za odrasle.

Sigurnost i djelotvornost lijeka RAGWIZAX u djece mlađe od 5 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Liječenje lijekom RAGWIZAX moraju započeti liječnici koji imaju iskustva s liječenjem alergijskih bolesti. Prvi sublingvalni liofilizat treba uzeti pod medicinskim nadzorom, a bolesnika promatrati tijekom najmanje pola sata, kako bi se omogućio razgovor i potencijalno liječenje svih nuspojava s trenutnim nastupom.

RAGWIZAX je sublingvalni liofilizat. Sublingvalni liofilizat treba suhim prstima izvaditi iz blistera odmah nakon njegova otvaranja i staviti ispod jezika, gdje će se rastopiti. Treba izbjegavati gutanje približno 1 minutu. Narednih 5 minuta ne smiju se konzumirati hrana ni piće.

Ako se liječenje lijekom RAGWIZAX prekine na razdoblje do 7 dana, bolesnik može sam nastaviti liječenje. Ako se liječenje prekine na više od 7 dana, preporučuje se da se bolesnik obrati liječniku prije nego što nastavi liječenje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari (za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1).

Bolesnici kojima FEV_1 na početku liječenja (nakon odgovarajuće farmakoterapije) iznosi < 70% predviđene vrijednosti (odrasli), odnosno < 80% predviđene vrijednosti (djeca).

Bolesnici koji su doživjeli tešku egzacerbaciju astme unutar protekla 3 mjeseca.

U bolesnika s astmom koji imaju akutnu infekciju dišnih putova, uvođenje lijeka RAGWIZAX treba odgoditi dok se infekcija ne izliječi.

Bolesnici s aktivnom ili loše kontroliranom autoimunom bolešću, poremećajima imunosnog sustava, imunodeficijencijama, imunosupresijom ili zloćudnim neoplastičnim bolestima koje se trenutno smatraju relevantnima.

Bolesnici s teškom akutnom upalom usne šupljine ili ranama u ustima (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške sistemske alergijske reakcije

Bolesnik mora prekinuti liječenje i odmah se obratiti liječniku u slučaju teških sistemskih alergijskih reakcija, teške egzacerbacije astme, angioedema, poteškoća s gutanjem, otežanog disanja, promjena boje glasa, hipotenzije ili osjećaja punoće u grlu. Nastup sistemskih simptoma može uključivati navale crvenila, svrbež, osjećaj vrućine, opću nelagodu i agitaciju/anksioznost.

Jedna od mogućnosti za liječenje teških sistemskih alergijskih reakcija je primjena adrenalina. Učinci adrenalina mogu biti pojačani u bolesnika koji se liječe tricikličkim antidepressivima, inhibitorima monoaminooksidaze i/ili inhibitorima katehol-O-metiltransferaze, s mogućim smrtnim posljedicama. Učinci adrenalina mogu biti smanjeni u bolesnika koji se liječe beta-blokatorima.

Bolesnici sa srčanom bolešću mogli bi u slučaju sistemskih alergijskih reakcija biti izloženi povećanom riziku. Kliničko iskustvo s liječenjem lijekom RAGWIZAX u bolesnika sa srčanom bolešću je ograničeno.

Budući da su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi ozbiljnih anafilaktičkih reakcija, medicinski nadzor na početku liječenja važna je mjera opreza. Ako ozbiljna anafilaktička reakcija

nastupi kod primjene neke od sljedećih doza nakon početne, bolesnik mora prekinuti liječenje i odmah se obratiti liječniku.

Uvođenje lijeka RAGWIZAX u bolesnika koji su prethodno imali sistemsku alergijsku reakciju na supkutanu imunoterapiju ekstraktom peludi ambrozije treba pažljivo razmotriti te osigurati dostupnost mjera za zbrinjavanje mogućih reakcija. Navedeno se temelji na iskustvu nakon stavljanja u promet sublingvalne tablete za imunoterapiju ekstraktom peludi trave, koje ukazuje na to da bi rizik od teške alergijske reakcije mogao biti povećan u bolesnika koji su prethodno doživjeli sistemsku alergijsku reakciju na supkutanu imunoterapiju ekstraktom peludi trave.

