

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Standardisierter Allergenextrakt aus den Pollen des Beifußblättrigen Traubenkrautes (*Ambrosia artemisiifolia*, englisch: Ragweed) 12 SQ-Amb* pro Lyophilisat zur sublingualen Anwendung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

* [SQ-Amb ist die Dosisseinheit für RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung. SQ ist eine Methode zur Standardisierung in Bezug auf die biologische Gesamtaktivität, den Majorallergengehalt und die Komplexität des Allergenextraktes. Amb ist eine Abkürzung für Ambrosia.]

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zur sublingualen Anwendung.

Weißes bis cremefarbenes gefriergetrocknetes Lyophilisat zur sublingualen Anwendung mit einer Prägung auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung ist indiziert für die Behandlung einer durch Ambrosiapollen induzierten allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren mit oder ohne Konjunktivitis, die trotz der Verwendung von symptomlindernden Medikamenten besteht. Die Diagnose einer Ambrosia-Allergie muss auf Basis von Anamnese und Nachweis einer Sensibilisierung gegen Ambrosiapollen (*Ambrosia spp.*) (Prick-Test und/oder spezifisches IgE) gestellt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren beträgt ein Lyophilisat (12 SQ-Amb) täglich.

In der ersten Ambrosiapollen-Saison ist eine klinische Wirkung zu erwarten, wenn die Behandlung mindestens 12 Wochen vor dem erwarteten Beginn der Ambrosiapollen-Saison begonnen und während der gesamten Saison fortgesetzt wird.

Internationale Behandlungsleitlinien empfehlen eine 3-jährige Behandlungsdauer für die Allergie-Immuntherapie (auch spezifische Immuntherapie oder Hyposensibilisierung genannt), um eine nachhaltige Verbesserung zu erreichen. Daten zur Wirksamkeit liegen für eine einjährige Behandlung mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung vor. Die Langzeitwirksamkeit (nachhaltige Verbesserung) wurde bisher noch nicht untersucht. Wenn im ersten Behandlungsjahr mit

RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung keine Verbesserung der Beschwerden beobachtet wird, gibt es keine Indikation, die Behandlung fortzuführen.

Ältere Menschen

Therapeutische Erfahrungen bei Patienten ≥ 50 Jahren sind begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern ab 5 Jahren ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung bei Kindern unter 5 Jahren wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die Therapie mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Therapie allergischer Erkrankungen eingeleitet werden. Die erste Dosis sollte unter ärztlicher Aufsicht eingenommen und der Patient anschließend mindestens 30 Minuten ärztlich überwacht werden, damit eventuell auftretende Nebenwirkungen besprochen und deren etwaige Behandlung festgelegt werden kann.

RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung ist ein Lyophilisat zur sublingualen Anwendung. Das Lyophilisat ist unmittelbar vor Gebrauch mit trockenen Fingern vorsichtig aus dem Blister zu entnehmen und unter die Zunge zu legen, wo sie sich auflöst. Schlucken ist für etwa 1 Minute zu vermeiden. Während der folgenden 5 Minuten darf nichts gegessen oder getrunken werden.

Wenn die Behandlung mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung für einen Zeitraum von bis zu sieben Tagen unterbrochen wird, kann die Behandlung durch den Patienten wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung länger als sieben Tage unterbrochen wurde, wird empfohlen, vor der Wiederaufnahme der Behandlung einen Arzt zu konsultieren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einem $FEV_1 < 70\%$ des Vorhersagewertes (nach adäquater pharmakologischer Therapie), Kinder mit einem $FEV_1 < 80\%$ des Vorhersagewertes (nach adäquater pharmakologischer Therapie), bei Beginn der Behandlung.

Patienten, die in den letzten 3 Monaten eine schwere Asthma-Exazerbation hatten.

Bei Patienten mit Asthma, die eine akute Infektion des Respirationstraktes haben, soll der Beginn der Behandlung mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Patienten mit aktiven oder schlecht kontrollierten Autoimmunerkrankungen, Immundefekten, Immunschwäche, Immunsuppression oder bösartigen Tumorerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert.

Patienten mit akuter schwerer Entzündung in der Mundhöhle oder Wunden im Mund (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere systemische allergische Reaktionen

Im Fall von schweren systemischen allergischen Reaktionen, schweren Asthma-Exazerbationen, Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme, Blutdruckabfall oder Engegefühl im Hals soll die Therapie unterbrochen und sofort ein Arzt

konsultiert werden. Flush, Pruritus, Hitzegefühl, allgemeines Unwohlsein und Unruhe/Angst können auf eine beginnende systemische Reaktion hinweisen.

