

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RAGWIZAX 12 SQ-Amb liofilizat sublingual

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Extract alergen standardizat din polen de ambrozie (*Ambrosia artemisiifolia*) 12 SQ-Amb\* per liofilizat sublingual.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

\* [SQ-Amb este unitatea de doză pentru RAGWIZAX. SQ este o metodă de standardizare a potențialului biologic, a conținutului major de alergen și a complexității extractului alergen. Amb este o abreviere pentru Ambrosia.]

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Liofilizat sublingual

Liofilizat sublingual, de formă rotundă, gravat, de culoare albă până la aproape albă, obținut prin congelare-uscare.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

RAGWIZAX este indicat pentru tratamentul rinitei alergice induse de polenul de ambrozie la adulți și copii (cu vârsta de 5 ani sau peste) cu sau fără conjunctivită, în ciuda utilizării medicamentelor pentru ameliorarea simptomelor. Alergia la ambrozie trebuie să fie diagnosticată prin antecedentele clinice și printr-un rezultat pozitiv la testul sensibilității la polenul de ambrozie (*Ambrosia* spp) (testul prin înțepare și/sau IgE specific).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată pentru adulți și copii (cu vârsta de 5 ani sau peste) este un liofilizat sublingual (12 SQ-Amb) zilnic.

În primul sezon al polenului de ambrozie, efectul clinic este așteptat atunci când tratamentul este inițiat cu cel puțin 12 săptămâni înainte de începerea preconizată a sezonului de polen de ambrozie și este continuat pe tot parcursul sezonului.

Ghidul internațional de tratament face referire la o perioadă de tratament de 3 ani pentru imunoterapia alergică pentru a obține o modificare a bolii. Datele privind eficacitatea sunt disponibile pentru 1 an

de tratament cu RAGWIZAX. Eficacitatea pe termen lung (modificarea bolii) nu a fost încă stabilită. Dacă nu se observă nicio îmbunătățire în timpul primului an de tratament cu RAGWIZAX, nu există indicație pentru continuarea tratamentului.

#### Pacienți vârstnici

Experiența terapeutică la pacienții cu vârsta  $\geq 50$  de ani este limitată.

#### Copii și adolescenți

Doza care trebuie administrată la copiii cu vârsta de 5 ani sau peste este aceeași ca la adulți. Siguranța și eficacitatea RAGWIZAX la copiii cu vârsta sub 5 ani nu au fost stabilită (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

Tratamentul cu RAGWIZAX trebuie inițiat de medici cu experiență în tratamentul bolilor alergice. Primul liofilizat sublingual trebuie utilizat sub supraveghere medicală și pacientul trebuie monitorizat timp de cel puțin o jumătate de oră, pentru a permite discutarea și tratarea eventuală a oricărei reacții adverse cu debut rapid.

RAGWIZAX este un liofilizat sublingual. Liofilizatul sublingual trebuie luat cu degetele uscate din alveola blisterului, imediat după deschiderea blisterului și plasat sub limbă, unde se va dispersa. Înghițirea trebuie evitată timp de aproximativ 1 minut. Alimentele și băuturile nu trebuie consumate în următoarele 5 minute.

Dacă tratamentul cu RAGWIZAX este întrerupt pentru o perioadă de până la 7 zile, tratamentul poate fi reluat de către pacient. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, este recomandată contactarea unui medic, înainte de a relua tratamentul.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienți (pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1).

Pacienții cu  $FEV_1 < 70\%$  din valoarea estimată (după tratamentul farmacologic adecvat), la copii  $FEV_1 < 80\%$  din valoarea estimată (după tratamentul farmacologic adecvat) la inițierea tratamentului.

Pacienții care au prezentat o exacerbare severă a astmului bronșic în ultimele 3 luni.

La pacienții cu astm bronșic și cu infecție acută a tractului respirator, inițierea tratamentului cu RAGWIZAX trebuie amânată până la rezolvarea infecției.