Astma

Astma je poznat faktor rizika za teške sistemske alergijske reakcije.

U slučaju akutne egzacerbacije astme treba primijeniti kratkodjelujući bronhodilatator. Ako bolesnici primijete da liječenje kratkodjelujućim bronhodilatatorom nije djelotvorno ili da moraju primijeniti više inhalacija nego inače, moraju potražiti liječničku pomoć. Bolesnike se mora uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako im se astma iznenada pogorša.

RAGWIZAX se nije ispitivao u bolesnika s teškom astmom.

Upala usne šupljine

U bolesnika s teškom upalom usne šupljine (npr. oralni *lichen planus*, ulceracije u ustima ili oralna kandidijaza) ili ranama u ustima, odnosno bolesnika koji su se podvrgnuli oralnom kirurškom zahvatu (uključujući vađenje zuba) ili kojima je ispao zub, potrebno je odgoditi uvođenje lijeka RAGWIZAX ili privremeno prekinuti njegovu primjenu kako bi se omogućilo da usna šupljina zacijeli.

Lokalne alergijske reakcije

Pri liječenju lijekom RAGWIZAX bolesnik je izložen alergenu koji uzrokuje alergijske simptome. Stoga se tijekom razdoblja liječenja mogu očekivati lokalne alergijske reakcije. Te su reakcije obično blage do umjerene težine, no mogu se javiti i teže orofaringealne reakcije. Ako bolesnik doživi značajne lokalne nuspojave uzrokovane liječenjem, treba razmotriti primjenu antialergijskih lijekova (npr. antihistaminika).

Eozinofilni ezofagitis

Kod primjene tableta za sublingvalnu imunoterapiju (SLIT) prijavljen je eozinofilni ezofagitis. Bolesnici s teškim ili perzistirajućim gastroezofagealnim simptomima, kao što su disfagija ili dispepsija, moraju potražiti liječničku pomoć.

Autoimune bolesti u remisiji

Dostupni su ograničeni podaci o alergijskoj imunoterapiji u bolesnika s autoimunim bolestima koje su u remisiji. RAGWIZAX stoga treba propisivati uz oprez u tih bolesnika.

Alergija na hranu

RAGWIZAX može sadržavati riblji protein u tragovima. Dostupni podaci nisu ukazali na povećan rizik od alergijskih reakcija u bolesnika alergičnih na ribu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u ljudi i nisu utvrđene nikakve potencijalne interakcije s drugim lijekovima na temelju podataka iz drugih izvora. Istodobna primjena simptomatskih antialergijskih lijekova može povisiti bolesnikov prag tolerancije na imunoterapiju. To treba uzeti u obzir pri prekidu liječenja takvim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o kliničkom iskustvu s primjenom lijeka RAGWIZAX u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na povećan rizik za plod. Liječenje lijekom RAGWIZAX ne treba započinjati u trudnoći. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja, ono se može nastaviti nakon ocjene njezina općeg stanja (uključujući plućnu funkciju) i reakcija na prethodnu primjenu lijeka RAGWIZAX. U bolesnica s otprije postojećom astmom preporučuje se pažljiv nadzor tijekom trudnoće.

Dojenje

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni lijeka RAGWIZAX tijekom dojenja. Ne očekuju se učinci na dojenčad.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju lijeka RAGWIZAX na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje lijekom RAGWIZAX ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Bolesnici koji uzimaju RAGWIZAX prvenstveno mogu očekivati blage do umjerene lokalne alergijske reakcije, koje se najčešće javljaju u ranoj fazi liječenja. Većina tih reakcija prolazne je prirode i povlači se spontano. Mogu se javiti i teže orofaringealne alergijske reakcije (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeća tablica nuspojava temelji se na podacima iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja lijeka RAGWIZAX u odraslih bolesnika s alergijskim rinokonjunktivitisom induciranim izlaganjem peludi ambrozije, neovisno o istodobnoj prisutnosti blage astme.