Schwere systemische allergische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) und/oder COMT-Inhibitoren behandelt werden, verstärkt werden, was möglicherweise lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Wirkung von Adrenalin kann bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, reduziert sein.

Patienten mit Herzerkrankungen können im Falle von systemischen allergischen Reaktionen möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben. Klinische Erfahrungen mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen sind begrenzt.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen berichtet, daher ist die medizinische Überwachung bei der ersten Einnahme eine wichtige Vorsichtsmaßnahme. Wenn eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion bei einer der darauffolgenden Einnahmen auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen und sofort ein Arzt konsultiert werden.

Bei Patienten, die bereits früher eine systemische allergische Reaktion auf eine subkutane Immuntherapie mit Ambrosiapollen entwickelt haben, soll der Beginn einer Behandlung mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung sorgfältig geprüft werden. Außerdem sollen Maßnahmen zur Verfügung stehen, um eventuelle Reaktionen zu behandeln. Diese Empfehlung basiert auf Erfahrungen nach der Markteinführung einer entsprechenden sublingualen Tablette zur Gräserpollen-Immuntherapie. Diese Erfahrungen zeigen, dass das Risiko einer schweren allergischen Reaktion bei Patienten, die zuvor eine systemische allergische Reaktion auf eine subkutane Immuntherapie gegen Gräserpollen hatten, erhöht sein kann.

Asthma

Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen.

Im Falle einer akuten Asthma-Exazerbation sollte ein kurzwirksamer Bronchodilatator verwendet werden. Wenn Patienten merken, dass die Behandlung mit ihrem kurzwirksamen Bronchodilatator unwirksam ist oder sie mehr Hübe als üblich benötigen, muss ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Patienten müssen über die Notwendigkeit informiert werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert.

Die Anwendung von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung wurde nicht bei Patienten mit schwerem Asthma untersucht.

Entzündungen in der Mundhöhle

Bei Patienten mit schweren Entzündungen in der Mundhöhle (z.B. oraler Lichen planus, Ulzerationen im Mund oder Soor), Wunden im Mund oder nach chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle einschließlich Zahnextraktionen oder nach dem Verlust eines Zahns sollte der Beginn der Behandlung mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung verschoben werden und eine begonnene Behandlung mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung vorübergehend unterbrochen werden, damit die Mundhöhle abheilen kann.

Lokale allergische Reaktionen

Während der Behandlung mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung ist der Patient dem Allergen ausgesetzt, auf das er allergisch ist. Daher sind während der Behandlung lokale allergische Reaktionen zu erwarten. Diese Reaktionen sind normalerweise leicht bis mittelschwer; trotzdem können schwerere oropharyngeale Reaktionen auftreten. Wenn der Patient während der Behandlung erhebliche lokale Nebenwirkungen hat, sollte eine Therapie mit Antiallergika (z.B. Antihistaminika) in Betracht gezogen werden.

Eosinophile Ösophagitis

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Tabletten zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) wurden Fälle von eosinophiler Ösophagitis berichtet. Patienten mit schweren und anhaltenden gastroösophagealen Symptomen, wie Schluckstörungen oder Dyspepsie, müssen einen Arzt konsultieren.

Autoimmunerkrankungen in Remission

Es gibt nur begrenzte Daten zur Allergie-Immuntherapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Remission. RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verschrieben werden.

Nahrungsmittelallergie

RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung kann Spuren von Fischproteinen enthalten. Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen bei Patienten mit Fischallergie hin.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt und es wurden keine möglichen Arzneimittelinteraktionen aus weiteren Quellen identifiziert. Eine gleichzeitige Behandlung mit symptomatisch wirkenden Antiallergika kann die Toleranzschwelle des Patienten erhöhen. Dies sollte beim Absetzen solcher Medikamente beachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung während einer Schwangerschaft vermieden werden. Kommt es während der Therapie zu einer Schwangerschaft, kann die Behandlung nach sorgfältiger Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patientin (einschließlich der Lungenfunktion) und der Reaktionen auf die vorangegangenen Einnahmen von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung fortgesetzt werden. Bei Patientinnen mit vorbestehendem Asthma wird eine engmaschige Überwachung während der Schwangerschaft empfohlen.

Stillzeit

Über die Anwendung von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung während der Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor. Es sind keine Wirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten.

