

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAGWIZAX

12 SQ-Amb liofilizzato sublinguale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estratto di allergeni standardizzati di polline di ambrosia (*Ambrosia artemisiifolia*) 12 SQ-Amb*, per liofilizzato sublinguale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

* [SQ-Amb è la dose unitaria di RAGWIZAX. SQ è un metodo di standardizzazione della potenza biologica, del contenuto dell'allergene maggiore e della complessità dell'estratto allergenico. Amb è una abbreviazione di Ambrosia.]

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato sublinguale

Liofilizzato sublinguale bianco o biancastro con un'immagine impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RAGWIZAX è indicato nel trattamento della rinite allergica indotta dal polline di ambrosia in pazienti adulti e bambini (di età uguale o superiore a 5 anni) con o senza congiuntivite, nonostante l'uso di farmaci che alleviano i sintomi. L'allergia all'ambrosia deve essere diagnosticata sulla base della storia clinica e della positività a un test di sensibilizzazione (skin prick test e/o test delle IgE specifiche) al polline di ambrosia (*Ambrosia spp.*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata per gli adulti e per i bambini (di età uguale o superiore a 5 anni) è un liofilizzato sublinguale (12 SQ-Amb) al giorno.

L'effetto clinico durante la prima stagione pollinica dell'ambrosia è atteso quando il trattamento viene iniziato almeno 12 settimane prima dell'inizio previsto della stagione pollinica dell'ambrosia e continuato durante tutta la stagione.

Le linee guida internazionali sull'utilizzo fanno riferimento ad un periodo di trattamento con immunoterapia allergene specifica di 3 anni per ottenere la modificazione della storia naturale della malattia. I dati di efficacia sono disponibili per un periodo di trattamento di 1 anno con RAGWIZAX. L'efficacia a lungo termine (modificazione della patologia) non è stata ancora dimostrata. Se non si osservano miglioramenti durante il primo anno di trattamento con RAGWIZAX, non c'è indicazione a continuare la terapia.

Popolazione anziana

L'esperienza terapeutica in pazienti di età ≥ 50 anni è limitata.

Popolazione pediatrica

La posologia da utilizzare nei bambini dai 5 anni in poi è la stessa degli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di RAGWIZAX in bambini al di sotto dei 5 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento con RAGWIZAX deve essere iniziato da un medico con esperienza nel trattamento delle malattie allergiche. La prima dose di liofilizzato sublinguale deve essere assunta sotto la supervisione del medico e il paziente deve essere monitorato per almeno mezz'ora, in modo che il medico possa spiegare ed eventualmente gestire ogni effetto indesiderato immediato.

RAGWIZAX è un liofilizzato sublinguale. Il liofilizzato sublinguale deve essere preso dal blister con le mani asciutte immediatamente dopo l'apertura del blister e posto sotto la lingua, dove si scioglierà. Il paziente deve evitare di deglutire per circa 1 minuto. Cibo e bevande non devono essere assunti per i successivi 5 minuti.

Se il trattamento con RAGWIZAX viene interrotto per un periodo fino a 7 giorni, il trattamento può essere ripreso direttamente dal paziente. Se il trattamento viene interrotto per un periodo superiore a 7 giorni, si raccomanda di contattare il medico prima di riprendere il trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti (per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1).

Pazienti con $FEV_1 < 70\%$ del valore previsto (dopo un adeguato trattamento farmacologico), nei bambini $FEV_1 < 80\%$ del valore previsto (dopo un adeguato trattamento farmacologico) all'inizio del trattamento.

Pazienti che hanno manifestato un'esacerbazione severa dell'asma entro gli ultimi 3 mesi.

Nei pazienti con asma e che hanno manifestato un'infezione acuta delle vie respiratorie, l'inizio del trattamento con RAGWIZAX deve essere posticipato fino alla completa risoluzione dell'infezione.

Pazienti che presentano una patologia autoimmune clinicamente attiva o poco controllata, difetti del sistema immunitario, immunodeficienze, immunosoppressione o patologie neoplastiche maligne in fase di rilevanza clinica.

Pazienti con infiammazione acuta e grave del cavo orale o con lesioni orali (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni allergiche sistemiche gravi

Il trattamento deve essere interrotto e deve essere immediatamente contattato un medico in caso di reazioni allergiche sistemiche gravi, esacerbazione grave dell'asma, angioedema, difficoltà di deglutizione, difficoltà nella respirazione, cambiamenti di voce, ipotensione o sensazione di gonfiore in gola. L'esordio dei sintomi sistemici può includere rossore, prurito, sensazione di calore, malessere generale e agitazione/ansia.

