

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

GRAZAX 75.000 SQ-T peroralni liofilizat

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Standardizirani alergenski izvleček cvetnega prahu trave travniški mačji rep (*Phleum pratense*) v jakosti 75.000 SQ-T* na peroralni liofilizat.

* [tableta standardiziranih enot kakovosti (Standardised Quality Units Tablet, SQ-T)]

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralni liofilizat

Bel do sivo bel okrogel peroralni liofilizat z vtisnjeno podobo na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Imunomodulirajoče zdravljenje s cvetnim prahom trav izzvanega rinitisa in konjunktivitisa pri odraslih bolnikih in otrocih (starih 5 let ali več), ki imajo klinično relevantne simptome in so diagnosticirani s pozitivnim kožnim vbodnim testom in/ali specifičnim IgE testom občutljivosti na cvetni prah trav.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle in otroke (stare 5 let ali več) je en peroralni liofilizat (75.000 SQ-T) dnevno.

Zdravljenje z zdravilom Grazax naj uvedejo samo zdravniki, ki imajo izkušnje in so usposobljeni za zdravljenje alergijskih reakcij.

Starejša populacija

Kliničnih izkušenj pri imunoterapiji z zdravilom Grazax pri starejših (starih 65 let ali več) ni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju otrok morajo biti zdravniki vešč zdravljenja alergijskih reakcij pri otrocih. Kliničnih izkušenj pri imunoterapiji z zdravilom Grazax pri otrocih, mlajših od 5 let, ni.

Način uporabe

Da bi se bolnik in zdravnik lahko pogovorila o vseh neželenih učinkih in možnih reakcijah, je potrebno prvi peroralni liofilizat vzeti pod zdravniškim nadzorom (20-30 minut).

Klinični učinek v sezoni cvetenja je pričakovati, če se zdravljenje začne vsaj 4 mesece pred pričakovanim začetkom sezone cvetenja trav in se nadaljuje skozi celotno sezono cvetenja. Če se zdravljenje začne 2 do 3 mesece pred sezono, je prav tako mogoče doseči delno učinkovitost. Če v prvi sezoni cvetenja ni opaznega izboljšanja simptomov, ni indikacije za nadaljevanje zdravljenja. Za dolgoročno učinkovitost in učinek, ki vpliva na izraženost bolezni, je priporočljivo nadaljevati z vsakodnevnim zdravljenjem v obdobju 3 zaporednih let.

Zdravilo Grazax je peroralni liofilizat. Iz pretisnega omota ga je treba vzeti s suhimi rokami in ga položiti pod jezik, kjer se bo raztopil.

Približno 1 minuto po uporabi peroralnega liofilizata naj se bolnik izogiba požiranju (sline). Naslednjih 5 minut po uporabi peroralnega liofilizata naj ne uživa hrane in pijače.

Peroralni liofilizat je potrebno uporabiti takoj po odprtju pretisnega omota.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov (za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1).

Maligne ali sistemske bolezni, ki vplivajo na imunski sistem, npr. avtoimune bolezni, bolezni imunskih kompleksov ali bolezni imunske pomanjkljivosti.

Vnetna stanja v ustni votlini s hudimi simptomi kot je oralni lichen planus z ulceracijami ali huda oblika oralne mikoze.

Bolniki z nenadzorovano ali hudo astmo (pri odraslih: $FEV_1 < 70\%$ pričakovane vrednosti po ustreznem farmakološkem zdravljenju, pri otrocih: $FEV_1 < 80\%$ pričakovane vrednosti po ustreznem farmakološkem zdravljenju) se ne smejo zdraviti z zdravilom Grazax.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hude sistemske alergijske reakcije

V pomarketinškem obdobju so poročali o primerih resnih anafilaktičnih reakcij, zato je zdravniški nadzor ob začetku zdravljenja pomemben previdnostni ukrep. V nekaterih primerih je prišlo do resne anafilaktične reakcije pri odmerkih, ki so sledili začetnemu odmerku.