Fertilität

Es gibt für die Anwendung von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Patienten, die RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung einnehmen, sollten in erster Linie mit leichten bis mittelschweren lokalen allergischen Reaktionen rechnen, die vorwiegend zu Beginn der Behandlung auftreten. Die meisten Reaktionen sind vorübergehend und klingen spontan wieder ab. Schwerere oropharyngeale allergische Reaktionen können vorkommen (siehe Abschnitt 4.4).

Auflistung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die folgende Tabelle der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung, in denen erwachsene Patienten mit Ambrosiapollen-induzierter allergischer Rhinokonjunktivitis mit oder ohne leichtem Asthma untersucht wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention in Gruppen unterteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesie
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis, Juckreiz der Augen, erhöhter Tränenfluss
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr häufig	Juckreiz der Ohren
	Häufig	Ohrenschmerzen
	Gelegentlich	Ohrenbeschwerden
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Rachenirritationen
	Häufig	Oropharyngealer Schmerz, Engegefühl im Rachen, Nasenverstopfung, Husten, trockener Rachen, Pharynxödem, Niesen, Pharynxerythem, Dyspnoe
	Gelegentlich	Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Juckreiz im Mund, Mundödem, orale Parästhesie, Zungenschwellung
	Häufig	Juckreiz der Zunge, Juckreiz der Lippen, Mundtrockenheit, Lippenödem, Dysphagie, orale Hypästhesie, Abdominalschmerz, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung, Glossitis, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Glossodynie, Blasen an der Mundschleimhaut
	Gelegentlich	Stomatitis, Gastritis, Gingivaödem, Zahnfleischschmerzen, orale Beschwerden, Schmerzen im Mund, Papel im Mund, Lippenbläschen, Lippenulzeration, Vergrößerung der Speicheldrüsen, Rötung der Mundschleimhaut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus, Urtikaria
	Gelegentlich	Angioödem, Erythem
Allgemeine Erkrankungen und	Häufig	Beschwerden im Brustraum, Fremdkörpergefühl

Beschwerden am Verabreichungsort		
-------------------------------------	--	--

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wenn es zu bedeutenden unerwünschten Reaktionen durch die Behandlung kommt, ist die Anwendung von Antiallergika zu erwägen.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen berichtet, daher ist die medizinische Überwachung bei der ersten Einnahme eine wichtige Vorsichtsmaßnahme. Wenn eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion bei einer der folgenden Einnahmen auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen und sofort ein Arzt konsultiert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Im Fall einer akuten Verschlechterung der Asthma-Symptome oder von schweren systemischen allergischen Reaktionen, Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme, Blutdruckabfall oder Engegefühl im Hals soll sofort ein Arzt konsultiert werden. In derartigen Fällen soll die Therapie abgebrochen oder so lange ausgesetzt werden, bis der behandelnde Arzt über die Fortsetzung der Therapie entschieden hat.

Kinder und Jugendliche

In der pädiatrischen Studie wurde eine andere Methode zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen als in den Studien mit Erwachsenen angewendet. Die Patienten erhielten Nebenwirkungs-Meldekarten (Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Ereignissen), in denen sie für die ersten 28 Tage nach Beginn der Behandlung täglich das Auftreten vorab festgelegter unerwünschter Ereignisse mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung oder Placebo aufzeichneten.

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten stimmte mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen überein. Die meisten Reaktionen wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit beobachtet, mit Ausnahme der folgenden Reaktionen, die bei pädiatrischen Patienten häufiger als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden: Abdominalschmerz (sehr häufig), Glossodynie (sehr häufig), Lippenödem (sehr häufig), Übelkeit (sehr häufig), Pharynxödem (sehr häufig), Schmerzen im Mund (sehr häufig) und Stomatitis (häufig).

Zusätzlich wurden folgende Reaktionen in der pädiatrischen Population beobachtet: Ulzeration im Mund (häufig), Dysgeusie (häufig) und Lippenschmerzen (gelegentlich).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung bei Kindern unter 5 Jahren wurden nicht untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In Phase-I-Studien an erwachsenen Patienten mit Ambrosiapollen-Allergie wurden Dosen bis einschließlich 24 SQ-Amb toleriert. Für Kinder liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von höheren Dosierungen als der empfohlenen täglichen Dosis von 12 SQ-Amb vor.