Pacienți cu boală autoimună activă sau deficitar controlată, defecte imune, imunodeficiențe, imunosupresie sau afecțiuni neoplazice maligne cu relevanță actuală a bolii.

Pacienți cu inflamație orală acută gravă sau cu leziuni la nivelul cavității bucale (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții alergice sistemice severe

Tratamentul trebuie întrerupt și trebuie solicitat imediat consult medical în caz de reacții alergice sistemice severe, exacerbare severă a astmului bronșic, angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii, hipotensiune arterială sau senzație de plenitudine în gât. Debutul simptomelor sistemice poate include eritem facial, prurit, senzație de căldură, disconfort general și agitație/anxietate.

O opțiune pentru tratarea reacțiilor alergice sistemice severe este adrenalina. Efectele adrenalinei pot fi potențate la pacienții tratați cu antidepressive triciclice, inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) și/sau

inhibitori COMT, cu posibile consecințe letale. Efectele adrenalinei pot fi reduse la pacienții tratați cu beta-blocante.

Pacienții cu afecțiuni cardiace pot prezenta un risc crescut în cazul apariției reacțiilor alergice sistemice. Experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu RAGWIZAX la pacienți cu afecțiuni cardiace este limitată.

În experiența după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții anafilactice grave și, prin urmare, supravegherea medicală la începutul tratamentului este o măsură de precauție importantă. Dacă apare o reacție anafilactică gravă la o doză ulterioară dozei inițiale, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie solicitat imediat consult medical.

Inițierea tratamentului cu RAGWIZAX la pacienții care au avut anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia cu ambrozie, cu administrare subcutanată trebuie evaluată cu atenție și trebuie să fie disponibile măsuri pentru tratarea reacțiilor potențiale. Această atenționare se bazează pe experiența de după punerea pe piață cu un medicament sub formă de comprimat cu administrare sublinguală, corespunzător pentru imunoterapia cu polen de iarbă, care indică faptul că riscul unei reacții alergice severe poate fi crescut la pacienții care au prezentat anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia cu polen de iarbă cu administrare subcutanată.

#### Astm bronșic

Astmul bronșic este un factor de risc cunoscut pentru reacțiile alergice sistemice severe.

În cazul unei exacerbări acute a astmului bronșic, trebuie utilizat un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune. Dacă pacienții consideră că tratamentul cu bronhodilatatoare cu acțiune scurtă este inefficient sau dacă au nevoie de mai multe inhalări decât de obicei, este necesară o evaluare medicală. Pacienții trebuie informați cu privire la necesitatea de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care astmul bronșic li se agravează brusc.

RAGWIZAX nu a fost studiat la pacienți cu astm bronșic sever.

#### Inflamație orală

La pacienții cu inflamație orală severă (de exemplu lichen plan la nivelul cavității bucale, ulceratii bucale sau infecții fungice orale), leziuni orale sau după o intervenție chirurgicală orală, inclusiv extracția dentară sau după pierderea dinților, inițierea tratamentului cu RAGWIZAX trebuie amânată și tratamentul continuu trebuie întrerupt temporar, pentru a permite vindecarea cavității bucale.

#### Reacții alergice locale

Când este tratat cu RAGWIZAX, pacientul este expus alergenului care cauzează simptomele alergice. Prin urmare, reacțiile alergice locale sunt de așteptat în timpul perioadei de tratament. Aceste reacții sunt de obicei ușoare până la moderate; totuși, pot apărea reacții orofaringiene mai severe. Dacă pacientul prezintă reacții adverse locale semnificative induse de tratament, trebuie luate în considerare tratamentele cu medicamente antialergice (de exemplu, antihistamine).

#### Esofagită eozinofilică

Esofagita eozinofilică a fost raportată la imunoterapia cu comprimate cu administrare sublinguală (SLIT). La pacienții cu simptome gastro-esofagiene severe sau persistente, cum ar fi disfagia sau dispepsia, este necesară evaluarea medicală.