Nastop sistemskih simptomov lahko vključuje rdečico, intenzivno srbenje dlani in podplato in drugih delov telesa (kakor pri koprivnici). Lahko se pojavijo tudi občutek vročine, splošno nelagodje in vznemirjenost/zaskrbljenost. V primeru hudih sistemskih reakcij, angioedema, težav pri požiranju, težav z dihanjem, sprememb glasu, hipotenzije ali občutka polnosti v grlu je potrebno takoj poiskati zdravnika. V takšnih primerih je potrebna trajna prekinitve zdravljenja oziroma dokler zdravnik ne odloči drugače. Če bolniki z astmo občutijo simptome in znake, ki nakazujejo poslabšanje astmatičnega obolenja, je potrebno prekiniti zdravljenje in se takoj posvetovati z zdravnikom, ki bo presodil o nadaljevanju zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so že imeli sistemsko reakcijo na subkutano imunoterapijo na cvetni prah trav, je tveganje za resno reakcijo na zdravilo Grazax lahko večje. Uvajanje zdravila Grazax mora biti skrbno pretehtano, na voljo morajo biti vsa sredstva za zdravljenje alergijske reakcije.

Resne anafilaktične reakcije se lahko zdravijo z uporabo adrenalina. V primeru redke hude sistemske alergijske reakcije upoštevajte možnost spremenjenega (neugodnega) odziva bolnika na adrenalin (na primer če se zdravi s tricikličnimi antidepresivi, zaviralci monoaminooksidaze (inhibitorji MAO), zaviralci COMT (inhibitorji katehol-O-metil transferaze) in/ali zaviralci beta adrenergičnih receptorjev.

Bolniki z obolenjem srca so v primeru hude sistemske alergijske reakcije lahko izpostavljeni povečanemu tveganju. Klinične izkušnje pri zdravljenju z zdravilom Grazax pri bolnikih z obolenji srca so omejene.

Lokalne alergijske reakcije

Med zdravljenjem z zdravilom Grazax je bolnik izpostavljen alergenu, ki povzroča alergijske simptome. Zaradi tega so večinoma blage ali zmerne lokalne alergijske reakcije v času zdravljenja pričakovane. Če se pri bolniku zaradi zdravljenja pojavijo močnejše lokalne neželene reakcije, je potrebno razmisliti o uporabi antialergijskega zdravila (npr. antihistaminika).

Posegi v ustni votlini

V primeru kirurških posegov v ustni votlini, vključno s puljenjem zob ter odstranjevanjem mlečnih zob otrokom, je potrebno zdravljenje z zdravilom Grazax prekiniti za 7 dni, da se rane v ustni votlini zacelijo.

Astma

Astma predstavlja znani faktor tveganja za hude sistemske alergijske reakcije. Zdravila Grazax pri bolnikih s hudo in nenadzorovano astmo niso preučevali. Bolnike z astmo je treba opozoriti, da morajo v primeru nenadnega poslabšanja astme takoj poiskati zdravniško pomoč. Pri bolnikih z astmo in akutno respiratorno okužbo zgornjih dihal je treba z uvedbo zdravljenja z zdravilom Grazax počakati, dokler se okužba ne pozdravi.

Eozinofilni ezofagitis

Po prihodu zdravila na trg so v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Grazax poročali o posameznih primerih eozinofilnega ezofagitisa. Pri bolnikih s hudimi ali dolgotrajnimi gastroezofagealnimi simptomi kot sta disfagija ali dispepsija je treba razmisliti o ukinitvi zdravila Grazax.

Sočasno cepljenje

Kliničnih izkušenj glede sočasnega cepljenja in zdravljenja z zdravilom Grazax ni. Cepljenje brez prekinitve zdravljenja z zdravilom Grazax se lahko izvede po predhodni zdravniški oceni splošnega zdravstvenega stanja bolnika.

Alergija na hrano

Grazax vsebuje želatino, pridobljeno iz rib. Dostopni podatki niso pokazali povišanega tveganja alergičnih reakcij pri bolnikih s hudo alergijo na ribe. Kljub temu se je ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Grazax priporočljivo zavedati možnih reakcij.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri ljudeh niso bile izvedene.

Sočasno zdravljenje s simptomatskimi antialergijskimi zdravili (npr. antihistaminiki, kortikosteroidi in/ali stabilizatorji mastocitov) lahko zviša raven tolerance bolnika na imunoterapijo.

Podatki o možnih tveganjih sočasne imunoterapije z drugimi alergeni v času zdravljenja z zdravilom Grazax so omejeni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje:

Nosečnost

Kliničnih izkušenj o uporabi zdravila Grazax pri nosečih ženskah ni. Študije na živalih ne kažejo na povečano tveganje za plod. Zdravljenja z zdravilom Grazax se med nosečnostjo ne sme uvajati. Če med zdravljenjem bolnica zanosi, se zdravljenje lahko nadaljuje po opravljeni oceni splošnega stanja bolnice (vključno s pljučno funkcijo) in oceni odzivov na predhodno uporabo zdravila Grazax. Pri

bolnicah, ki so že prej imele astmo, je med nosečnostjo priporočljivo skrbno nadzorovanje bolezni.