Nuspojave su podijeljene u skupine prema MedDRA klasifikaciji učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

| Organski sustav | Učestalost | Nuspojava |
|---|--------------------|--|
| Infekcije i infestacije | <i>često</i> | rinitis |
| Poremećaji imunološkog sustava | <i>manje često</i> | anafilaktička reakcija |
| Poremećaji živčanog sustava | <i>vrlo često</i> | glavobolja |
| | <i>često</i> | parestezije |
| Poremećaji oka | <i>često</i> | konjunktivitis, svrbež oka, pojačano suzenje |
| Poremećaji uha i labirinta | <i>vrlo često</i> | svrbež uha |
| | <i>često</i> | bol u uhu |
| | <i>manje često</i> | nelagoda u uhu |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | <i>vrlo često</i> | nadraženost grla |
| | <i>često</i> | orofaringealna bol, stezanje u grlu, začepljen nos, kašalj, suho grlo, edem ždrijela, kihanje, eritem ždrijela, dispneja |
| | <i>manje često</i> | disfonija |

| Organski sustav | Učestalost | Nuspojava |
|---|---------------------------|--|
| Poremećaji probavnog sustava | <i>vrlo često</i> | svrbež u ustima, edem usta, oralne parestezije, edem jezika |
| | <i>često</i> | svrbež jezika, svrbež usana, suha usta, edem usana, disfagija, oralna hipoestezija, bol u abdomenu, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, glositis, mučnina, proljev, povraćanje, glosodinija, mjehurići na sluznici usne šupljine |
| | <i>manje često</i> | stomatitis, gastritis, edem gingiva, bol u gingivama, nelagoda u ustima, bol u ustima, papule u ustima, mjehurić na usni, ulceracija na usni, povećane žlijezde slinovnice, eritem sluznice usne šupljine |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | <i>često</i> | svrbež, urtikarija |
| | <i>manje često</i> | angioedem, eritem |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | <i>često</i> | nelagoda u prsištu, osjećaj prisutnosti stranog tijela |

Opis odabranih nuspojava

Ako bolesnik doživi značajne nuspojave uzrokovane liječenjem, treba razmotriti primjenu antialergijskih lijekova.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi ozbiljnih anafilaktičkih reakcija. Stoga je medicinski nadzor na početku liječenja važna mjera opreza. Ako ozbiljna anafilaktička reakcija nastupi kod primjene neke od sljedećih doza nakon početne, bolesnik mora prekinuti liječenje i odmah se obratiti liječniku (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U slučaju akutnog pogoršanja simptoma astme, teških sistemskih alergijskih reakcija, angioedema, poteškoća s gutanjem, otežanog disanja, promjena boje glasa, hipotenzije ili osjećaja punoće u grlu bolesnik se odmah mora obratiti liječniku. U takvim slučajevima liječenje treba prekinuti, bilo trajno ili dok liječnik ne savjetuje drugačije.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika primjenjivala se drugačija metoda utvrđivanja nuspojava nego u ispitivanjima kod odraslih osoba. Ispitanici su dobili kartice za prijavljivanje nuspojava (tražene prijave nuspojava), u koje su svakodnevno bilježili pojavu unaprijed specificiranih nuspojava tijekom prvih 28 dana nakon uvođenja lijeka RAGWIZAX ili placeba.

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je u skladu sa sigurnosnim profilom u odraslih. Većina nuspojava javljala se sa sličnom učestalošću, izuzev sljedećih nuspojava, koje su češće prijavljene u pedijatrijskih nego u odraslih bolesnika: bol u abdomenu (vrlo često), glosodinija (vrlo često), edem usana (vrlo često), mučnina (vrlo često), edem ždrijela (vrlo često), bol u ustima (vrlo često) i stomatitis (često).