#### Afecțiuni autoimune în remisie

Sunt disponibile date limitate despre tratamentul cu imunoterapie alergenică la pacienții cu boli autoimune în remisie. Prin urmare, RAGWIZAX trebuie prescris cu prudență la acești pacienți.

#### Alergie la alimente

RAGWIZAX poate conține urme de proteine din pește. Datele disponibile nu au indicat un risc crescut de reacții alergice la pacienții cu alergii la pește.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune la om și nu au fost identificate interacțiuni medicamentoase potențiale din nicio sursă. Tratamentul concomitent cu medicamente antialergice simptomatice poate crește nivelul de toleranță al pacientului la imunoterapie. Acest lucru trebuie luat în considerare la întreruperea tratamentului cu aceste medicamente.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date privind experiența clinică privind utilizarea RAGWIZAX la femeile gravide. Studiile la animale nu indică un risc crescut pentru făt. Tratamentul cu RAGWIZAX nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, tratamentul poate continua după evaluarea stării generale (inclusiv a funcției pulmonare) a pacientei și a reacțiilor la administrarea anterioară de RAGWIZAX. La pacientele cu astm bronșic preexistent, se recomandă supravegherea atentă în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea RAGWIZAX în timpul alăptării. Nu sunt anticipate efecte asupra sugarilor alăptați.

##### Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea pentru utilizarea RAGWIZAX.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tratamentul cu RAGWIZAX nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Pacienții care utilizează RAGWIZAX trebuie să se aștepte, în principal, la reacții alergice locale, ușoare până la moderate, care apar preponderent la începutul tratamentului. Majoritatea reacțiilor sunt tranzitorii și se rezolvă spontan. Pot apărea reacții alergice orofaringiene mai severe (vezi pct. 4.4).

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următorul tabel cu reacții adverse se bazează pe datele obținute din studiile clinice controlate cu placebo, care investighează utilizarea RAGWIZAX la pacienții adulți cu rinoconjunctivită alergică la ambrozie, cu sau fără astm bronșic.

Reacțiile adverse sunt împărțite în grupe conform convenției MedDRA asupra frecvenței: Foarte frecvente ( $\geq 1 / 10$ ), frecvente ( $\geq 1 / 100$  și  $< 1 / 100$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1 / 1000$  și  $< 1 / 1000$ ), rare ( $\geq 1 / 10000$  și  $< 1 / 10000$ ), foarte rare ( $< 1 / 10000$ ).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	<i>Frecvente</i>	Rinită

Tulburări ale sistemului imun	<i>Mai puțin frecvente</i>	Reacție anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Foarte frecvente</i>	Cefalee
	<i>Frecvente</i>	Parestezie
Tulburări oculare	<i>Frecvente</i>	Conjunctivită, prurit ocular, lăcrimare în exces
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Foarte frecvente</i>	Prurit la nivelul urechii
	<i>Frecvente</i>	Durere la nivelul urechii
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Disconfort la nivelul urechii
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Foarte frecvente</i>	Iritație la nivelul gâtului
	<i>Frecvente</i>	Durere orofaringiană, senzație de constricție la nivelul gâtului, congestie nazală, tuse, gât uscat, edem faringian, strănut, eritem faringian, dispnee
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Disfonie,
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente</i>	Prurit oral, edem al cavității bucale, parestezie orală, edem al limbii.
	<i>Frecvente</i>	Prurit la nivelul limbii, prurit la nivelul buzelor, xerostomie, edem al buzelor, disfagie, hipoestezie bucală, durere abdominală, dispepsie, boală de reflux gastroesofagian, glosită, greață, diaree, vărsături, glosodinie, vezicule la nivelul mucoasei bucale.
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Stomatită, gastrită, edem gingival, durere gingivală, disconfort la nivelul cavității bucale, dureri la nivelul cavității bucale, papule la nivelul cavității bucale, ulceratii la nivelul buzelor, glande salivare mărite, eritem al mucoasei bucale.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente</i>	Prurit, urticarie
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Angioedem, eritem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente</i>	Disconfort toracic, senzație de corp străin

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dacă pacientul prezintă reacții adverse semnificative induse de tratament, trebuie avută în vedere administrarea medicamentelor antialergice.