Dojenje

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Grazax med dojenjem ni. Ni pričakovati, da bi zdravilo vplivalo na dojenega otroka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu uporabe zdravila Grazax na plodnost ni. Pri miših uporaba zdravila Grazax ni vplivala na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravljenje z zdravilom Grazax nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Osebe, ki jemljejo zdravilo Grazax, lahko primarno pričakujejo blage do zmerne lokalne alergijske reakcije, ki se pojavijo na začetku zdravljenja in običajno spontano izzvenijo v 1 do 7 dneh.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so srbenje v ustih, draženje v grlu in edem ust. Pri večini dogodkov lahko pričakujemo, da se bo reakcija vsakič pojavila v roku 5 minut po uporabi zdravila Grazax in izzvenela v nekaj minutah do nekaj urah. Pojavijo se lahko tudi resnejše lokalne ali sistemske alergijske reakcije (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Preglednica 1, ki prikazuje neželene učinke, temelji na podatkih iz s placebom nadzorovanih kliničnih raziskav, ki so preučevale uporabo zdravila Grazax pri odraslih in pediatričnih bolnikih s sezonskim rinokonjunktivitisom, povzročeni s cvetnim prahom trav, vključno z bolniki s sočasno blago do zmerno astmo, povzročeno s cvetnim prahom trav, in na podatkih iz spontanih poročil.

Neželeni učinki so razdeljeni v skupine glede na navedbo pogostnosti po MedDRA terminologiji: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Bolezni imunskega sistema	<i>občasno</i>	anafilaški reakcija, sistemska alergijska reakcija
Bolezni živčevja	<i>občasno</i>	disgevizija, parestezije
Očesne bolezni	<i>pogosto</i>	srbenje oči, konjunktivitis, otekanje oči
	<i>občasno</i>	hiperemija oči, draženje oči, povečano solzenje
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>zelo pogosto</i>	srbenje ušes
	<i>občasno</i>	nelagodje v ušesih, bolečine v ušesih
	<i>redko</i>	otekanje ušes
Srčne bolezni	<i>občasno</i>	palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>zelo pogosto</i>	draženje v grlu
	<i>pogosto</i>	kihanje, kašelj, suho grlo, dispneja, orofaringealna bolečina, edem žrela, rinoreja, občutek stiskanja v grlu, srbenje v nosu
	<i>občasno</i>	hipestezija žrela, tonzilarna hipertrofija, edem grla, disfonija, eritem žrela

	<i>redko</i>	bronhospazem
Bolezni prebavil	<i>zelo pogosto</i>	srbenje v ustih, edem ust
	<i>pogosto</i>	otekanje ustnic, nelagodni občutek v ustih, oralna parestezija, stomatitis, disfagija, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, navzea, bruhanje, oralni mukozni eritem, razjede v ustih, bolečine v ustih, srbenje ustnic
	<i>občasno</i>	suha usta, mehurčki na ustnicah, heilitis, odinofagija, povečanje žlez slinavk, povečanje izločanja sline, boleznj jezika, glositis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, občutek nelagodja v trebuhu, razjede na ustnicah, mehurčki na ustni sluznici
	<i>redko</i>	eozinofilni ezofagitis
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosto</i>	srbenje, urtikarija, izpuščaji
	<i>občasno</i>	angioedem, eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>pogosto</i>	utrujenost, nelagodni občutek v prsih
	<i>občasno</i>	občutek tujka v grlu

Opis izbranih neželenih učinkov

Če ima bolnik zaradi zdravljenja močnejše neželene reakcije, je potrebno vzeti v obzir uporabo antialergijskega zdravila.

Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih resnih anafilaktičnih reakcij vključno z anafilaktičnim šokom. Zato je zdravniški nadzor ob začetku zdravljenja pomemben previdnostni ukrep. V nekaterih primerih je prišlo do resne anafilaktične reakcije pri odmerkih, ki so sledili začetnemu odmerku. Prosimo, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

V primeru hudih sistemskih reakcij, angioedema, težav pri požiranju, težav z dihanjem, sprememb glasu, hipotenzije ali občutka polnosti v grlu je potrebno takoj poiskati zdravnika. V takšnih primerih je potrebna trajna prekinitve zdravljenja oziroma dokler zdravnik ne odloči drugače.