Osim toga, u pedijatrijskoj su populaciji opažene i sljedeće nuspojave: ulceracija u ustima (često), disgeuzija (često) i bol usana (manje često).

Sigurnost i djelotvornost lijeka RAGWIZAX u djece mlađe od 5 godina nisu ustanovljene.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U ispitivanju faze I provedenom u odraslih bolesnika s alergijom na ambroziju dobro su se podnosile doze do uključivo 24 SQ-Amb. Nema dostupnih podataka o izlaganju djece dozama iznad preporučene dnevne doze od 12 SQ-Amb.

Ako se uzmu doze veće od preporučene dnevne doze, povećava se rizik od nuspojava, uključujući rizik od sistemskih alergijskih reakcija ili teških lokalnih alergijskih reakcija. U slučaju teških reakcija kao što su angioedem, poteškoće s gutanjem, otežano disanje, promjene boje glasa ili osjećaj punoće u grlu potrebna je trenutna liječnička procjena. Te reakcije treba liječiti odgovarajućim simptomatskim lijekovima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ekstrakti alergena, cvjetni
ATK oznaka: V01AA10

Mehanizam djelovanja

RAGWIZAX je ekstrakt alergena za imunoterapiju alergijskog rinitisa i/ili konjunktivitisa inducirano izlaganjem peludi ambrozije. Alergijska imunoterapija pripravcima koji sadrže alergene sastoji se od opetovane primjene alergena alergičnim osobama s ciljem modificiranja imunološkog odgovora na taj alergen.

Farmakodinamički učinci alergijske imunoterapije usmjereni su na imunosni sustav, ali cjelovit i točan mehanizam djelovanja u pozadini kliničkog učinka nije posve razjašnjen. Pokazalo se da liječenje lijekom RAGWIZAX inducira porast vrijednosti imunoglobulina G₄ (IgG₄) specifičnog za ambroziju, kao i sistemski odgovor u vidu stvaranja protutijela koja se mogu nadmetati s IgE u vezivanju alergena ambrozije. Taj je učinak primjetan već nakon 4 tjedna liječenja.

Klinička djelotvornost u odraslih

Djelotvornost lijeka RAGWIZAX u liječenju ispitanika s alergijskim rinokonjunktivitisom induciranim izlaganjem peludi ambrozije, neovisno o istodobnoj prisutnosti blage astme, ocjenjivala se u dvama dvostruko slijepim, placebo kontroliranim, multinacionalnim kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih (u dobi od 18 do 50 godina). Ispitivanja su trajala 52 tjedna. U oba su ispitivanja sudionici počeli uzimati RAGWIZAX ili placebo približno 16 tjedana prije početka sezone peludi ambrozije te su nastavili liječenje tijekom cijele sezone peludi ambrozije.

U prvom se ispitivanju (ispitivanje A) uspoređivala primjena lijeka RAGWIZAX (n=187 randomiziranih bolesnika) i placebo (n=188 randomiziranih bolesnika) u obliku jedne sublingvalne tablete na dan u odraslih osoba. U tom je ispitivanju 85% sudionika bilo senzibilizirano i na druge alergene osim peludi ambrozije. Rezultati tog ispitivanja prikazani su u dijelu „ispitivanje A“ u Tablici 1.

U drugom se ispitivanju (ispitivanje B) uspoređivala primjena lijeka RAGWIZAX (n=194 randomizirana bolesnika) i placebo (n=198 randomiziranih bolesnika) u obliku jedne sublingvalne tablete na dan u odraslih osoba. U tom je ispitivanju 78% sudionika bilo senzibilizirano i na druge alergene osim peludi ambrozije. Rezultati tog ispitivanja prikazani su u dijelu „ispitivanje B“ u Tablici 1.