În cadrul experienței de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de reacții anafilactice grave. Supravegherea medicală la începutul tratamentului este, prin urmare, o măsură de precauție importantă. Dacă apare o reacție anafilactică gravă la o doză ulterioară dozei inițiale, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie solicitat imediat consult medical (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În caz de agravare acută a simptomelor de astm bronșic, reacții alergice sistemice severe, angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii, hipotensiune arterială sau senzație de plenitudine în gât, trebuie solicitat imediat consult medical. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie oprit permanent sau întrerupt până când medicul decide reluarea terapiei.

#### Copii și adolescenți

În studiul pediatric, a fost aplicată o metodă diferită de determinare a evenimentelor adverse în comparație cu studiile la adulți. Subiecților li s-au furnizat rapoarte privind efectele adverse (solicitarea evenimentelor adverse) în care au înregistrat zilnic apariția reacțiilor adverse pre-specificate în primele 28 de zile de la inițierea tratamentului cu RAGWIZAX sau a administrării de placebo.

Profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost în concordanță cu profilul de siguranță la adulți. Cele mai multe reacții au fost observate cu o frecvență similară, cu excepția următoarelor reacții care au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți, comparativ cu pacienții adulți: dureri abdominale (foarte frecvente), glosodinie (foarte frecvente), edem al buzelor (foarte frecvente), greață (foarte frecvent), edem faringian (foarte frecvent), dureri la nivelul cavității bucale (foarte frecvente) și stomatite (frecvente).

În plus, au fost observate următoarele reacții la populația pediatrică: ulcerații bucale (frecvente), disgeuzie (frecvente) și dureri la nivelul buzelor (mai puțin frecvente).

Siguranța și eficacitatea RAGWIZAX la copii cu vârsta sub 5 ani nu au fost stabilite.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În studiile de fază I, efectuate la pacienți adulți cu alergie la ambrozii, au fost tolerate doze care corespundeau până la și inclusiv 24 SQ-Amb. Nu există date disponibile la copii cu privire la expunerea la doze mai mari decât doza zilnică recomandată de 12 SQ-Amb.

Dacă se administrează doze mai mari decât doza zilnică recomandată, riscul de reacții adverse crește, inclusiv riscul de reacții alergice sistemice sau reacții alergice locale severe. În cazul reacțiilor severe, cum ar fi angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii sau senzație de plenitudine în gât, este necesară o evaluare medicală imediată. Aceste reacții trebuie tratate cu medicație simptomatică relevantă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: extracte alergene, flori, cod ATC: V01AA10

#### Mecanism de acțiune

RAGWIZAX este un extract alergen pentru imunoterapia rinitei alergice și/sau a conjunctivitei induse de polenul de ambrozii. Imunoterapia alergică cu produse alergene constă în administrarea repetată de alergeni la persoanele alergice, în scopul modificării răspunsului imunologic la alergen.

Sistemul imunitar este ținta efectului farmacodinamic al imunoterapiei alergice, dar mecanismul complet și precis de acțiune în ceea ce privește efectul clinic nu este pe deplin înțeles. S-a demonstrat că tratamentul cu RAGWIZAX provoacă o creștere a IgG4 specifică ambroziei și induce un răspuns sistemic de anticorpi care poate concura cu IgE în legarea alergenilor de ambrozii. Acest efect se observă deja după 4 săptămâni de tratament.