Pediatrična populacija

Na splošno je profil neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Grazax, podoben, kot pri odraslih. Pri večini dogodkov je bila pogostnost pojavljanja pri pediatričnih in odraslih bolnikih podobna. Pri pediatrični populaciji so draženje oči, bolečine v ušesih, otekanje ušes, eritem žrela in mehurčke na ustni sluznici opazili pogosteje kot je navedeno v Preglednici 1: draženje oči, bolečine v ušesih, eritem žrela in mehurčki na ustni sluznici so bili pogosti, otekanje ušes pa je bilo občasno. Učinki so bili glede na resnost primarno blagi do zmerni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V raziskavah faze I so bili odrasli bolniki z alergijo na cvetni prah trav izpostavljeni odmerkom do 1.000.000 SQ-T. Podatkov, o izpostavljenosti otrok odmerkom, višjim od priporočenega dnevnega odmerka 75.000 SQ-T ni.

Če bolnik jemlje odmerke, ki so višji od priporočenega dnevnega odmerka, se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila, vključno s tveganjem za pojav sistemskih alergijskih reakcij ali močnih lokalnih alergijskih reakcij. V primeru hudih reakcij kot so na primer angioedem, težave pri požiranju, težave z dihanjem, spremembe glasu ali občutek polnosti v grlu je potrebno takojšnje ovrednotenje s strani zdravnika. Te reakcije je potrebno ustrezno simptomatsko zdraviti.

V takšnih primerih je potrebna trajna prekinitvev zdravljenja oziroma dokler zdravnik ne odloči drugače.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: alergenski ekstrakti, cvetni prah trav

ATC oznaka: V01AA02

Mehanizem delovanja

Zdravilo Grazax je zdravilo za specifično imunoterapijo. Specifična imunoterapija z alergenskimi zdravili je ponavljajoča uporaba alergenov pri alergičnih osebah. Namen takšnega zdravljenja je sprememba imunskega odziva na alergen z namenom, da bi dolgotrajno olajšali simptome, zmanjšali potrebo po zdravljenju in izboljšali kakovost življenja med prihodnjimi izpostavljenostmi naravnemu alergenju.

Zdravilo Grazax je zdravilo za imunomodulirajoče zdravljenje s cvetnim prahom trav izzvanega rinitisa in konjunktivitisa pri bolnikih, ki imajo klinično relevantne simptome. Vpliv na bolezen pri odraslih in otrocih je dokazan z dolgotrajnim učinkom na pojav rinokonjunktivitisa po končanem zdravljenju, ki so ga opazili 2 leti po triletnem zdravljenju z zdravilom Grazax.

Tarčo farmakodinamskega učinka predstavlja imunski sistem. Cilj zdravljenja je izzvati imunski odgovor proti alergenju, s katerim je bolnik zdravljen. Popoln in natančen mehanizem delovanja glede na klinični učinek specifične imunoterapije ni popolnoma razumljen in dokumentiran. Izkazalo se je, da zdravljenje z zdravilom Grazax izzove sistemski kompetitivni odgovor protiteles proti travi in povzroči porast specifičnih IgG₄ med vsaj 3-letnim zdravljenjem. Dve leti po zaključku zdravljenja z zdravilom Grazax je bil porast specifičnih IgG₄ še vedno prisoten. Klinični pomen teh ugotovitev je potrebno še dognati.

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih

Učinkovitost enkrat-dnevnega odmerka zdravila Grazax pri rinokonjunktivitisu je bila ovrednotena z randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano mednarodno študijo (GT-08) na 634 odraslih bolnikih z rinokonjunktivitisom, povzročnim s cvetnim prahom trav. 72% bolnikov je imelo pozitivni kožni vbodni test na enega ali več drugih alergenov (poleg cvetnega prahu trav). Učinkovitost je temeljila na povprečnem rezultatu skale dnevnih simptomov rinokonjunktivitisa in zdravljenja tekom ene sezone cvetenja trav. Zdravljenje je bilo uvedeno najmanj 16 tednov pred pričakovanim pričetkom prve sezone cvetenja trav in se je nadaljevalo vse leto.

Vsakodnevno 3-letno zdravljenje z zdravilom Grazax je pri odraslih bolnikih vplivalo na bolezen, kot kaže dolgotrajen učinek po koncu zdravljenja (učinek, potrjen po 1- in 2-letnem spremljanju). Obseg

učinka se je v petih sezonah zdravljenja spreminjal, dosegel največji učinek v drugem letu in kazal možni trend upadanja od tretje proti peti sezoni (1 dodatna sezona zdravljenja + 2 sezoni spremljanja brez zdravljenja). Razlike v učinku zdravljenja so ustrezale razliki v izpostavitvi cvetnemu prahu trav. Vseeno zaenkrat ni mogoče ugotoviti, če je zmanjšana izpostavitve cvetnemu prahu trav edina razlaga za možni trend upadanja učinkovitosti zdravljenja v sezonah 3-5.