Djelotvornost je utvrđena na temelju zbroja dnevnog rezultata za simptome (engl. *daily symptom score*, DSS) i dnevnog rezultata za primjenu lijekova (engl. *daily medication score*, DMS) u ukupan kombinirani rezultat (engl. *total combined score*, TCS), za koji se određivala prosječna vrijednost tijekom vrhunca sezone peludi ambrozije. Također se ocjenjivao prosječni TCS tijekom cijele sezone

peludi ambrozije. Druge mjere ishoda uključivale su prosječni DSS tijekom cijele sezone ambrozije i njezina vrhunca te prosječni DMS tijekom vrhunca sezone ambrozije.

DSS se kretao u rasponu od 0 do 18, a obuhvaćao je simptome rinokonjunktivitisa, uključujući četiri nosna simptoma (curenje iz nosa, začepljen nos, kihanje i svrbež nosa) te dva očna simptoma (osjećaj pijeska u očima/svrbež očiju i suženje očiju). Svaki simptom rinokonjunktivitisa ocjenjivao se na ljestvici od 0 (nema) do 3 (težak). Sudionicima u kliničkim ispitivanjima bila je dopuštena primjena lijekova za ublažavanje simptoma (uključujući sistemske i topikalne antihistaminike te topikalne i oralne kortikosteroide) prema potrebi. DMS se kretao u rasponu od 0 do 36, a njime se mjerila otvorena primjena standardnih lijekova protiv alergije. Svakoj skupini lijekova dodijeljena je unaprijed definirana vrijednost (1,5 - 6). Načelno se sistemskim i topikalnim antihistaminicima davala najniža ocjena, topikalnim steroidima srednje visoka ocjena, a oralnim kortikosteroidima najviša ocjena.

U oba je ispitivanja dokazano smanjenje TCS-a tijekom vrhunca sezone ambrozije u bolesnika liječenih lijekom RAGWIZAX u odnosu na one koji su primali placebo. U ispitanika liječenih lijekom RAGWIZAX također je zabilježeno smanjenje prosječnog TCS-a od početka i tijekom cijele sezone peludi ambrozije. Slična smanjenja u ispitanika liječenih lijekom RAGWIZAX opažena su i za druge mjere ishoda (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: TCS, DSS i DMS za rinokonjunktivitis tijekom cijele sezone peludi ambrozije i njezina vrhunca u ispitivanjima A i B

| Mjera ishoda [□] | N | | Rezultat* | | Razlika između liječenja (RAGWIZAX - placebo) | Relativna razlika (95% CI) [§] |
|----------------------------------|----------|---------|-----------|---------|---|---|
| | RAGWIZAX | Placebo | RAGWIZAX | Placebo | | |
| Ispitivanje A | | | | | | |
| TCS, vrhunac sezone [#] | 159 | 164 | 6,22 | 8,46 | -2,24 | -26% (-38,7; -14,6) |
| TCS, cijela sezona | 160 | 166 | 5,21 | 7,01 | -1,80 | -26% (-37,6; -13,5) |
| DSS, vrhunac sezone [#] | 159 | 164 | 4,65 | 5,59 | -0,94 | -17% (-28,6; -4,6) |
| DSS, cijela sezona | 160 | 166 | 4,05 | 4,87 | -0,82 | -17% (-28,5; -4,5) |
| DMS, vrhunac sezone [#] | 159 | 164 | 1,57 | 2,87 | -1,30 | -45% (-65,4; -27,0) |
| Ispitivanje B | | | | | | |
| TCS, vrhunac sezone [#] | 152 | 169 | 6,41 | 8,46 | -2,04 | -24% (-36,5; -11,3) |
| TCS, cijela sezona | 158 | 174 | 5,18 | 7,09 | -1,92 | -27% (-38,8; -14,1) |
| DSS, vrhunac sezone [#] | 152 | 169 | 4,43 | 5,37 | -0,94 | -18% (-29,2; -4,5) |
| DSS, cijela sezona | 158 | 174 | 3,62 | 4,58 | -0,96 | -21% (-31,6; -8,8) |