Wenn höhere Dosierungen als die empfohlene tägliche Dosis eingenommen werden, steigt das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos systemischer allergischer Reaktionen oder schwerer lokaler allergischer Reaktionen. Im Fall von schweren Reaktionen wie Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme oder Engegefühl im Hals sollte zur Beurteilung sofort ein Arzt konsultiert werden. Diese Reaktionen sollten mit einer entsprechenden symptomatischen Therapie behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergenextrakte, Blüten, ATC-Code: V01AA10

Wirkmechanismus

RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung ist ein Allergenextrakt zur Immuntherapie von durch Ambrosiapollen-induzierter allergischer Rhinitis und / oder Konjunktivitis. Bei der Allergie-Immuntherapie wird allergischen Personen wiederholt das entsprechende Allergen mit dem Ziel verabreicht, die Immunantwort auf das Allergen zu verändern.

Die pharmakodynamische Wirkung einer Allergie-Immuntherapie zielt auf das Immunsystem, wobei der vollständige und genaue Mechanismus der klinischen Wirkung noch nicht völlig geklärt ist. Für die Behandlung mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung wurde gezeigt, dass das Ambrosiapollen-spezifische IgG4 ansteigt und eine systemische Antikörperantwort induziert wird, die mit IgE um die Bindung von Ambrosiapollen-Allergenen konkurriert. Dieser Effekt wird bereits nach 4 Wochen der Behandlung beobachtet.

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung bei der Behandlung von Patienten mit Ambrosiapollen-induzierter allergischer Rhinokonjunktivitis mit oder ohne leichtem Asthma wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten, multinationalen klinischen Studien an Erwachsenen (18-50 Jahre) untersucht. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. In beiden Studien erhielten die Patienten ab ungefähr 16 Wochen vor der Ambrosiapollen-Saison und während der Saison RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung oder Placebo. In der ersten Studie (Studie A) wurden RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung (n=187 randomisierte Patienten) und Placebo (n=188 randomisierte Patienten), die als eine sublinguale Tablette täglich verabreicht wurden, an erwachsene Patienten verglichen. In dieser Studie waren 85% der Patienten zusätzlich zu Ambrosiapollen auf andere Allergene sensibilisiert. Die Ergebnisse dieser Studie sind Tabelle 1 unter „Studie A“ dargestellt.

In der zweiten Studie (Studie B) wurden RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung (n=194 randomisierte Patienten) und Placebo (n=198 randomisierte Patienten), die als eine sublinguale Tablette täglich verabreicht wurden, an erwachsene Patienten verglichen. In dieser Studie waren 78% der Patienten zusätzlich zu Ambrosiapollen auf andere Allergene sensibilisiert. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 1 unter „Studie B“ dargestellt.

Die Wirksamkeit wurde anhand der Summe des täglichen Symptom-Scores (daily symptom score, DSS) und des täglichen Medikamenten-Scores (daily medication score, DMS) ermittelt, die als kombinierter Gesamtscore (Total combined score, TCS) zusammengefasst wurden, der über den Zeitraum der höchsten Ambrosiapollen-Belastung (Hochsaison) gemittelt wurde. Außerdem wurde der durchschnittliche TCS-Wert für die gesamte Ambrosiapollen-Saison bewertet. Weitere Endpunkte waren unter anderem der durchschnittliche DSS während der Hoch- und der gesamten Ambrosiapollen-Saison und der durchschnittliche DMS während der Ambrosiapollen-Hochsaison.

Die Gesamtskala des DSS war 0-18 und bestand aus Symptomen der Rhinokonjunktivitis einschließlich vier nasaler Symptome (laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen und juckende Nase) und zwei Augensymptomen (Fremdkörpergefühl/Juckreiz der Augen und tränende Augen). Jedes

Symptom der Rhinokonjunktivitis wurde auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (schwere) gemessen. In den klinischen Studien wurde den Patienten erlaubt, bei Bedarf symptomlindernde Medikamente (einschließlich systemischer und topischer Antihistaminika sowie topischer und oraler Kortikosteroide) einzunehmen. Die Skala des DMS war 0-36 und es wurde die Verwendung von gängigen, rezeptfreien Allergie-Medikamenten gemessen. Jeder Medikamentenklasse wurden vordefinierte Werte (1,5-6) zugeordnet. Im Allgemeinen erhielten systemische und topische Antihistaminika die niedrigste Punktzahl, topische Steroide eine mittlere Punktzahl und orale Kortikosteroide die höchste Punktzahl.