Učinkovitost in varnost zdravila Grazax pri bolnikih s statistično značilnimi alergijskimi simptomi v sezoni cvetenja trav, ki so jih izzvali drugi alergeni (ne alergeni cvetnega prahu trav), nista bili določeni.

Rezultati po 3 letih vsakodnevnega zdravljenja z zdravilom Grazax (1. do 3. leto) in po 2 letih spremljanja (4.-5. leto) pri odraslih so na voljo v Preglednici 2 in Preglednici 3.

Preglednica 2: Primarni cilji študije pri odraslih, 1. do 5. leto

	1. leto zdravljenj a	2. leto zdravljenj a	3. leto zdravljenj a	Spremljan je 4. leto	Spremljan je 5. leto
Število preiskovancev v analizi ^A					
Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
Rezultati simptomatike rinokonjunktivitisa^B					
Grazax: povprečje (mediana)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo: povprečje (mediana)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Razlika povprečij					
Absolutna	1,29	1,36	1,04	0,95	0,84
[IZ _{95%}]	[0,90; 1,68]	[0,86; 1,86]	[0,52; 1,56]	[0,40; 1,50]	[0,28; 1,41]
Relativna glede na placebo	31%	36%	29%	26%	25%
(%)					
[IZ _{95%}]	[22%; 41%]	[23%; 49%]	[14%; 43%]	[11%; 41%]	[9%; 37%]
vrednost p ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Razlika povprečij					
Absolutna	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Relativna glede na placebo	32%	44%	37%	31%	31%
(%)					
Rezultati zdravljenja rinokonjunktivitisa^C					
Grazax: povprečje (mediana)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo: povprečje (mediana)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Razlika povprečij					
Absolutna	1,03	1,45	1,22	0,93	0,62
[IZ _{95%}]	[0,63; 1,44]	[0,75; 2,16]	[0,52; 1,92]	[0,14; 1,72]	[-0,15; 1,38]
Relativna glede na placebo	39%	46%	40%	29%	20%
(%)					
[IZ _{95%}]	[24%; 54%]	[24%; 68%]	[17%; 63%]	[4%; 53%]	[-8%; 40%]
vrednost p ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Razlika povprečij					
Absolutna	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Relativna glede na placebo	55%	73%	60%	52%	21%
(%)					
^A Preskušanje je bilo prvotno načrtovano kot 1-letno preskušanje. 546 od prvotnih 634 preiskovancev je zaključilo prvo leto. Preskušanje je bilo podaljšano z 2 dodatnima letoma zdravljenja in 2 letoma spremljanja Ob vključitvi v nadaljevanje se je za sodelovanje odločilo 351 preiskovancev (74					

sodelovanje ni bilo ponujeno zaradi zaprtja raziskovalnih mest), ki so bili reprezentativna podskupina prvotnih 634 preiskovancev. Število preiskovancev v analizah pomeni vse preiskovance, ki so beležili podatke v sezonah cvetenja.

^B Simptomatika: povprečni dnevni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa za posameznega bolnika v času sezone cvetenja trav. Simptomi rinokonjunktivitisa so vključevali nahod, zamašen nos, kihanje, srbenje nosu, občutek peska v očeh, rdeče/srbeče oči in solzenje. Rezultati simptomatike rinokonjunktivitisa so bili od 0 do 18, zgornja vrednost pomeni dolgotrajne, zelo hude simptome v vseh navedenih kategorijah. V preskušanju je bilo 95% vseh zabeleženih vrednosti 9 ali manj.

^C Zdravljenje: povprečni dnevni rezultat zdravljenja rinokonjunktivitisa za posameznega preiskovanca v času sezone cvetenja trav. Zdravila, ki so bila lahko uporabljena, so bila: loratadin (6 točk za posamezno tableto), olopatadin kapljice za oko (1,5 točke za kapljico) (samo od 2. do 5. leta), budezonid nosno pršilo (1 točka za posamezen vpih) in prednizon 5 mg (1,6 točke za posamezno tableto).). **Rezultati zdravljenja rinokonjunktivitisa so bili od 0 do 36; zgornja vrednost pomeni dolgotrajno potrebo po velikih odmerkih vseh navedenih snovi. V preskušanju je bilo 95% vseh zabeleženih vrednosti 11 ali manj**