| Mjera ishoda [□] | N | | Rezultat* | | Razlika između liječenja (RAGWIZAX - placebo) | Relativna razlika (95% CI) [§] |
|--|----------|---------|-----------|---------|---|---|
| | RAGWIZAX | Placebo | RAGWIZAX | Placebo | | |
| DMS, vrhunac sezone[#] | 152 | 169 | 1,99 | 3,09 | -1,10 | -36% (-55,8; -14,6) |

[□]Parametarska analiza utemeljena na modelu analize varijance za sve mjere ishoda.

TCS=ukupan kombinirani rezultat (DSS + DMS); DSS=dnevni rezultat za simptome; DMS=dnevni rezultat za primjenu lijekova; N=broj ispitanika

*Navedene su procijenjene srednje vrijednosti za skupinu, na kojima se temelji razlika između liječenja u odnosu na placebo.

[§]Razlika u odnosu na placebo izračunata je na sljedeći način: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

[#]Vrhunac sezone ambrozije definirao se kao razdoblje od najviše 15 dana tijekom sezone peludi ambrozije kad je prosječna koncentracija peludi u zraku bila najviša.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost lijeka RAGWIZAX u djece u dobi od 5 do 17 godina s alergijskim rinitisom/rinokonjunktivitisom, neovisno o istodobnoj prisutnosti astme, ocjenjivale su se u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multinacionalnom kliničkom ispitivanju. Ispitivanje je trajalo 28 tjedana. Ispitanici su počeli primati RAGWIZAX (n = 512) ili placebo (n = 510) 12 - 20 tjedana prije početka sezone peludi ambrozije te su nastavili liječenje tijekom cijele sezone peludi ambrozije.

Djelotvornost je utvrđena na temelju zbroja dnevnog rezultata za simptome (DSS) i dnevnog rezultata za primjenu lijekova (DMS) u ukupan kombinirani rezultat (TCS), za koji se određivala prosječna vrijednost tijekom vrhunca sezone peludi ambrozije. DSS se kretao u rasponu od 0 do 18, a obuhvaćao je simptome rinokonjunktivitisa, uključujući četiri nosna simptoma (curenje iz nosa, začepljen nos, kihanje i svrbež nosa) te dva očna simptoma (osjećaj pijeska u očima/svrbež/crvenilo očiju i suzenje očiju). Svaki simptom rinokonjunktivitisa ocjenjivao se na ljestvici od 0 (nema) do 3 (težak). Ispitanicima je bila dopuštena primjena lijekova za ublažavanje simptoma (uključujući sistemske i topikalne antihistaminike i topikalne kortikosteroide) prema potrebi (primjena oralnih kortikosteroida bila je zabranjena). DMS se kretao u rasponu od 0 do 20, a njime se mjerila otvorena primjena standardnih lijekova protiv alergije. Svakoj skupini lijekova dodijeljena je unaprijed definirana vrijednost (1,5 - 6). Načelno se sistemskim i topikalnim antihistaminicima davala najniža ocjena, a topikalnim kortikosteroidima najviša ocjena.