In beiden Studien wurde eine Abnahme des TCS während der Ambrosiapollen-Hochsaison bei den mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten nachgewiesen. Die mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung behandelten Patienten wiesen ab Beginn und während der gesamten Ambrosiapollen-Saison ebenfalls eine Abnahme des durchschnittlichen TCS auf. Ähnliche Rückgänge wurden bei Patienten, die mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung behandelt wurden, für andere Endpunkte beobachtet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Studie A und B, Rhinokonjunktivitis TCS, DSS und DMS während der gesamten Ambrosiapollen-Saison und der Ambrosiapollen-Hochsaison.

Endpunkt ^a	N		Score*		Behandlungs-differenz (RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung - Placebo)	Relativer Unterschied (95% CI) §
	RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung	Placebo	RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung	Placebo		
Studie A						
TCS Hochsaison [#]	159	164	6,22	8,46	-2,24	-26% (-38,7; -14,6)
TCS gesamte Saison	160	166	5,21	7,01	-1,80	-26% (-37,6; -13,5)
DSS Hochsaison [#]	159	164	4,65	5,59	-0,94	-17% (-28,6; -4,6)
DSS gesamte Saison	160	166	4,05	4,87	-0,82	-17% (-28,5; -4,5)
DMS Hochsaison [#]	159	164	1,57	2,87	-1,30	-45% (-65,4; -27,0)
Studie B						
TCS Hochsaison [#]	152	169	6,41	8,46	-2,04	-24% (-36,5; -11,3)
TCS gesamte Saison	158	174	5,18	7,09	-1,92	-27% (-38,8; -14,1)
DSS Hochsaison [#]	152	169	4,43	5,37	-0,94	-18% (-29,2; -4,5)
DSS gesamte Saison	158	174	3,62	4,58	-0,96	-21% (-31,6; -8,8)
DMS Hoch-	152	169	1,99	3,09	-1,10	-36% (-55,8; -14,6)

saison#						
---------	--	--	--	--	--	--

^a Parametrische Analyse mittels Varianzanalyse für alle Endpunkte.

TCS= kombinierter Gesamtscore (DSS + DMS); DSS=täglicher Symptomscore; DMS=täglicher Medikamentenscore;

N=Anzahl der Patienten

* Die geschätzten Gruppenmittelwerte werden angegeben, und die Behandlungsdifferenz im Vergleich zu Placebo basiert auf den geschätzten Gruppenmittelwerten.

§ Differenz im Vergleich zu Placebo berechnet als: (RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung - Placebo)/Placebo x 100.

Die Ambrosiapollen-Hochsaison war definiert als maximal 15 Tage mit den höchsten durchschnittlichen Pollenflugzahlen während der Ambrosiapollen-Saison.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung bei Kindern im Alter von 5-17 Jahren mit Ambrosiapollen-induzierter allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis mit oder ohne Asthma wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, multinationalen, klinischen Studie untersucht. Die Dauer der Studie betrug bis zu 28 Wochen. Die Patienten erhielten RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung (n=512) oder Placebo (n=510) für 12-20 Wochen vor der Ambrosiapollen-Saison und während der gesamten Saison.

Die Wirksamkeit wurde anhand der Summe des täglichen Symptom-Scores (DSS) und des täglichen Medikamenten-Scores (DMS) ermittelt, die als kombinierter Gesamtscore (Total combined score, TCS) zusammengefasst wurden, der über den Zeitraum der höchsten Ambrosiapollen-Belastung (Hochsaison) gemittelt wurde. Die Gesamtskala des DSS war 0-18 und bestand aus Symptomen der Rhinokonjunktivitis einschließlich vier nasaler Symptome (laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen und juckende Nase) und zwei Augensymptomen (Fremdkörpergefühl/Rötung der Augen/gerötete Augen und tränende Augen). Jedes Symptom der Rhinokonjunktivitis wurde auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (schwere) beurteilt. Den Patienten wurde erlaubt, bei Bedarf symptomlindernde Medikamente (einschließlich systemischer und topischer Antihistaminika sowie topischer Kortikosteroide) anzuwenden (orale Kortikosteroide waren nicht erlaubt). Die Skala des DMS war 0-20 und es wurde die Verwendung von gängigen, rezeptfreien Allergie-Medikamenten gemessen. Jeder Medikamentenklasse wurden vordefinierte Werte (1,5-6) zugeordnet. Im Allgemeinen erhielten systemische und topische Antihistaminika die niedrigste Punktzahl, topische Steroide die höchste Punktzahl.