Preglednica 3: Sekundarni cilji študije pri odraslih, 1. do 5. leto

	Grazax Povprečje (mediana)	Placebo Povprečje (mediana)	Absol. razl. Povprečje (IZ _{95%})	Relativ. razl.* (IZ _{95%})	vrednost p ANOVA
1. leto zdravljenja					
Število preiskovancev ^A	282	286			
Kakovost življenja ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26% [16%; 36%]	<0,0001
Celostna ocena ^C	82%	55%	27% [20%; 34%]	49% [36%; 63%]	<0,0001
Dnevi dobrega počutja ^D	45% (40%)	33% (22%)	12% [8%; 17%]	38% [23%; 53%]	<0,0001
^E Odstotek bolnikov z več kot 50 % dni dobrega počutja ^D	40%	24%	16% [8%; 24%]	66% [34%; 98%]	<0,0001
2. leto zdravljenja					
Število preiskovancev ^A	172	144			
Kakovost življenja ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33% [18%; 49%]	<0,0001
Dnevi dobrega počutja ^D	49,6% (47,5%)	33,4% (26,5%)	16,2% [9,4% -22,9%]	48% [28%; 69%]	<0,0001
Odstotek bolnikov z več kot 50 % dni dobrega počutja ^D	47,1%	28,5%	18,6% [7,5; 29,7]	65% [26%; 104%]	0,0008
Dnevi brez simptomov in zdravil ^F	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0%; 20,5%]	45% [19%; 65%]	<0,0001
3. leto zdravljenja					
Število preiskovancev ^A	160	127			
Kakovost življenja ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07; 0,40]	23% [7%; 40%]	0,0058
Dnevi dobrega počutja ^D	43,0% (41,0%)	30,4% (22,0%)	12,6% [5,6%; 19,7 %]	41% [18 %; 65%]	0,0004

Odstotek bolnikov z več kot 50 % dni dobrega počutja ^{DE}	43%	24%	19% (razmerje obetov [□] 2,4 [1,4; 4,0])	79%	0,0011 [#]
Dnevi brez simptomov in zdravil ^F	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3%;16,7%]	41,7% [14%;69%]	0,0035
Spremljanje 4. leto					
Število preiskovancev ^A	142	115			
Kakovost življenja ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08;0,41]	23% [7%; 38%]	0,0041
Dnevi dobrega počutja ^D	50,0% (51,9%)	38,1% (31,6%)	11,9% [4,4%;19,4%]	31% [12%;50%]	0,0020
Odstotek bolnikov z več kot 50 % dni dobrega počutja ^{DE}	53,1%	34,0%	19,1% (razmerje obetov [□] 2,2 [1,3; 3,7])	56%	0,0031 [#]
Dnevi brez simptomov in zdravil ^F	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41%; 14,8%]	27% [1%; 54%]	0,0384

Spremljanje 5. leto					
Število preiskovancev ^A	137	104			
Kakovost življenja ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19% [-2%; 38%]	0,0587
Dnevi dobrega počutja ^D	49,7% (51,1%)	40,0% (32,9%)	9,74% [1,5%; 17,9%]	24% [3%; 52%]	0,0203
Odstotek bolnikov z več kot 50 % dni dobrega počutja ^{DE}	49,5%	35,0%	14,5% (razmerje obetov [□] 1,8 [1,1; 3,1])	41%	0,0280 [#]
Dnevi brez simptomov in zdravil ^F	33,5% (25,9%)	28,0% (18,2%)	5,5% [-2,4%; 13,4%]	20% [-8%; 57%]	0,1737

* relativna razlika = absolutna razlika / placebo ; razmerje obetov za doseganje odličnega nadzora; [#] p-vrednost razmerja obetov

^A Preskušanje je bilo prvotno načrtovano kot 1-letno preskušanje. 546 od prvotnih 634 preiskovancev je dokončalo prvo leto. Preskušanje je bilo podaljšano z 2 dodatnima letoma zdravljenja in 2 letoma spremljanja. Ob vključitvi v nadaljevanje se je za sodelovanje odločilo 351 preiskovancev (74 sodelovanje ni bilo ponujeno zaradi zaprtja raziskovalnih mest), ki so bili reprezentativna podskupina prvotnih 634 preiskovancev. Število preiskovancev pomeni vse preiskovance, ki so dali dnevniške podatke za sezono cvetenja trav.