Dokazano je smanjenje TCS-a tijekom vrhunca sezone peludi ambrozije u bolesnika liječenih lijekom RAGWIZAX u odnosu na one koji su primali placebo. U ispitanika liječenih lijekom RAGWIZAX također je zabilježeno smanjenje prosječnog TCS-a od početka i tijekom cijele sezone peludi ambrozije. Slična smanjenja u ispitanika liječenih lijekom RAGWIZAX opažena su i za druge mjere ishoda (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: TCS, DSS i DMS za rinokonjunktivitis tijekom cijele sezone peludi ambrozije i njezina vrhunca u ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika

| Mjera ishoda | N [†] | | Rezultat* | | Razlika između liječenja (RAGWIZAX - placebo) | Relativna razlika (95% CI) [§] | p-vrijednost |
|-----------------------------------|----------------|---------|-----------|---------|---|---|--------------|
| | RAGWIZAX | Placebo | RAGWIZAX | Placebo | | | |
| TCS, vrhunac sezone ^{□#} | 460 | 487 | 4,39 | 7,12 | -2,73 | -38,3% (-46,0; -29,7) | < 0,001 |
| TCS, cijela sezona [□] | 466 | 491 | 3,88 | 5,75 | -1,86 | -32,4% (-40,7; -23,3) | < 0,001 |
| DSS, vrhunac sezone ^{□#} | 468 | 494 | 2,55 | 3,95 | -1,40 | -35,4% (-43,2; -26,1) | < 0,001 |
| DSS, cijela sezona [□] | 469 | 494 | 2,27 | 3,26 | -0,99 | -30,4% (-38,6; -20,7) | < 0,001 |
| DMS, vrhunac sezone ^{^#} | 460 | 487 | 2,01 | 3,85 | -1,84 | -47,7% (-59,8; -32,5) | < 0,001 |

[†]Modificiran potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) (samo opaženi podaci)

[□]Na temelju modela analize varijance.

[^]Na temelju modela log-normalne distribucije s viškom nula

TCS=ukupan kombinirani rezultat (DSS + DMS); DSS=dnevni rezultat za simptome; DMS=dnevni rezultat za primjenu lijekova; N=broj ispitanika

* Navedene su procijenjene srednje vrijednosti za skupinu, na kojima se temelji razlika između liječenja u odnosu na placebo.

[§]Razlika u odnosu na placebo izračunata je na sljedeći način: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

[#]Vrhunac sezone peludi ambrozije definirao se kao razdoblje od najviše 15 dana tijekom sezone peludi ambrozije kad je prosječna koncentracija peludi u zraku bila najviša.

Napomena: Svi su modeli uključivali liječenje, status astme na početku ispitivanja (da ili ne), dobnu skupinu (< 12 godina ili ≥ 12 godina), peludnu sezonu i peludnu regiju unutar peludne sezone kao fiksne učinke.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka RAGWIZAX u djece mlađe od 5 godina za liječenje alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa inducirano izlaganjem peludi ambrozije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena klinička ispitivanja kojima bi se ocijenio farmakokinetički profil i metabolizam lijeka RAGWIZAX. Alergijska imunoterapija ostvaruje svoj učinak putem imunoloških mehanizama, a dostupne informacije o farmakokinetičkim svojstvima su ograničene.

Aktivne molekule ekstrakta alergena prvenstveno se sastoje od proteina. Ispitivanja su pokazala da kod sublingvalne primjene lijekova za alergijsku imunoterapiju ne dolazi do pasivne apsorpcije alergena kroz sluznicu usne šupljine. Dokazi ukazuju na to da alergen prolazi kroz sluznicu usne šupljine i ulazi u dendritičke stanice, osobito Langerhansove stanice. Očekuje se da će se alergen koji se ne apsorbira na taj način hidrolizirati do aminokiselina i malih peptida u lumenu probavnog sustava. Nema dokaza koji bi ukazivali na to da se nakon sublingvalne primjene alergeni sadržani u lijeku RAGWIZAX apsorbiraju u krvotok u značajnoj mjeri.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja opće toksičnosti, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti u miševa nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

želatina (riblja)
manitol
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blister kartice uložene u kutiju. Jedna blister kartica sadrži 10 sublingvalnih liofilizata.
Veličine pakiranja: 30 i 90.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ALK-Abelló A/S
Bøge Alle 6-8
2970 Hørsholm
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-040811656

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02.09.2021./15.07.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.07.2022.