### Eficacitatea clinică la adulți

Eficacitatea RAGWIZAX în tratamentul subiecților cu rinoconjunctivă alergică indusă de ambrozie, cu sau fără astm bronșic, a fost investigată în două studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo, multinaționale, la adulți (18-50 ani). Durata studiului a fost de 52 de săptămâni. În ambele studii, subiecților li s-au administrat RAGWIZAX sau placebo timp de aproximativ 16 săptămâni înainte de începerea sezonului de polen de ambrozie și au continuat terapia pe tot parcursul sezonului de polen de ambrozie.

Primul studiu (studiul A) a evaluat subiecții adulți la care s-a comparat administrarea zilnică sub formă de comprimat sublingual de RAGWIZAX (n = 187 subiecți randomizați) și placebo (n = 188 subiecți randomizați). În acest studiu, 85% dintre subiecți au fost sensibilizați la alți alergeni, în plus față de ambrozie. Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în secțiunea dedicată studiului A din Tabelul 1.

Al doilea studiu (studiul B) a evaluat subiecții adulți la care s-a comparat administrarea zilnică sub formă de comprimat sublingual de RAGWIZAX (n = 194 subiecți randomizați) și placebo (n = 198 subiecți randomizați). În acest studiu, 78% dintre subiecți au fost sensibilizați la alți alergeni, în plus față de ambrozie. Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în secțiunea dedicată studiului B din Tabelul 1.

Eficacitatea a fost stabilită pe baza sumelor scorului zilnic al simptomelor (daily symptom score DSS) și a scorului zilnic de medicație (daily medication score DMS) combinată în scorul total combinat (total combined score TCS), care a fost calculat în medie pentru sezonul de vârf al polenului de ambrozie. De asemenea, a fost evaluată media TCS pe întregul sezon de polen de ambrozie. Alte criterii de evaluare au inclus DSS mediu în timpul sezonului de vârf și în timpul întregului sezon de ambrozie, precum și media DMS în timpul sezonului de vârf de ambrozie.

Intervalul DSS a fost de 0-18 și a constat din simptome de rinoconjunctivă, inclusiv patru simptome nazale (curgere a nasului, nas înfundat, strănut și prurit nazal) și două simptome oculare (senzație de corp străin/prurit ocular și lăcrimare). Fiecare simptom de rinoconjunctivă a fost măsurat pe o scară de la 0 (niciunul) până la 3 (sever). Subiecții din studiile clinice au avut permisiunea de a lua medicamente care ameliorează simptomele (inclusiv antihistaminice cu administrare sistemică și topică și corticosteroizi cu administrare orală și topică), după cum a fost necesar. Domeniul DMS a fost 0-36 și a măsurat utilizarea medicamentelor standard alergice în regim deschis. Valori predefinite (1,5-6) au fost atribuite fiecărei clase de medicamente. În general, antihistaminicelor cu administrare sistemică și topică li s-a alocat cel mai mic scor, corticosteroizilor cu administrare topică li s-a alocat un scor intermediar și corticosteroizilor cu administrare orală li s-a alocat cel mai mare scor.

La subiecții tratați cu RAGWIZAX, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo, în ambele studii a fost demonstrată o scădere a valorii TCS în timpul sezonului de vârf de ambrozie. Subiecții tratați cu RAGWIZAX au prezentat, de asemenea, o scădere a valorii TCS medii de la începutul sezonului de polen de ambrozie și pe parcursul întregului sezon. Scăderi similare au fost observate la subiecții tratați cu RAGWIZAX în ceea ce privește alte criterii de evaluare (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Studiile A și B, TCS, DSS și DMS pentru rinoconjunctivă în perioada de vârf și pe parcursul întregului sezon de polen de ambrozie