^B Kakovost življenja je bila ocenjena z vprašalnikom Rinokonjunktivitis in kakovost življenja, ki vključuje 28 postavk na področjih omejitve aktivnosti, težav s spanjem, nosnih simptomov, očesnih simptomov, nenosnih in neočesnih simptomov, praktičnih težav in čustvenega delovanja. Večja vrednost pomeni slabšo kakovost življenja. Rezultati vprašalnika Rinokonjunktivitis in kakovost življenja so bili od 0 do 6; zgoraj vrednost pomeni dolgotrajen, zelo hud vpliv pri vseh postavkah. V preskušanju je bilo 95 % vseh zabeleženih vrednosti 4 ali manj.

^C Celostna ocena: odstotek preiskovancev, ki so v sezoni med zdravljenjem opazili izboljšanje simptomov rinokonjunktivitisa v primerjavi s svojim vtisom v prejšnjih sezonah.

^D Dnevi dobrega počutja: odstotek dni, ko preiskovanci niso uporabili nobenega rešilnega zdravila in so imeli rezultat simptomov 2 ali manj.

^E Odstotek bolnikov z več kot 50% dni dobrega počutja v 3. letu in dveh letih spremljanja, določen z razmerjem obetov.

^F Dnevi brez simptomov in zdravil: odstotek dni, ko preiskovanec ni uporabil nobenega rešilnega zdravila in ni imel nobenih simptomov.

Statistično značilen učinek se je izkazal pri vseh rezultatih simptomov rinokonjunktivitisa (nahod, zamašen nos, kihanje, srbenje nosu, občutek peska v očeh, rdeče/srbeče oči in solzenje).

V raziskavi s krajšo predsezonsko dobo zdravljenja so ugotovili slabšo ublažitev simptomatike in potrebe po zdravljenju. Zdravljenje z zdravilom Grazax 2 meseca pred in med sezono cvetenja trav je znižalo rezultat simptomatske skale za 16 % ($p = 0,071$) in rezultat zdravljenja za 28 % ($p = 0,047$) (nabor za polno analizo).

Pediatrična populacija

Kratkoročna učinkovitost zdravila Grazax na rinokonjunktivitis je bila ovrednotena z randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo (GT-12), ki je vključevala 238 otrok (5-16 let) z rinokonjunktivitisom, povzročeni s cvetnim prahom trav, z ali brez prisotnosti astme. Bolniki so začeli z zdravljenjem pred sezono cvetenja trav in nadaljevali z zdravljenjem celo sezono (Preglednica 4).

Dolgoročna učinkovitost zdravila Grazax je bila raziskana z randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano mednarodno študijo (GT-21), ki je vključevala 812 otrok (5-12 let) s klinično pomembno anamnezo rinokonjunktivitisa, povzročene s cvetnim prahom trav brez prisotnosti astme.

Vsakodnevno 3-letno zdravljenje z zdravilom Grazax je vodilo v dolgotrajen učinek na simptome rinokonjunktivitisa po zaključku zdravljenja. Učinek na simptome rinokonjunktivitisa je bil očiten v celotnem petletnem obdobju trajanja študije, tekom 2 let spremljanja po zaključku zdravljenja in ob zaključku študije. Podatki o klinični učinkovitosti so prikazani v Preglednici 4.

Preglednica 4: Učinkovitost zdravila Grazax na rinokonjunktivitis pri otrocih

	Grazax	Placebo	absolutna razlika (CI_{95%})	relativna razlika*(%) (CI_{95%})	p-vrednost
GT-12					
število preiskovancev, vključenih v nabor za analizo	117	121			
Primarni cilji					
rezultati simptomatike rinokonjunktivitisa ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%; 38%]	0,0215
rezultati zdravljenja rinokonjunktivitisa ^B	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
Ključni sekundarni cilji:					
rezultati simptomatike rinokonjunktivitisa ^A , vrh sezone cvetenja trav	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%; 43%]	0,0059
rezultati zdravljenja rinokonjunktivitisa ^B vrh sezone cvetenja trav	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
dnevi dobrega počutja ^C	52%	42%	9% [1%; 17%]	22% [3%; 45%]	0,0225
GT-21					
skupno število vseh preiskovancev, vključenih v nabor za analizo (»full analysis set«)	398	414			