In caso di reazioni allergiche sistemiche gravi è possibile ricorrere al trattamento con adrenalina. Gli effetti dell'adrenalina possono essere potenziati nei pazienti trattati con antidepressivi triciclici, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) e/o inibitori delle COMT con possibili conseguenze fatali. Gli effetti dell'adrenalina possono essere ridotti in pazienti trattati con beta-bloccanti.

I pazienti con malattie cardiache possono essere maggiormente a rischio in caso di reazioni allergiche sistemiche. I dati clinici di pazienti cardiopatici in trattamento con RAGWIZAX sono limitati.

Nell'esperienza post-commercializzazione sono stati riportati casi di reazioni anafilattiche gravi e, pertanto, la supervisione medica all'inizio del trattamento è una precauzione importante. Se si verifica una grave reazione anafilattica a una dose successiva alla dose iniziale, il trattamento deve essere interrotto e deve essere contattato immediatamente un medico.

L'inizio del trattamento con RAGWIZAX in pazienti che hanno già avuto una reazione allergica sistemica in seguito al trattamento con immunoterapia allergene specifica all'ambrosia per via sottocutanea deve essere attentamente valutato e devono essere disponibili misure per il trattamento di eventuali reazioni. Questo si basa sull'esperienza post-commercializzazione proveniente da un analogo medicinale in compressa sublinguale usato come immunoterapia allergene specifica per il polline di graminacee, che indica come il rischio di una reazione allergica grave possa aumentare nei pazienti che hanno già avuto una reazione allergica sistemica conseguente al trattamento con immunoterapia allergene specifica per via sottocutanea per allergia al polline di graminacee.

Asma

L'asma è un noto fattore di rischio per le reazioni allergiche sistemiche gravi.

In caso di esacerbazione asmatica acuta, si deve utilizzare un broncodilatatore a breve durata d'azione. Se i pazienti giudicano inefficace il trattamento con il broncodilatatore a breve durata d'azione o necessitano di più inalazioni del solito, è necessario contattare un medico. I pazienti devono essere informati della necessità di rivolgersi immediatamente ad un medico se l'asma peggiora improvvisamente.

RAGWIZAX non è stato studiato in pazienti con asma grave.

Infiemmazione orale

Nei pazienti con infiammazione orale grave (ad esempio *lichen planus* orale, ulcere della bocca o afte della bocca), ferite orali o dopo un intervento chirurgico orale, compresa l'estrazione dentale, o in seguito alla caduta di denti, l'inizio del trattamento con RAGWIZAX deve essere rimandato e il trattamento in corso deve essere temporaneamente interrotto per consentire la guarigione del cavo orale.

Reazioni allergiche locali

Il paziente in trattamento con RAGWIZAX è esposto agli allergeni che causano i sintomi allergici. Pertanto, durante il periodo di trattamento sono da attendersi reazioni allergiche locali.

Queste reazioni sono generalmente da lievi a moderate; tuttavia, possono verificarsi reazioni orofaringee più severe. Se il paziente manifesta reazioni avverse locali significative, devono essere considerati medicinali antiallergici (esempio antistaminici).

Esofagite eosinofila

È stata osservata l'esofagite eosinofila con l'immunoterapia sublinguale (SLIT) in compresse. In pazienti con sintomi gastro-esofagei gravi o persistenti, come disfagia o dispepsia, deve essere contattato un medico.

Patologie autoimmuni in remissione

Sono disponibili dati limitati sul trattamento con l'immunoterapia allergene specifica in pazienti con patologie autoimmuni in remissione. RAGWIZAX deve pertanto essere prescritto con cautela in questi pazienti.