Criteriu de evaluare <sup>a</sup>	N		Scor*		Diferență de tratament (RAGWIZAX - placebo)	Diferență relativă (ÎI 95%) <sup>b</sup>
	RAGWIZAX	Placebo	RAGWIZAX	Placebo		
<b>Studiul A</b>						
TCS vârf de sezon <sup>#</sup>	159	164	6,22	8,46	-2,24	-26% (-38,7, -1,6)
TCS sezon întreg	160	166	5,21	7,01	-1,80	-26% (-37,6, -13,5)
DSS vârf de sezon	159	164	4,65	5,59	-0,94	-17% (-28,6, -4,6)

<b>DSS sezon întreg</b>	160	166	4,05	4,87	-0,82	-17% (-28,5, -4,5)
<b>DMS vârf de sezon</b>	159	164	1,57	2,87	-1,30	-45% (-65,4, -27,0)
<b>Studiul B</b>						
<b>TCS vârf de sezon#</b>	152	169	6,41	8,46	-2,04	-24% (-36,5, -11,3)
<b>TCS sezon întreg</b>	158	174	5,18	7,09	-1,92	-27% (-38,8, -14,1)
<b>DSS vârf de sezon</b>	152	169	4,43	5,37	-0,94	-18% (-29,2, -4,5)
<b>DSS sezon întreg</b>	158	174	3,62	4,58	-0,96	-21% (-31,6, -8,8)
<b>DMS vârf de sezon</b>	152	169	1,99	3,09	-1,10	-36% (-55,8, -14,6)

α Evaluare parametrică folosind analiza modelului de variație pentru toate criteriile.

TCS = scorul total combinat (DSS + DMS); DSS = scorul simptomelor zilnice; DMS = scorul zilnic de medicație; N = numărul de subiecți

\* Se raportează mediile estimate ale grupului, iar diferența de tratament față de placebo se bazează pe mediile estimate ale grupului.

§ Diferența față de placebo calculată ca: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

# Vârful de sezon de ambrozie a fost definit ca maximum 15 zile, cu cantitatea cea mai mare de polen mișcat în timpul sezonului de ambrozie.

## Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța RAGWIZAX la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu rinită alergică / rinoconjunctivă indusă de polen de ambrozie cu sau fără astm bronșic, au fost investigate într-un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, multinațional. Durata studiului a fost de până la 28 de săptămâni. Subiecții au utilizat RAGWIZAX (n = 512) sau placebo (n = 510) timp de 12-20 de săptămâni înainte de începerea sezonului de polen de ambrozie și au continuat pe tot parcursul sezonului de polen de ambrozie.

Eficacitatea a fost stabilită prin suma scorului zilnic al simptomelor (DSS) și a scorului zilnic de medicație (DMS) combinate în scorul total combinat (TCS), care a fost calculat în medie în sezonul maxim al polenului de ambrozie. DSS a variat de la 0 la 18 și a constat în simptome de rinoconjunctivă, inclusiv patru simptome nazale (secreție nazală, nas înfundat, strănut și prurit nazal) și două simptome oculare (senzație de corp străin/prurit ocular/ochi roșii și lăcrimare). Fiecare simptom de rinoconjunctivă a fost măsurat pe o scară de la 0 (niciuna) la 3 (severă). Subiecților li s-a permis să ia medicamente pentru ameliorarea simptomelor (inclusiv antihistaminice sistemice și topice și corticosteroizi topici), după cum a fost necesar (corticosteroizii orali au fost interziși). Domeniul DMS a fost 0-20 și a măsurat utilizarea medicamentelor standard alergice în regim deschis. Valorile predefinite (1,5-6) au fost atribuite fiecărei clase de medicamente. În general, antihistaminicele sistemice și topice au primit cel mai mic scor, iar corticosteroizii topici au primit cel mai mare scor.