Sekundarni cilj: Letni simptomi rinokonjunktivitisa^D med sezono cvetenja trav					
1. leto zdravljenja	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24%	<0,001
2. leto zdravljenja	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29%	<0,001
3. leto zdravljenja	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30%	<0,001
4. leto, spremljanje	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22%	<0,001
5. leto, spremljanje	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23%	0,002
Sekundarni cilj: Dnevni simptomi rinokonjunktivitisa^E med sezono cvetenja trav					
5. leto, spremljanje	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22%	0,005
Sekundarni cilj: Dnevni rezultati zdravljenja rinokonjunktivitisa^F med sezono cvetenja trav					
5. leto, spremljanje	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27%	<0,001
*Relativna razlika = absolutna razlika/placebo					
^A Simptomatika: povprečni dnevni rezultat simptomov rinokonjunktivitisa za posameznega bolnika v času sezone cvetenja trav. Simptomi rinokonjunktivitisa so vključevali nahod, zamašen nos, kihanje, srbenje nosu, občutek peska v očeh, rdeče/srbeče oči in solzenje. Parametrična analiza (s kvadratnim korenem transformirani podatki), relativna razlika podatkov transformiranih nazaj, prilagojeno povprečje.					
^B Zdravljenje: srednji (mediani) dnevni rezultat zdravljenja rinokonjunktivitisa za posameznega bolnika v času sezone cvetenja trav. Uporabljena zdravila so bila: loratadin tablete, levokabastin, kapljice za oko, budezonid nosno pršilo in prednizolon tablete. Neparametrična analiza, relativna razlika median.					
^C Dnevi dobrega počutja: odstotek dni, v katerih bolnik ni uporabil nobenega blažilnega zdravila in njegov rezultat po simptomatski skali ni presegal vrednosti 2. Parametrična analiza (netransformirani podatki), relativna razlika prilagojenih povprečij.					
^D Simptomi, merjeni z rezultati letne VAS lestvice: rezultat vizualno analogne lestvice, ki opisuje, »kakšen je bil seneni nahod bolnika v preteklem tednu« na 100 mm lestvici v merilu od brez simptomov do hudih simptomov, ocena podana enkrat. Parametrična analiza, relativna razlika prilagojenih povprečij.					
^E Simptomi, merjeni z rezultati dnevne VAS lestvice: povprečni dnevni rezultat vizualno analogne lestvice, ki opisuje, »kakšen je bil seneni nahod bolnika danes« na 100 mm lestvici v merilu od brez simptomov do hudih simptomov, v obdobju 14 dni. Parametrična analiza (s kvadratnim korenem transformirani podatki), relativna razlika prilagojenih povprečij, transformiranih nazaj.					
^F Rezultati zdravljenja: Povprečni dnevni rezultati zdravljenja rinokonjunktivitisa v obdobju 14 dni. Parametrična analiza (s kvadratnim korenem transformirani podatki), relativna razlika prilagojenih povprečij, transformiranih nazaj.					

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pretežni del alergenov v zdravilu Grazax so polipeptidi in beljakovine, za katere se pričakuje cepitev na aminokislino in manjše polipeptide v lumnu prebavnega trakta in v tkivih. Pričakuje se, da se alergeni iz zdravila Grazax ne absorbirajo v krvni sistem v stopnji, ki bi bila kakorkoli pomembna. Zaradi tega farmakokinetične raziskave na živalih ali klinične raziskave farmakokinetičnega profila in presnove zdravila Grazax niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije splošne toksičnosti in toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri miših niso pokazale posebnega tveganja za ljudi. V toksikoloških študijah na psih je bil dnevni odmerek zdravila tekom 52 tednov povezan z vaskulitisom/perivaskulitisom pri samcih, ne pa pri samicah. Tveganje za nastanek vaskulitisa/perivaskulitisa pri ljudeh ni pričakovano. V kombinirani študiji vpliva na plodnost in embriofetalni razvoj pri miših niso opazili vpliva na parjenje in plodnost, prav tako ni bilo neželenih vplivov na plod. V študiji pre- in postnatalnega razvoja se je pokazalo, da je bil razvoj miši normalen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

želatina (ribji izvor)

manitol

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti:

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija z odstranljivo krovno folijo iz aluminija v škatli. Vsak pretisni omot vsebuje 10 peroralnih liofilizatov.

Velikost pakiranja: 30 (3x10) peroralnih liofilizatov, 90 (9x10) peroralnih liofilizatov in 100 (10x10) peroralnih liofilizatov.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Vsa neporabljena količina zdravila ali odpadni material morata biti odstranjena v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

ALK-Abelló A/S

Bøge Alle 6-8

DK- 2970 Hørsholm

Danska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/09/00716/001-003

JAZMP – II/037 – 16. 4. 2020

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17.04.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 06.09.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.4.2020