Allergie alimentari

RAGWIZAX può contenere tracce di proteine del pesce. I dati disponibili non indicano un aumento del rischio di reazioni allergiche in pazienti con allergia al pesce.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi d'interazione nell'uomo e non sono state identificate potenziali interazioni farmacologiche da alcuna fonte. La terapia concomitante con medicinali sintomatici anti-allergici, può aumentare il livello di tolleranza del paziente all'immunoterapia. Questo deve essere tenuto in considerazione al momento della sospensione di tali farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'esperienza clinica dell'utilizzo di RAGWIZAX durante la gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno indicato un aumento del rischio per il feto. Il trattamento con RAGWIZAX non deve essere iniziato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento, il trattamento può essere continuato dopo valutazione delle condizioni generali (inclusa la funzionalità polmonare) della paziente e delle reazioni alle precedenti somministrazioni di RAGWIZAX. In pazienti con asma preesistente è raccomandata una supervisione stretta durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'utilizzo di RAGWIZAX durante l'allattamento. Non sono previsti effetti nei bambini allattati con latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'utilizzo di RAGWIZAX per quanto riguarda la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il trattamento con RAGWIZAX non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Pazienti che utilizzano RAGWIZAX devono principalmente aspettarsi reazioni allergiche locali da lievi a moderate, che si verificano prevalentemente durante le fasi precoci del trattamento. La maggior parte delle reazioni sono transitorie e si risolvono spontaneamente. Possono verificarsi reazioni allergiche orofaringee più severe (vedi paragrafo 4.4).

Elenco tabulare delle reazioni indesiderate

La tabella seguente delle reazioni indesiderate si basa su dati derivanti da studi clinici controllati con placebo che hanno analizzato RAGWIZAX in pazienti adulti con rino-congiuntivite allergica da ambrosia, con o senza asma lieve.

Le reazioni indesiderate sono divise in gruppi in base alle frequenze stabilite dalla convenzione MedDRA: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa al medicinale
Infezioni ed infestazioni	Comune	Rinite
Disturbi del Sistema immunitario	Non comune	Reazione anafilattica
Patologie del Sistema nervoso	Molto Comune	Cefalea
	Comune	Parestesia
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite, prurito agli occhi, aumento della lacrimazione

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Molto comune	Prurito all'orecchio
	Comune	Dolore all'orecchio
	Non comune	Disturbi all'orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Irritazione alla gola
	Comune	Dolore orofaringeo, costrizione alla gola, congestione nasale, tosse, gola secca, edema faringeo, starnutazione, eritema faringeo, dispnea
	Non comune	Disfonia
Disturbi gastrointestinali	Molto comune	Prurito orale, edema della bocca, parestesia orale, edema della lingua
	Comune	Prurito alla lingua, prurito alle labbra, bocca asciutta, edema delle labbra, disfagia, ipoestesia orale, dolore addominale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, glossite, nausea, diarrea, vomito, glossodinia, vescicole della mucosa orale
	Non comune	Stomatite, gastrite, edema gengivale, dolore gengivale, disturbi orali, dolore orale, papule orali, vescicole delle labbra, ulcerazione delle labbra, ingrossamento delle ghiandole salivari, eritema della mucosa orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito, orticaria,
	Non comune	Angioedema, eritema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Disturbi toracici, sensazione di corpo estraneo

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Se il paziente ha manifestato reazioni avverse significative con il trattamento, devono essere presi in considerazione medicinali anti-allergici.

Sono stati riportati, nell'esperienza post-commercializzazione, casi di gravi reazioni anafilattiche. La supervisione medica all'inizio del trattamento è pertanto un'importante precauzione. Se si verifica una reazione anafilattica severa con una dose successiva alla dose iniziale, il trattamento deve essere interrotto e un medico deve essere contattato immediatamente (vedi paragrafo 4.2 e 4.4).

In caso di peggioramento acuto dei sintomi dell'asma, di reazioni allergiche sistemiche gravi, di angioedema, difficoltà a deglutire, difficoltà di respirazione, cambio di voce, ipotensione o sensazione di un corpo estraneo in gola, deve essere contattato immediatamente un medico. In questi casi il trattamento deve essere interrotto in modo permanente o fino a diversa decisione del medico.

Popolazione pediatrica

Nello studio pediatrico, per determinare gli eventi avversi è stato applicato un metodo diverso rispetto agli studi sugli adulti. Ai soggetti sono state fornite schede per registrare gli effetti collaterali (sollecitazione di eventi avversi) in cui registravano giornalmente il verificarsi di eventi avversi pre-specificati per i primi 28 giorni dopo l'inizio del trattamento con RAGWIZAX o placebo.

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici era coerente con il profilo di sicurezza negli adulti. La maggior parte delle reazioni è stata osservata con una categoria di frequenza simile, ad eccezione delle seguenti reazioni, che sono state riportate più frequentemente nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti: dolore addominale (molto comune), glossodinia (molto comune), edema delle labbra (molto comune), nausea (molto comune), edema faringeo (molto comune), dolore orale (molto comune) e stomatite (comune).

Inoltre, nella popolazione pediatrica sono state osservate le seguenti reazioni: ulcerazione della bocca (comune), disgeusia (comune) e dolore alle labbra (non comune).