A fost demonstrată o scădere a TCS în timpul sezonului de vârf al polenului de ambrozie la subiecții tratați cu RAGWIZAX, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo. Subiecții tratați cu RAGWIZAX au prezentat, de asemenea, o scădere a TCS medie de la începutul și pe tot parcursul sezonului de polen de ambrozie. Scăderi similare au fost observate la subiecții tratați cu RAGWIZAX pentru alte criterii de evaluare (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Studiu pediatric, TCS, DSS și DMS pentru rinoconjunctivă în perioada de vârf și pe parcursul întregului sezon de polen de ambrozie

Diferență de tratament	N+		Scor*		Diferență de tratament (RAGWI	Diferență relativă (95% CI) §	p-valoare
	RAGWIZA X	Placebo	RAGWIZA X	Placebo			



(RAGWIZ AX - placebo)					ZAX - placebo)		
TCS vârf de sezon <sup>α#</sup>	460	487	4.39	7.12	-2.73	-38.3% (-46.0, -29.7)	<0.001
TCS sezon întreg <sup>α</sup>	466	491	3.88	5.75	-1.86	-32.4% (-40.7, -23.3)	<0.001
DSS vârf de sezon <sup>α#</sup>	468	494	2.55	3.95	-1.40	-35.4% (-43.2, -26.1)	<0.001
DSS sezon întreg <sup>α</sup>	469	494	2.27	3.26	-0.99	-30.4% (-38.6, -20.7)	<0.001
DMS vârf de sezon <sup>^ #</sup>	460	487	2.01	3.85	-1.84	-47.7% (-59.8, -32.5)	<0.001

+ FAS modificat (numai date observate)

§<sup>α</sup> Pe baza unei analize a modelului de varianță.

^ Bazat pe un model log-normal mărit de la zero

TCS = scor total combinat (DSS + DMS); DSS = scorul zilnic al simptomelor; DMS = scorul zilnic al medicației;

N = numărul de subiecți

\* Se raportează mediile estimate ale grupului, iar diferența de tratament față de placebo se bazează pe mediile estimate ale grupului.

§ Diferența față de placebo calculată ca: (RAGWIZAX - placebo) / placebo x 100.

# Vârful de sezon de ambrozie a fost definit ca maximum 15 zile, cu cantitatea cea mai mare de polen mișcat în timpul sezonului de ambrozie.

Notă: Toate modelele au inclus efecte fixe ale tratamentului, starea inițială a astmului (da, nu), grupa de vârstă (<12 ani, ≥ 12 ani), sezonul polenului și regiunea polenului localizat în sezonul polenului.

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu RAGWIZAX la copiii cu vârsta sub 5 ani în rinita alergică indusă de polen de ambrozie/rinoconjunctivită (tratamentul rinitei alergice / rinoconjunctivitei) (vezi pct. 4.2 pentru informații cu privire la utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii clinice care să investigheze profilul farmacocinetic și metabolizarea RAGWIZAX. Efectul imunoterapiei alergice este mediat prin mecanisme imunologice și există informații limitate privind proprietățile farmacocinetice.

Moleculele active ale unui extract de alergen sunt compuse în principal din proteine. Pentru medicamentele imunoterapice alergice cu administrare sublinguală, studiile au arătat că nu are loc o absorbție pasivă a alergenului prin mucoasa orală. Dovezile arată că alergenul este preluat prin mucoasa orală de către celulele dendritice, în special celulele Langerhans. Alergenul care nu este absorbit în acest mod este de așteptat să fie hidrolizat la aminoacizi și polipeptide mici în lumenul tractului gastrointestinal. Nu există dovezi care să sugereze că alergenii prezenți în RAGWIZAX sunt absorbiți în sistemul vascular după administrarea sublinguală într-o cantitate semnificativă.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale privind toxicitatea generală, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șoareci nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Gelatină (sursă din pește)

Manitol

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu. Fiecare blister conține 10 liofilizate sublinguale.

Mărimi de ambalaj: 30 și 90.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ALK-Abelló A/S

Bøge Alle 6-8

2970 Hørsholm

Danemarca

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14748/2022/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/ REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Aprilie 2018

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2022

## **10. DATA REVIZUII TEXTULUI**

Octombrie 2022