Es wurde eine Abnahme des TCS während der Ambrosiapollen-Hochsaison bei den mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo -behandelten Patienten nachgewiesen. Die mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung behandelten Patienten wiesen ab Beginn und während der gesamten Ambrosiapollen-Saison ebenfalls eine Abnahme des durchschnittlichen TCS auf. Ähnliche Rückgänge wurden bei Patienten, die mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung behandelt wurden, für andere Endpunkte beobachtet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Pädiatrische Studie, Rhinokonjunktivitis TCS, DSS und DMS während der gesamten Ambrosiapollen-Saison und der Ambrosiapollen-Hochsaison.

Endpunkt	N ⁺		Score*		Behandlungs- differenz (RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung - Placebo)	Relativer Unterschied (95% CI) [§]	p-Wert
	RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung	Placebo	RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung	Placebo			
TCS Hoch- saison ^{□ #}	460	487	4,39	7,12	-2,73	-38,3% (-46,0, -29,7)	<0,001
TCS gesamte Saison [□]	466	491	3,88	5,75	-1,86	-32,4% (-40,7, -23,3)	<0,001
DSS Hoch- saison ^{□ #}	468	494	2,55	3,95	-1,40	-35,4% (-43,2, -26,1)	<0,001
DSS gesamte Saison [□]	469	494	2,27	3,26	-0,99	-30,4% (-38,6, -20,7)	<0,001
DMS Hoch- saison ^{^ #}	460	487	2,01	3,85	-1,84	-47,7% (-59,8, -32,5)	<0,001

+Modifiziertes Full analysis set (nur beobachtete Daten)

□ Basierend auf einer Varianzanalyse.

^ Basierend auf einem Zero-Inflated logarithmisch normalverteiltem Modell

TCS= kombinierter Gesamtscore (DSS + DMS); DSS=täglicher Symptomscore; DMS=täglicher Medikamentenscore;

N=Anzahl der Patienten

* Die geschätzten Gruppenmittelwerte werden angegeben, und die Behandlungsdifferenz im Vergleich zu Placebo basiert auf den geschätzten Gruppenmittelwerten.

§ Differenz im Vergleich zu Placebo berechnet als: (RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung - Placebo)/Placebo x 100.

Die Ambrosiapollen-Hochsaison war definiert als maximal 15 Tage mit den höchsten durchschnittlichen Pollenflugzahlen während der Ambrosiapollen-Saison.

Hinweis: Alle Modelle enthalten die festen Effekte: Behandlung, Asthma-Ausgangswert (ja, nein), Altersgruppe (<12 Jahre, ≥ 12 Jahre), Pollensaison und Pollenregion, die in der Pollensaison bereits erfasst ist.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat auf die Verpflichtung verzichtet, Studienergebnisse mit RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung bei Kindern unter 5 Jahren mit Ambrosiapollen-induzierter allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis (Behandlung von allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis) einzureichen (siehe Abschnitt 4.2 für Information zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik und des Metabolismus von RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung durchgeführt. Die Wirkung der Allergie-Immuntherapie wird durch immunologische Mechanismen vermittelt und es stehen nur begrenzt Informationen über die pharmakokinetischen Eigenschaften zur Verfügung.

Die aktiven Moleküle eines Allergenextraktes bestehen hauptsächlich aus Proteinen. Studien für Produkte zur sublingualen Allergie-Immuntherapie haben gezeigt, dass keine passive Absorption des Allergens durch die Mundschleimhaut stattfindet. Die Datenlage deutet darauf hin, dass das Allergen über die Mundschleimhaut durch dendritische Zellen, insbesondere Langerhans-Zellen, aufgenommen wird. Man geht davon aus, dass die nicht auf diese Weise absorbierten Allergene im Lumen des Gastrointestinaltraktes zu Aminosäuren und kleinen Polypeptiden hydrolysiert werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die in RAGWIZAX 12 SQ-Amb Lyophilisat zur sublingualen Anwendung

enthaltenen Allergene nach sublingualer Verabreichung in nennenswertem Umfang in das Gefäßsystem absorbiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien zur allgemeinen Toxizität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität bei Mäusen ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine (aus Fisch gewonnen)
Mannitol
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminiumblistersreifen in einem Umkarton. Jeder Blistersreifen enthält 10 Lyophilisate zur sublingualen Anwendung.

Packungsgrößen: 30 (3x 10) Lyophilisat zur sublingualen Anwendung
 90 (9 x 10) Lyophilisat zur sublingualen Anwendung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Dänemark

Vertrieb in Österreich durch:
ALK-Abelló Allergie-Service GmbH
Steingasse 6a
4020 Linz

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul. Nr. 238273

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17. Mai 2018 / 21. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.