La sicurezza e l'efficacia di RAGWIZAX in bambini al di sotto dei 5 anni di età non sono state stabilite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici di fase I, pazienti adulti con allergia all'ambrosia hanno tollerato dosi crescenti fino a 24 SQ-Amb. Non sono disponibili dati nei bambini riguardo l'esposizione a dosi superiori alla dose giornaliera raccomandata di 12 SQ-Amb.

Se vengono assunte dosi maggiori rispetto a quella giornaliera raccomandata, il rischio di effetti indesiderati aumenta, incluso il rischio di reazioni allergiche sistemiche o reazioni allergiche locali gravi. In caso di reazioni gravi, come angioedema, difficoltà a deglutire, difficoltà di respirazione, cambiamenti di voce o sensazione di gonfiore in gola, è necessaria la valutazione medica immediata. Queste reazioni devono essere trattate con adeguati farmaci sintomatici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estratto allergenico, Fiori
Codice ATC: V01AA10

Meccanismo d'azione

RAGWIZAX è un estratto allergenico per immunoterapia per la rinite allergica e/o congiuntivite indotte dal polline di ambrosia. L'immunoterapia allergica con estratti allergenici consiste nella ripetuta somministrazione di allergeni ai soggetti allergici allo scopo di modificare la risposta immunologica all'allergene.

Il sistema immunitario è il bersaglio dell'effetto farmacodinamico dell'immunoterapia allergica, ma il completo ed esatto meccanismo di azione in merito all'effetto clinico non è completamente chiarito. È stato dimostrato che il trattamento con RAGWIZAX induce in breve tempo un aumento delle IgG₄ specifiche per l'ambrosia e induce una risposta anticorpale sistemica in grado di competere con le IgE nel legame degli allergeni di ambrosia. Questo effetto è stato osservato già dopo 4 settimane di trattamento.

Efficacia clinica negli adulti

L'efficacia di RAGWIZAX nel trattamento di soggetti con rinocongiuntivite allergica indotta da ambrosia con o senza asma lieve, è stata indagata in due studi clinici in doppio cieco, multinazionali controllati con placebo, in adulti (età 18-50). La durata dello studio era di 52 settimane. In entrambi gli studi i soggetti hanno ricevuto RAGWIZAX o il placebo per circa 16 settimane prima dell'inizio della stagione pollinica di ambrosia e hanno proseguito per tutta la stagione pollinica dell'ambrosia.

Il primo studio (studio A) ha valutato soggetti adulti confrontando quelli ai quali è stato somministrato giornalmente RAGWIZAX (n=187 randomizzati) e placebo (n=188 randomizzati) in forma di compresse sublinguali. In questo studio l'85% era sensibilizzato ad altri allergeni oltre che all'ambrosia. I risultati di questo studio sono mostrati come "studio A" nella tabella 1.

Il secondo studio (studio B) ha valutato soggetti adulti confrontando quelli ai quali è stato somministrato giornalmente RAGWIZAX (n=194 randomizzati) e placebo (n=198 randomizzati) in

forma di compresse sublinguali. In questo studio il 78% era sensibilizzato ad altri allergeni oltre che all'ambrosia. I risultati di questo studio sono mostrati come "studio B" nella tabella 1.

L'efficacia è stata stabilita come la somma del punteggio giornaliero dei sintomi (DSS) e del punteggio giornaliero dei medicinali utilizzati (DMS), combinati nel Total Combined Score (TCS), che è stato calcolato come media nel picco della stagione pollinica di ambrosia. Inoltre, è stato valutato il TCS medio dell'intera stagione pollinica di ambrosia. Altri endpoints includevano il punteggio DSS medio nel picco e nell'intera stagione dell'ambrosia, e il punteggio DMS medio durante il picco della stagione dell'ambrosia.

L'intervallo del DSS era 0-18 ed era costituito da sintomi di rinocongiuntivite, inclusi quattro sintomi nasali (rinorrea, naso chiuso, starnuti, prurito al naso) e due sintomi oculari (fastidio e prurito agli occhi e iperlacrimazione). Ciascun sintomo di rinocongiuntivite è stato misurato su una scala da 0 (nessuno) a 3 (grave). I soggetti inclusi nella sperimentazione clinica in caso di necessità sono stati autorizzati ad utilizzare farmaci per alleviare i sintomi (inclusi antistaminici di tipo sistemico e topico e corticosteroidi topici e orali). L'intervallo del DMS era 0-36 e misurava l'utilizzo di farmaci standard per l'allergia in aperto. Valori predefiniti (1,5-6) sono stati assegnati a ciascuna classe di farmaci. In generale, ai farmaci antistaminici sistemici e topici era stato assegnato il punteggio più basso, ai farmaci steroidei topici un punteggio intermedio e ai corticosteroidi orali il punteggio più alto.

È stata dimostrata una diminuzione del valore TCS durante il picco della stagione pollinica di ambrosia nei pazienti trattati con RAGWIZAX rispetto a quelli trattati col placebo in entrambi gli studi. I pazienti trattati con RAGWIZAX hanno mostrato anche una diminuzione nel valore medio TCS dall'inizio e per l'intera durata della stagione pollinica di ambrosia. Una diminuzione simile è stata osservata per altri endpoints in pazienti trattati con RAGWIZAX (vedi tabella 1).

Tabella 1: studio A e B, rinocongiuntivite TCS, DSS e DMS durante il picco e l'intera stagione pollinica di ambrosia.

Endpoint ^a	N		Punteggio*		Differenza di trattamento (RAGWIZAX - placebo)	Differenza relativa (95% CI) [§]
	RAGWIZAX	Placebo	RAGWIZAX	Placebo		
Studio A						
TCS Picco stagionale#	159	164	6,22	8,46	-2,24	-26% (-38,7 -14,6)
TCS Intera stagione	160	166	5,21	7,01	-1,80	-26% (-37,6 -13,5)
DSS Picco stagionale	159	164	4,65	5,59	-0,94	-17% (-28,6 -4,6)
DSS Intera stagione	160	166	4,05	4,87	-0,82	-17% (-28,5 -4,5)
DMS Picco stagionale	159	164	1,57	2,87	-1,30	-45% (-65,4 -27,0)
Studio B						
TCS Picco stagionale #	152	169	6,41	8,46	-2,04	-24% (-36,5 -11,3)
TCS Intera stagione	158	174	5,18	7,09	-1,92	-27% (-38,8 -14,1)
DSS Picco stagionale#	152	169	4,43	5,37	-0,94	-18% (-29,2 -4,5)
DSS Intera stagione	158	174	3,62	4,58	-0,96	-21% (-31,6 -8,8)

DMS Picco stagionale[#]	152	169	1,99	3,09	-1,10	-36% -14,6)	(-55,8
---	-----	-----	------	------	-------	----------------	--------

[□] Analisi parametrica usando l'analisi del modello di varianza per tutti gli endpoints.

TCS=punteggio totale combinato (DSS + DMS); DSS=punteggio sintomi giornalieri; DMS=punteggio farmaci giornalieri; N=numero di soggetti

* Sono riportate le medie stimate dei gruppi e la differenza di trattamento rispetto al placebo è basata sulle medie stimate dei gruppi

[§] Differenza relativa rispetto a placebo calcolata come: (RAGWIZAX - placebo)/placebo x 100.

[#] picco stagionale dell'ambrosia definito come il periodo massimo di 15 giorni con la più alta media mobile dei valori di conta pollinica durante la stagione dell'ambrosia.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di RAGWIZAX in bambini di età compresa tra 5 e 17 anni con rinite/rinocongiuntivite allergica indotte da polline di ambrosia con o senza asma, sono state studiate in uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, multinazionale. La durata dello studio è stata fino a 28 settimane. I soggetti hanno ricevuto RAGWIZAX (n = 512) o placebo (n = 510) per 12-20 settimane prima dell'inizio della stagione pollinica dell'ambrosia e hanno continuato per tutta la stagione pollinica dell'ambrosia.

L'efficacia è stata stabilita dalla somma del punteggio dei sintomi giornalieri (DSS) e del punteggio dei farmaci giornalieri (DMS) combinati nel punteggio totale combinato (TCS) che è stato calcolato come media durante il picco della stagione pollinica dell'ambrosia. Il DSS aveva un intervallo tra 0 e 18 e consisteva in sintomi di rinocongiuntivite, inclusi quattro sintomi nasali (naso che cola, naso chiuso, starnuti e prurito al naso) e due sintomi oculari (occhi granuloso/pruriginosi/rossi e lacrimazione). Ogni sintomo di rinocongiuntivite è stato misurato su una scala da 0 (nessuno) a 3 (grave). I soggetti potevano assumere farmaci per alleviare i sintomi (inclusi antistaminici sistemici e topici e corticosteroidi topici) secondo necessità (i corticosteroidi orali erano proibiti). Il DMS aveva un intervallo tra 0 e 20 e misurava l'uso di farmaci allergici standard in aperto. Valori predefiniti (1,5-6) sono stati assegnati a ciascuna classe di farmaci. In generale, agli antistaminici sistemici e topici è stato assegnato il punteggio più basso, ai corticosteroidi topici il punteggio più alto.

È stata dimostrata una diminuzione del TCS durante il picco della stagione pollinica dell'ambrosia nei soggetti trattati con RAGWIZAX rispetto ai soggetti trattati con placebo. I soggetti trattati con RAGWIZAX hanno anche mostrato una diminuzione del TCS medio dall'inizio e durante l'intera stagione pollinica dell'ambrosia. Riduzioni simili sono state osservate per altri endpoint in soggetti trattati con RAGWIZAX (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Studio pediatrico, rinocongiuntivite TCS, DSS e DMS durante il picco e l'intera stagione pollinica di ambrosia.

Endpoint	N ⁺		Punteggio *		Differenza di trattamento (RAGWIZAX - placebo)	Differenza relativa (95% CI) [§]	valore p
	RAGWIZAX	Placebo	RAGWIZAX	Placebo			
TCS Picco stagionale[§] ^{□#}	460	487	4,39	7,12	-2,73	-38,3% (-46,0, -29,7)	<0,001
TCS Intera stagione^{§□}	466	491	3,88	5,75	-1,86	-32,4% (-40,7, -23,3)	<0,001
DSS Picco stagionale^{§□#}	468	494	2,55	3,95	-1,40	-35,4% (-43,2, -26,1)	<0,001
DSS Intera stagione^{§□□}	469	494	2,27	3,26	-0,99	-30,4% (-38,6, -20,7)	<0,001

DMS	460	487	2,01	3,85			
Picco stagionale							
^ #					-1,84	-47,7% (-59,8, -32,5)	<0,001

+ FAS modificato (solo dati osservati)

§ Basato su un'analisi del modello della varianza.

^ Basato su un modello log-normale con inflazione zero

TCS = punteggio totale combinato (DSS + DMS); DSS = punteggio giornaliero dei sintomi; DMS = punteggio giornaliero dei farmaci; N = numero di soggetti

* Vengono riportate le medie di gruppo stimate e la differenza di trattamento rispetto al placebo si basa sulle medie di gruppo stimate.

§ Differenza rispetto al placebo calcolata come: (RAGWIZAX - placebo) / placebo x 100.

Il picco della stagione pollinica di ambrosia era definito come massimo di 15 giorni con la più alta media mobile dei valori di conta pollinica durante la stagione dell'ambrosia.

Nota: tutti i modelli includevano effetti fissi del trattamento, stato dell'asma al basale (sì, no), gruppo di età (<12 anni, ≥ 12 anni), stagione pollinica e regione pollinica all'interno della stagione dei pollini.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha dispensato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con RAGWIZAX in bambini sotto i 5 anni di età con rinite/rinocongiuntivite allergica indotte da polline di ambrosia (trattamento della rinite allergica/rinocongiuntivite allergica) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi clinici che indaghino il profilo farmacocinetico e il metabolismo di RAGWIZAX. L'effetto dell'immunoterapia allergica è mediato da meccanismi immunologici e sono disponibili informazioni limitate sulle proprietà farmacocinetiche.

Le molecole attive di un estratto allergenico sono composte principalmente da proteine. Per i prodotti di immunoterapia allergene specifica somministrati per via sublinguale, gli studi hanno mostrato che non si verifica alcun assorbimento passivo dell'allergene attraverso la mucosa orale. Esistono evidenze che l'allergene sia assorbito attraverso la mucosa orale dalle cellule dendritiche, in particolare le cellule di Langerhans. L'allergene che non è assorbito in questo modo si ritiene venga idrolizzato in aminoacidi e piccoli polipeptidi nel lume del tratto gastrointestinale. Non ci sono prove che suggeriscono che gli allergeni presenti in RAGWIZAX siano assorbiti in misura significativa nel sistema vascolare dopo la somministrazione sublinguale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi convenzionali di tossicologia generale, genotossicità e di tossicità riproduttiva nei topi non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina (ottenuta dal pesce)

Mannitolo

Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/alluminio in una scatola di cartone. Ogni blister contiene 10 liofilizzati sublinguali.
Confezioni: 30 e 90.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 045825015 "12SQ-Amb liofilizzato sublinguale" 30 liofilizzati in blister AL/AL
AIC n. 045825027 "12SQ-Amb liofilizzato sublinguale" 90 liofilizzati in blister AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO