

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GRAZAX 75 000 SQ-T kylmäkuivattu tabletti kielen alle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Timoteista (*Phleum pratense*) standardisoitu heinän siitepölyn allergeeniuute, 75 000 SQ-T* yhtä kylmäkuivattua tablettia kohden.

*[Standardised Quality units Tablet (SQ-T)]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kylmäkuivattu tabletti kielen alle (kylmäkuivattu tabletti).

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä kylmäkuivattu tabletti kielen alle, jossa toisella puolella kaiverrus.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sairauden kulkua muuntavaan heinän siitepölyn aiheuttaman nuhan ja sidekalvotulehduksen hoitoon aikuisilla ja lapsilla (vähintään 5-vuotiailla), joilla on todettu kliinisesti merkityksellisiä oireita ja joilla on saatu positiivinen tulos heinän siitepölylle ihopistokokeessa ja/tai erityisessä IgE-testissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos aikuisille ja lapsille (vähintään 5-vuotiaille) on yksi kylmäkuivattu tabletti kielen alle (75 000 SQ-T) päivittäin.

Ainoastaan allergisten sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin, jolla on pätevyys hoitaa mahdollisia allergisia reaktioita, tulee aloittaa Grazax-hoito.

Iäkkäät potilaat

Grazaxin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta iäkkäiden (65 vuotta täyttäneet) siedätyshoidossa.

Pediatriset potilaat

Lapsia hoidettaessa lääkärin tulee olla perehtynyt lasten allergisten sairauksien hoitoon. Grazaxin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 5-vuotiaiden siedätyshoidossa.

Antotapa

Jotta potilaalla ja lääkärillä on mahdollisuus keskustella haittavaikutuksista tai mahdollisista toimenpiteistä, on suositeltavaa, että ensimmäinen annos otetaan lääkärin vastaanotolla (20–30 min).

Kliininen vaikutus heinän siitepölyn aiheuttamaan nuhaan ja sidekalvotulehdukseen saadaan heinän siitepölykaudella, mikäli hoito aloitetaan vähintään 4 kuukautta ennen odotettua heinän siitepölykauden alkua ja sitä jatketaan siitepölykauden ajan. Jonkinlaista vaikutusta voidaan saada myös, mikäli hoito aloitetaan 2–3 kuukautta ennen siitepölykauden alkua. Jos oireet eivät parane ensimmäisen siitepölykauden aikana, hoitoa ei ole perusteltua jatkaa. Pitkäkestoisen ja taudin kulkua muuttavan vaikutuksen saamiseksi päivittäistä hoitoa suositellaan jatkettavan 3 peräkkäistä vuotta.

Grazax on kylmäkuivattu tabletti kielen alle. Otettaessa kylmäkuivattu tabletti ulos läpipainopakkauksesta sormien pitää olla kuivat. Tabletti laitetaan kielen alle, missä se sulaa.

Nielemistä pitää välttää noin yhden minuutin ajan. Ruuan ja juomien nauttiminen on kielletty seuraavien 5 minuutin ajan.

Kylmäkuivattu tabletti pitää käyttää välittömästi läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys apuaineille (täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1).

Immuunijärjestelmään vaikuttavat pahanlaatuiset tai systeemiset sairaudet, esim. autoimmunisairaudet, immuunikompleksisairaudet tai immuunipuutosairaudet.

Vaikeaoireiset suuontelon tulehdustilat, kuten suun jäkälätauti haavaumiseen tai vaikea suun sienisairaus.

Potilaita, joilla on kontrolloimaton tai vaikea astma (aikuisilla $FEV_1 < 70$ % viitearvosta riittävän farmakologisen hoidon jälkeen, lapsilla $FEV_1 < 80$ % viitearvosta riittävän farmakologisen hoidon jälkeen), ei tule hoitaa Grazaxilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeat systeemiset allergiset reaktiot

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu vakavia anafylaktisia reaktioita, ja sen vuoksi hoidon aloittaminen lääkärin valvonnassa on tärkeä varotoimenpide. Joissakin tapauksissa potilas on saanut vakavan anafylaktisen reaktion aloitusannosta seuraavien annosten yhteydessä.

Systeemisten oireiden alussa voi esiintyä kasvojen ja kaulan alueen punoitusta, voimakasta kutinaa kämmenissä ja jalkapohjissa ja muissa vartalonosissa (kuten nokkosihottumaa). Myös kuumeitusta, yleistä huonovointisuutta ja kiihtyneisyyttä/ahdistusta saattaa esiintyä. Lääkəriin on otettava välittömästi yhteys, jos ilmenee vaikeita, systeemisiä reaktioita, angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänenmuutoksia, epänormaalin matalaa verenpainetta tai tunnetta nielun turpoamisesta. Näissä tapauksissa hoito pitää keskeyttää pysyvästi tai kunnes lääkäri toisin neuvoo. Mikäli astmapotilaalla ilmenee oireita tai merkkejä astman pahenemisesta, pitää hoito keskeyttää ja keskustella heti lääkärin kanssa hoidon jatkamisesta.

Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet systeemisen reaktion ihonalaisesta heinän siedätys­hoidosta, voi olla kohonnut riski saada vaikea reaktio Grazax-hoidon yhteydessä. Grazax-hoidon aloittamista on tällöin harkittava huolellisesti, ja reaktion hoitotoimenpiteisiin on oltava valmius.

Vakavat anafylaktiset reaktiot voidaan hoitaa adrenaliinilla. Arvioi, sietääkö potilas adrenaliinia (esim. hoidettaessa potilasta trisyklisillä masennuslääkkeillä, MAO:n estäjillä, COMT:n estäjillä ja/tai beetasalpaajilla) siinä harvinaisessa tapauksessa, että hän saa vaikean systeemisen allergisen reaktion. Sydäntautipotilaille vaikeiden systeemisten allergisten reaktioiden ilmaantuminen saattaa aiheuttaa suuremman vaaran. Kliinistä kokemusta sydäntautipotilaiden Grazax-hoidosta on vain vähän.

Paikalliset allergiset reaktiot

Grazax-hoidossa potilas altistuu allergeenille, joka aiheuttaa allergisia oireita. Tämän vuoksi hoidon aikana voi ilmetä pääasiassa lieviä tai kohtalaisia allergisia reaktioita. Jos potilas saa hoidosta merkittäviä paikallisia haittavaikutuksia, allergialääkitystä (esim. antihistamiineja) voidaan harkita.

Suun tila

Jos potilaalle tehdään suun alueen leikkaus, mukaan lukien hampaanpoisto, tai lapselta irtoaa maitohammas, Grazax-hoito on keskeytettävä 7 päiväksi, jotta suuontelo pääsee paranemaan.

Astma

Astma on systeemisten allergisten reaktioiden tunnettu riskitekijä.

Grazax-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea ja/tai huonossa hoitotasapainossa oleva astma.

Potilaita, joilla on astma, on kehoitettava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos astma pahenee äkillisesti.

Akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla astmapotilailla Grazax-hoidon aloittamista on siirrettävä, kunnes infektio on ohi.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen Grazax-hoidon yhteydessä on raportoitu yksittäisiä tapauksia eosinofiilista ruokatorven tulehdusta. Potilailla, joilla on vaikeita tai sitkeitä mahan ja ruokatorven oireita, kuten dysfagiaa tai dyspepsiaa, Grazax-hoidon keskeyttämistä on harkittava.

Samanaikainen rokottaminen

Samanaikaisesta rokottamisesta Grazax-hoidon yhteydessä ei ole kliinistä kokemusta. Rokotus voidaan antaa ilman Grazax-hoidon keskeyttämistä, kun lääketieteellinen arvio potilaan yleisestä terveydentilasta on tehty.

Ruoka-aineallergia

Grazax sisältää kalaperäistä gelatiinia. Olemassa olevat tiedot eivät osoita vaikeasti kala-allergisilla potilailla olevan lisääntyntä riskiä allergisiin reaktioihin. Asiasta on kuitenkin hyvä olla tietoinen aloitettaessa Grazax-hoitoa vaikeasti kala-allergisille potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä ei ole tehty.

Samanaikainen hoito oireenmukaisilla allergialääkkeillä (esim. antihistamiinit, kortikosteroidit ja/tai syöttösolustabilisaattorit) voi nostaa potilaan toleranssia siedätyshoidolle.

Samanaikaisen muilla allergeeneilla tehtävän siedätyshoidon mahdollisista riskeistä on saatavilla vain vähän tietoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Grazaxin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kliinistä kokemusta. Eläintutkimukset eivät osoita lisääntyntä riskiä sikiölle. Grazax-hoitoa ei tule aloittaa raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoitoa voidaan jatkaa, kun potilaan yleinen terveydentila (mukaan lukien keuhkojen toiminta) ja aikaisemmat reaktiot Grazaxille on arvioitu. Astmapotilaiden raskautta on suositeltavaa seurata tarkoin.

Imetys

Grazaxin käytöstä imettäville naisille ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Rintaruokintaa saaville lapsille ei ole odotettavissa mitään vaikutuksia.

Hedelmällisyys

Saatavana ei ole kliinisiä tutkimustietoja Grazaxin käytön vaikutuksista hedelmällisyyteen. Grazax-hoidolla ei ollut vaikutusta hiirten paritteluun tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Grazaxilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Grazaxia käyttävillä potilailla on odotettavissa hoidon alussa lieviä tai kohtalaisia paikallisia allergisia reaktioita, jotka yleensä rauhoittuvat itsestään 1–7 päivän kuluessa. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat suun kutina, nielun ärsytys ja suun turvotus. Niinä päivinä, kun reaktioita ilmenee, reaktio alkaa useimmiten viiden minuutin kuluessa Grazaxin annosta ja rauhoittuu minuuttien tai tuntien kuluttua. Vakavampia paikallisia tai systeemisiä allergisia reaktiota voi ilmetä (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset taulukoituina

Taulukko 1, jossa esitetään haittavaikutukset, perustuu spontaaniin raportointiin sekä lumekontrolloituihin, kliinisiin tutkimuksiin Grazaxin käytöstä aikuisille ja pediatriksille potilaille, joilla heinän siitepöly aiheuttaa kausiluonteisen rinokonjunktiviitin, sekä potilaille, joilla esiintyy samanaikaisesti lievä tai kohtalainen heinän siitepölyn aiheuttama astma.

Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA:n määrittelemien esiintyistiheyksien mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen</i>	Anafylaktinen reaktio, systeeminen allerginen reaktio
Hermosto	<i>Melko harvinainen</i>	Makuhäiriö, parestesia
Silmät	<i>Yleinen</i>	Silmien kutina, sidekalvotulehdus, silmien turvotus
	<i>Melko harvinainen</i>	Silmien verekkyyys, silmien ärsytys, lisääntynyt kyyneleritys
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Hyvin yleinen</i>	Korvien kutina
	<i>Melko harvinainen</i>	Epämiellyttävä tunne korvissa, korvakipu
	<i>Harvinainen</i>	Korvien turvotus
Sydän	<i>Melko harvinainen</i>	Sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen</i>	Nielun ärsytys
	<i>Yleinen</i>	Aivastelu, yskä, nielun kuivuminen, hengenahdistus, suunielun kipu, nielun turvotus, rinorrea, nielun ahtaus, nenän kutina
	<i>Melko harvinainen</i>	Nielun hypestesia, nielurisojen liikakasvu, kurkunpään turvotus, ääntöhäiriö, nielun punoitus
	<i>Harvinainen</i>	Keuhkoputkien supistuminen
Ruuansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen</i>	Suun kutina, suun turvotus
	<i>Yleinen</i>	Huulten turvotus, epämiellyttävä tunne suussa, suun parestesia, suutulehdus, nielemishäiriö, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon punoitus, suun haavautuminen, suukipu, huulten kutina

	Melko harvinainen	Suun kuivuminen, huulten rakkulat, huulitulehdus, nielimiskipu, sylkirauhasten suureneminen, syljen liikaeritys, kielen sairaus, kielitulehdus, mahatulehdus, gastroesofageaalinen reflukstitauti, epämiellyttävä tunne vatsassa, huulten haavautuminen, suun limakalvon rakkulamuodostus
	Harvinainen	Eosinofiilinen ruokatorven tulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Kutina, nokkosihottuma, ihottuma
	Melko harvinainen	Angioedeema, punoitus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys, epämiellyttävä tunne rintakehässä
	Melko harvinainen	Vierasainetuntemus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Mikäli potilas saa hoidosta huomattavia haittatapahtumia, pitää harkita allergialääkitystä.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu harvoissa tapauksissa vakavia anafylaktisia reaktioita, kuten anafylaktinen sokki. Sen vuoksi hoidon aloittaminen lääkärin valvonnassa on tärkeä varotoimenpide. Joissakin tapauksissa potilas on saanut vakavan anafylaktisen reaktion aloitusannosta seuraavien annosten yhteydessä. Ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Lääkärin on otettava välittömästi yhteys, jos ilmenee vaikeita systeemisiä reaktioita, angioedeemaa, nielimisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänenmuutoksia, epänormaalin matalaa verenpainetta tai tunnetta nielun turpoamisesta. Näissä tapauksissa hoito pitää keskeyttää pysyvästi tai kunnes lääkäri toisin neuvoo.

Pediatriset potilaat

Yleisesti ottaen haittatapahtumaprofiili oli Grazaxilla hoidetuilla pediatrisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Useimpien tapahtumien esiintymistiheys oli pediatrisilla potilailla samanlainen kuin aikuisilla. Pediatrisilla potilailla silmien ärsytystä, korvakipua, korvien turvotusta, nielun punoitusta ja suun limakalvon rakkulamuodostusta ilmenee useammin kuin taulukossa 1: silmien ärsytys, korvakipu, nielun punoitus ja suun limakalvon rakkulamuodostus olivat yleisiä ja korvien turvotus melko harvinaista. Nämä tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai kohtalaisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Faasi I tutkimuksissa heinänsiitepölylle allergiset aikuispotilaat käyttivät 1 000 000 SQ-T:hen nousevia annoksia. Lasten osalta ei ole saatavissa tutkimustuloksia, joissa altistus olisi ylittänyt suositellun vuorokausiannoksen 75 000 SQ-T.

Mikäli käytetään suositeltuja päiväannoksia suurempia annoksia, haittavaikutusten, mukaan lukien systeemisten allergisten reaktioiden tai vaikeiden paikallisten allergisten reaktioiden riski voi suurentua. Välitöntä lääkärin arviota tarvitaan, jos potilaalla ilmenee vaikeita reaktioita, kuten angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänenmuutoksia tai tunnetta nielun turpoamisesta. Nämä haittavaikutukset pitää hoitaa asiaankuuluvalla, oireenmukaisella lääkähoidolla.

Tällaisissa tapauksissa hoito pitää keskeyttää pysyvästi tai kunnes lääkäri toisin neuvoo.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: allergeeniutteet, heinän siitepöly, ATC-koodi: V01AA02

Vaikutusmekanismi

Grazax on allergian siedätyshoito. Allergian siedätyshoito allergeenituotteilla tarkoittaa toistettua allergeenin annostelua allergisille henkilöille tarkoituksena muuntaa immunologista vastetta allergeenille ja saada siten aikaan pysyvä oireiden lievittyminen, vähentynyt lääkityksen tarve ja elämänlaadun parantuminen seuraavien luonnollisten allergeenialtistusten yhteydessä.

Grazax on sairauden kulkua muuntava hoito potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä heinän siitepölyn aiheuttama nuha ja rinokonjunktiviitti. Sairauden kulun muuntuminen voidaan havaita aikuisilla ja lapsilla pysyvänä hoidon jälkeisenä vaikutuksena rinokonjunktiviittiin kaksi vuotta sen jälkeen, kun kolme vuotta kestänyt Grazax-hoito on päättynyt.

Grazaxin farmakodynaaminen vaikutuskohde on immuunijärjestelmä. Tavoite on saada potilaalle immuunivaste sitä allergeenia vastaan, jolla hoito tapahtuu. Siedätyshoidon kliinisen vaikutuksen tarkka vaikutusmekanismi ei ole täysin tunnettu, eikä dokumentoitu. Grazax-hoidon on osoitettu tuottavan systeemisen kilpailevan vasta-ainevasteen heinälle ja aiheuttavan spesifisen IgG₄-määrän suurenemisen kolmen vuoden hoidon aikana. Spesifisen IgG₄-määrän lisääntyminen oli havaittavissa vielä kaksi vuotta Grazax-hoidon lopettamisen jälkeen. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Kliininen teho ja turvallisuus aikuisilla

Kerran päivässä annetun Grazax-hoidon tehoa rinokonjunktiviittiin arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, monikansallisessa kaksoissokkotutkimuksessa (GT-08) 634 aikuisella potilaalla, joilla heinän siitepöly aiheutti rinokonjunktiviitin. Potilaista 72 %:lla oli todettu ihopistokokeissa positiivinen tulos vähintään yhtä muuta allergeenia kohtaan heinän siitepölyn lisäksi. Tehokkuus perustui rinokonjunktiviittioireiden ja lääkähoidon päivittäisiin keskiarvopisteisiin yhden heinäsiitepölykauden aikana. Hoito aloitettiin vähintään 16 viikkoa ennen odotettua ensimmäistä heinäsiitepölykauden alkua ja sitä jatkettiin läpi koko vuoden.

Kolmen vuoden päivittäinen Grazax-hoito aikuispotilailla johti taudin kulun muuttumiseen, joka on osoitettu tehon säilymisenä hoidon päättymisen jälkeen (teho osoitettu yhden ja kahden vuoden seurannan jälkeen). Tehon suuruusluokka vaihteli viiden peräkkäisen heinäsiitepölykauden aikana: huippu saavutettiin toisella kaudella ja tehon mahdollisesti asteittain laskeva trendi todettiin kolmannelta viidenteen kauteen (1 lisähoitokausi + 2 hoidotonta seurantakautta). Hoitoteho vaihteli heinäsiitepölyaltistuksen vaihtelun mukaan. Tällä hetkellä ei kuitenkaan voida todentaa, johtuuko hoitotehosta siitepölykausina 3–5 nähtävä mahdollinen vähitellen laskeva trendi pelkästään heinäsiitepölyaltistuksen vähenemisestä.

Grazaxin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu potilailla, joilla heinäsiitepölykauteina on merkittäviä allergisia oireita, joiden aiheuttaja on jokin muu allergeeni kuin heinäsiitepöly.

Tulokset aikuisten kolmen vuoden päivittäisen Grazax-hoidon (vuodet 1–3) ja kahden seurantavuoden (vuodet 4–5) jälkeen ovat taulukossa 2 ja taulukossa 3.

Taulukko 2. Ensisijaiset te hon pääte tapahtumat, vuodet 1–5 aikuisilla

	Hoito Vuosi 1	Hoito Vuosi 2	Hoito Vuosi 3	Seuranta Vuosi 4	Seuranta Vuosi 5
Analyysiin osallistuneiden tutkittavien määrä ^A					
Grazax	282	172	160	142	137
Plasebo	286	144	127	115	104
<i>Rinokonjunktiviittioireiden pisteet^B</i>					
Grazax: keskiarvo (mediaani)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Plasebo: keskiarvo (mediaani)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Keskiarvojen ero					
Absoluuttinen	1,29	1,36	1,04	0,95	0,84
[CI _{95%}]	[0,90; 1,68]	[0,86; 1,86]	[0,52; 1,56]	[0,40; 1,50]	[0,28; 1,41]
Suhteessa plaseboon (%)	31 %	36 %	29 %	26 %	25 %
[CI _{95%}]	[22 %; 41 %]	[23 %; 49 %]	[14 %; 43 %]	[11 %; 41 %]	[9 %; 37 %]
p-arvo ANOVA	< 0,0001	< 0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Mediaanien ero					
Absoluuttinen	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Suhteessa plaseboon (%)	32 %	44 %	37 %	31 %	31 %
<i>Rinokonjunktiviitti-lääkehoidon pisteet^C</i>					
Grazax: keskiarvo (mediaani)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Plasebo: keskiarvo (mediaani)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Keskiarvojen ero					
Absoluuttinen	1,03	1,45	1,22	0,93	0,62
[CI _{95%}]	[0,63; 1,44]	[0,75; 2,16]	[0,52; 1,92]	[0,14; 1,72]	[-0,15; 1,38]
Suhteessa plaseboon (%)	39 %	46 %	40 %	29 %	20 %
[CI _{95%}]	[24 %; 54 %]	[24 %; 68 %]	[17 %; 63 %]	[4 %; 53 %]	[-8 %; 40 %]
p-arvo ANOVA	< 0,0001	< 0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Mediaanien ero					
Absoluuttinen	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Suhteessa plaseboon (%)	55 %	73 %	60 %	52 %	21 %
<p>^A Tutkimuksen piti suunnitelman mukaan kestää yhden vuoden. 546 alkuperäisistä 634 tutkittavasta oli mukana ensimmäisen vuoden loppuun asti. Tutkimusta jatkettiin 2 hoitovuoden ja 2 seurantavuoden ajan. 351 tutkittavista halusi osallistua jatkotutkimukseen (74:lle ei tarjottu siihen mahdollisuutta tutkimuskeskusten sulkemisen vuoksi), ja he muodostivat edustavan otoksen alun perin 634 tutkittavan ryhmästä. Kaikki analyysissä mukana olevat henkilöt pitivät päiväkirjaa heinäsiitepölykauden ajan.</p> <p>^B Oirepisteet: Jokaisen tutkimukseen osallistuvan rinokonjunktiviittioireiden päivittäiset keskiarvopisteet heinäsiitepölykaudella. Rinokonjunktiviitin oireisiin kuuluivat vuotava nenä, nenän tukkoisuus, aivastelu, nenän kutina, hiekan tunne silmissä, punaiset/kutiavat silmät ja vettä valuvat silmät. Rinokonjunktiviitin oirepisteiden vaihteluväli oli 0–18. Korkein pistemäärä viittaa pitkittyneisiin, hyvin vaikeisiin oireisiin kaikissa mainituissa kategorioissa. Kaikista tutkimuksessa annetuista pisteistä 95 % oli 9 tai vähemmän.</p> <p>^C Lääkepisteet: Jokaisen tutkimukseen osallistuvan rinokonjunktiviittilääkehoidon päivittäiset keskiarvopisteet heinäsiitepölykaudelle. Lääkevalmisteet, joita oli mahdollista käyttää, olivat loratadiini (6 pistettä / tabletti), olopatadiini-silmätipat (1,5 pistettä / tippa) (ainoastaan vuosina 2–5),</p>					

budesonidi-nenäsumute (1 piste/sumutus) ja prednisoni 5 mg (1,6 pistettä / tabletti). Rinokonjunktiviitin lääkehoidon pisteiden vaihteluväli oli 0–36. Korkein pistemäärä viittaa kaikkien mainittujen lääkevalmisteiden pitkittyneeseen käyttötarpeeseen. Kaikista tutkimuksessa annetuista lääkepisteistä 95 % oli 11 tai vähemmän.

Taulukko 3. Toissijaiset tehon pääte tapahtumat, vuodet 1–5 aikuisilla

	Grazax Keskiarvo (Mediaani)	Plasebo Keskiarvo (Mediaani)	Absol. ero Keskiarvo [CI _{95%}]	Suhteell. ero* (%) [CI _{95%}]	p-arvo ANOVA
Hoitovuosi 1					
Tutkittavien määrä ^A	282	286			
Elämänlaatupisteet ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26 % [16 %; 36 %]	< 0,0001
Kokonaisarviointi ^C	82 %	55 %	27 % [20 %; 34 %]	49 % [36 %; 63 %]	< 0,0001
Hyvät päivät ^D	45 % (40 %)	33 % (22 %)	12 % [8 %; 17 %]	38 % [23 %; 53 %]	< 0,0001
Niiden potilaiden osuus (%), joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % ^D	40 %	24 %	16 % [8 %; 24 %]	66 % [34 %; 98 %]	< 0,0001
Hoitovuosi 2					
Tutkittavien määrä ^A	172	144			
Elämänlaatupisteet ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33 % [18 %; 49 %]	< 0,0001
Hyvät päivät ^D	49,6 % (47,5 %)	33,4 % (26,5 %)	16,2 % [9,4 %; 22,9 %]	48 % [28 %; 69 %]	< 0,0001
Niiden potilaiden osuus (%), joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % ^D	47,1 %	28,5 %	18,6 % [7,5; 29,7]	65 % [26 %; 104 %]	0,0008
Oireettomat ja lääkkeettömät päivät ^F	45,8 % (42,6 %)	31,7 % (24,1 %)	14,2 % [6,0 %; 20,5 %]	45 % [19 %; 65 %]	< 0,0001
Hoitovuosi 3					
Tutkittavien määrä ^A	160	127			
Elämänlaatupisteet ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07; 0,40]	23 % [7 %; 40 %]	0,0058
Hyvät päivät ^D	43,0 % (41,0 %)	30,4 % (22,0 %)	12,6 % [5,6 %; 19,7 %]	41 % [18 %; 65 %]	0,0004
Niiden potilaiden osuus (%), joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % ^{D,E}	43 %	24 %	19 % (odds ratio [□] 2,4 [1,4; 4,0])	79 %	0,0011 [#]
Oireettomat ja lääkkeettömät päivät ^F	34,1 % (26,6 %)	24,1 % (14,8 %)	10,0 % [3,3 %; 16,7 %]	41,7 % [14 %; 69 %]	0,0035
Seuranta, vuosi 4					
Tutkittavien määrä ^A	142	115			
Elämänlaatupisteet ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08; 0,41]	23 % [7 %; 38 %]	0,0041
Hyvät päivät ^D	50,0 % (51,9 %)	38,1 % (31,6 %)	11,9 % [4,4 %; 19,4 %]	31 % [12 %; 50 %]	0,0020
Niiden potilaiden osuus (%), joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % ^{D,E}	53,1 %	34,0 %	19,1 % (odds ratio [□] 2,2 [1,3; 3,7])	56 %	0,0031 [#]
Oireettomat ja lääkkeettömät päivät ^F	35,2 % (25,7 %)	27,6 % (17,2 %)	7,6 % [0,41 %; 14,8 %]	27 % [1 %; 54 %]	0,0384

Seuranta, vuosi 5					
Tutkittavien määrä ^A	137	104			
Elämänlaatupisteet ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19 % [-2 %; 38 %]	0,0587
Hyvät päivät ^D	49,7 % (51,1 %)	40,0 % (32,9 %)	9,74 % [1,5 %; 17,9 %]	24 % [3 %; 52 %]	0,0203
Niiden potilaiden osuus (%), joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % ^{D,E}	49,5 %	35,0 %	14,5 % (odds ratio ^C 1,8 [1,1; 3,1])	41 %	0,0280 [#]
Oireettomat ja lääkkeettömät päivät ^F	33,5 % (25,9 %)	28,0 % (18,2 %)	5,5 % [-2,4 %; 13,4 %]	20 % [-8 %; 57 %]	0,1737

*Suhteellinen ero = absoluuttinen ero/plasebo □ odds ratio erinomaiselle kontrollille; #p-arvo odds ratiolle.

^A Tutkimuksen piti suunnitelman mukaan kestää yhden vuoden. 546 alkuperäisistä 634 tutkittavasta oli mukana ensimmäisen vuoden loppuun asti. Tutkimusta jatkettiin 2 hoitovuoden ja 2 seurantavuoden ajan. 351 tutkittavista halusi osallistua jatkotutkimukseen (74:lle ei tarjottu siihen mahdollisuutta tutkimuskeskusten sulkemisen vuoksi), ja he muodostivat edustavan otoksen alun perin 634 tutkittavan ryhmästä. Kaikki analyysissä mukana olevat henkilöt pitivät päiväkirjaa heinänsiitepölykauden ajan.

^B Elämänlaatu arvioitiin kyselylomakkeella ”Elämänlaatu rinokonjunktiviitissa”. Lomake sisälsi 28 kohtaa seuraavilta alueilta: toiminnanrajoitukset, univaikeudet, nenäoireet, silmäoireet, ei-nenä/silmäoireet, käytännön ongelmat sekä emotionaaliset toiminnot. Mitä korkeammat pisteet, sitä huonompi elämisen laatu. ”Elämänlaatu rinokonjunktiviitissa” -kyselylomakkeen pisteiden vaihteluväli oli 0–6. Korkein pistemäärä viittaa pitkittyneeseen, hyvin merkittävään vaikutukseen kaikissa kysytyissä kohdissa. Kaikista tutkimuksessa annetuista pisteistä 95 % oli 4 tai vähemmän.

^C Kokonaisarviointi: Niiden osallistujien prosentuaalinen osuus, jotka havaitsivat hoitajakson aikana parannusta rinokonjunktiviittioireissa verrattuna muistikuviansa aikaisemmista kausista.

^D Hyvät päivät: Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin tutkimukseen osallistujat eivät käyttäneet helpottavaa lääkitystä ja osallistujien ”oireiden pisteet” eivät olleet suurempia kuin 2.

^E 3. hoitovuoden ja kahden seurantavuoden osalta on odds ration (ristitulosuhteen) perusteella analysoitu olleen enemmän kuin 50 % hyviä päiviä vastaavan heinänsiitepölykauden aikana.

^F Oireettomat ja lääkkeettömät päivät: Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin tutkimukseen osallistujat eivät käyttäneet helpottavaa lääkitystä ja olivat oireettomia.

Tilastollisesti merkitsevä vaikutus osoitettiin kaikkiin pisteetyttyihin rinokonjunktiviittioireisiin (vuotava nenä, nenän tukkoisuus, aivastelu, nenän kutina, hiekan tunne silmissä / punaiset silmät / kutiavat silmät ja vettä valuvat silmät).

Tutkimuksessa todettiin lyhyemmällä esihoidolla oireiden ja lääkehoidon pisteissä vähemmän pienennystä. Noin 2 kuukauden Grazax-hoito ennen heinänsiitepölykautta ja sen aikana aiheutti oireiden pisteissä 16 %:n vähennyksen (p = 0,071) ja lääkehoidon pisteissä 28 % vähennyksen (p = 0,047) (koko analyysin läpikäyneet).

Pediatriset potilaat

Grazaxin lyhytkestoista vaikutusta rinokonjunktiviittiin on tutkittu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (GT-12) 238 lapsella (5–16-vuotiaat), joilla on heinänsiitepölyn aiheuttama rinokonjunktiviitti ja astma, sekä lapsilla, joilla on heinänsiitepölyn aiheuttama rinokonjunktiviitti mutta ei astmaa. Potilaat saivat hoitoa ennen heinänsiitepölykauden alkua ja läpi koko kauden (taulukko 4).

Grazaxin pitkäkestoista vaikutusta on tutkittu satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kansainvälisessä kaksoissokkotutkimuksessa (GT-21) 812 lapsella (5–12-vuotiaat), joilla on todettu kliinisesti merkittävä heinänsiitepölyn aiheuttama allerginen rinokonjunktiviitti mutta ei astmaa.

Kolmen vuoden päivittäinen Grazax-hoito johti siihen, että hoidon jälkeinen vaikutus rinokonjunktiviitin oireisiin oli pysyvä. Vaikutus rinokonjunktiviitin oireisiin oli selvä, kun sitä arvioitiin koko 5 vuoden jakson aikana, 2 vuoden seurantajakson aikana hoidon päättymisen jälkeen ja tutkimuksen lopussa. Tiedot kliinisestä tehosta on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Grazaxin vaikutus rinokonjunktiviittiin lapsilla

	Grazax	Plasebo	Absol.ero [CI _{95%}]	Suhteell. ero* (%) [CI _{95%}]	p-arvo
GT-12					
Analyysiin osallistuneiden tutkittavien määrä	117	121			
Ensisijaiset päätetapahtumat					
Rinokonjunktiviittioireiden pisteet ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22 % [4 %; 38 %]	0,0215
Rinokonjunktiviittilääkehoidon pisteet ^B	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
Toissijaiset päätetapahtumat					
Rinokonjunktiviittioireiden pisteet ^A , siitepölykauden huippu	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27 % [9 %; 43 %]	0,0059
Rinokonjunktiviittilääkehoidon pisteet ^B , siitepölykauden huippu	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013
Hyvät päivät ^C	52 %	42 %	9 % [1 %; 17 %]	22 % [3 %; 45 %]	0,0225
GT-21					
Koko analyysin läpikäyneiden tutkittavien määrä	398	414			
Toissijainen päätetapahtuma: Vuosittaiset rinokonjunktiviitin oireet^D heinäsiitepölykaudella					
1. hoitovuosi	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24 %	< 0,001
2. hoitovuosi	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29 %	< 0,001
3. hoitovuosi	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30 %	< 0,001
Seuranta, 4. vuosi	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22 %	< 0,001
Seuranta, 5. vuosi	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23 %	0,002
Toissijainen päätetapahtuma: Päivittaiset rinokonjunktiviitin oireet^E heinäsiitepölykaudella					
Seuranta, 5. vuosi	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22 %	0,005
Toissijainen päätetapahtuma: Päivittäisen rinokonjunktiviittilääkityksen pisteet^F heinäsiitepölykaudella					
Seuranta, 5. vuosi	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27 %	< 0,001
* Suhteellinen ero = absoluuttinen ero /plasebo					
^A Oireipisteet: Jokaisen tutkimukseen osallistuneen rinokonjunktiviittioireiden päivittäiset keskiarvopisteet heinäsiitepölykaudella. Rinokonjunktiviitin oireet: vuotava nenä, nenän tukkoisuus, aivastelu, nenän kutina, hiekan tunne silmissä / punaiset silmät / kutiavat silmät ja vettä valuvat silmät. Parametrinen analyysi (neliöjuurimuunnosaineisto), takaisinmuunnoksen suhteellinen ero, vakioitu keskiarvo.					
^B Lääkepisteet: Jokaisen tutkimukseen osallistuneen rinokonjunktiviittilääkehoidon päivittäiset mediaanipisteet heinäsiitepölykaudelle. Käytetyt lääkevalmisteet olivat loratadiini-tabletit, levokabastiini-silmätipat, budesonidi-nenäsumute ja prednisoloni-tabletit. Ei-parametrinen analyysi, mediaanien suhteellinen ero.					
^C Hyvät päivät: Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin tutkimukseen osallistuneet eivät käyttäneet helpottavaa lääkitystä ja osallistujien ”oireiden pisteet” eivät olleet suurempia kuin 2. Parametrinen analyysi (muuntamaton aineisto), vakioitujen keskiarvojen suhteellinen ero.					
^D Oireet mitattuina vuosittaisella VAS-asteikolla: Pistemäärä visuaalisella analogisella asteikolla kuvaa ”millainen tutkittavan heinänuha on ollut edellisellä viikolla” 100 mm asteikolla oireettomasta vaikeisiin oireisiin, yhden kerran arvioituna. Parametrinen analyysi, vakioitujen keskiarvojen suhteellinen ero.					

^E Oireet mitattuina päivittäisellä VAS-asteikolla: Keskimääräinen päivittäinen pistemäärä visuaalisella analogisella asteikolla siitä, ”millainen tutkitavan heinänuha on ollut tänään?” 100 mm asteikolla oireettomasta vaikeisiin oireisiin 14 päivän jakson aikana. Parametrinen analyysi (neliöjuurimuunnosaineisto), takaisinmuunnettujen vakioitujen keskiarvojen suhteellinen ero.

^F Lääkityksen pisteet: Keskimääräinen päivittäinen lääkityksen pistemäärä 14 päivän jakson aikana. Parametrinen analyysi (neliöjuurimuunnosaineisto), takaisinmuunnettujen vakioitujen keskiarvojen suhteellinen ero.

5.2 Farmakokineetiikka

Pääosa Grazaxin allergeeneista on polypeptidejä ja proteiineja, joiden oletetaan hajoavan aminohapoiksi ja pieniksi polypeptideiksi maha-suolikanavan lumenissa ja kudoksissa. Grazaxin allergeenien ei oleteta imeytyvän merkittävässä määrin verisuonistoon, joten farmakokineettisiä tutkimuksia eläimillä tai kliinisiä tutkimuksia Grazaxin farmakokineettisestä profiilista tai metaboliasta ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset hiirillä tehdyt tutkimukset yleisestä toksisuudesta eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille. Toksisuustutkimuksissa, joissa koirat saivat Grazaxia päivittäin 52 viikon ajan, uroksiin liitettiin verisuonitulehdus/verisuonen ympärystulehdus, narttuihin ei. Ihmisillä ei oleteta olevan riskiä verisuonitulehduksen/verisuonen ympärystulehduksen kehittymiseen. Hiirillä tehdyssä yhdistetyssä hedelmällisyystutkimuksessa ja alkion ja sikiön kehitystutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen tai haitallisia vaikutuksia sikiöön. Pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa hiirten kehitys oli normaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liivate (kalaperäinen)
Mannitoli
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniset läpipainopakkaukset, joissa on irrotettava alumiinifoliotausta. Läpipainopakkaukset on pakattu ulkopakkaukseen. Yksi läpipainopakkaus sisältää 10 kylmäkuivattua tablettia kielen alle.

Pakkauskoot: 30 (3 x 10), 90 (9 x 10) ja 100 (10 x 10) kylmäkuivattua tablettia kielen alle.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22041

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2006/14.3.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GRAZAX 75 000 SQ-T frystorkad sublingual tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Grazax innehåller standardiserat allergenextrakt av gräspollen från timotej (*Phleum pratense*). En tablett innehåller 75 000 SQ-T*

* [Standardised Quality units Tablet (SQ-T)]

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Frystorkad sublingual tablett.

Vit till benvit rund frystorkad sublingual tablett med en prägling på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sjukdomsmodifierande behandling av gräspolleninducerad rinit och konjunktivit hos vuxna och barn från fem år med kliniskt relevanta symtom och diagnostiserade med ett positivt hudpricktest och/eller specifik IgE-test för gräspollen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för vuxna och barn från fem år, är en frystorkad sublingual tablett (75 000 SQ-T) dagligen.

Behandling med Grazax bör endast initieras av läkare med erfarenhet av behandling av allergiska sjukdomar och med möjlighet att behandla allergiska reaktioner.

Äldre population

Det finns ingen klinisk erfarenhet av immunterapi med Grazax hos äldre ≥ 65 år.

Pediatrisk population

Vid behandling av barn bör den behandlande läkaren ha erfarenhet av behandling av allergiska sjukdomar hos barn. Det finns ingen klinisk erfarenhet av immunterapi med Grazax hos barn under fem år.

Administreringsätt

För att patient och läkare skall kunna diskutera eventuella biverkningar och tänkbara åtgärder rekommenderas att första tabletten tas under medicinsk övervakning (20-30 minuter).

Klinisk effekt på gräspolleninducerad allergisk rinit och konjunktivit under gräspollensäsongen kan förväntas när behandlingen startar minst 4 månader innan gräspollensäsongen förväntas börja och sedan fortsätter under hela säsongen. Om behandlingen inleds 2-3 månader innan pollensäsongen kan

viss effekt också erhållas. Om ingen relevant symtomförbättring observeras under den första pollensäsongen finns det ingen indikation för att fortsätta behandlingen. För långtidseffekt och sjukdomsmodifierande effekt rekommenderas fortsatt daglig behandling i 3 på varandra följande år.

Grazax är en frystorkad sublingual tablett. Tabletten skall tas från blisterförpackningen med torra fingrar och läggas under tungan där den omedelbart löses upp.

Undvik att svälja under den första minuten efter intag av tabletten. Mat och dryck skall ej intas under minst 5 minuter.

Tabletten skall tas direkt efter att blisterförpackningen har öppnats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Malignitet eller systemiska sjukdomar som påverkar immunsystemet såsom exempelvis autoimmuna sjukdomar, immunkomplexsjukdomar eller immundefekter.

Inflammatoriska tillstånd i munhålan med svåra symtom, exempelvis oral lichen planus med munsår eller svår oral mykos.

Patienter med okontrollerad eller svår astma (vuxna: $FEV_1 < 70\%$ av förväntade värdet efter adekvat farmakologisk behandling, barn: $FEV_1 < 80\%$ av förväntade värdet efter adekvat farmakologisk behandling) skall ej behandlas med Grazax.

4.4 Varningar och försiktighet

Svåra systemiska allergiska reaktioner

Allvarliga anafylaktiska reaktioner har rapporterats i klinisk användning. Som en försiktighetsåtgärd är det viktigt att starta behandling under medicinsk övervakning. I enstaka fall har den allvarliga anafylaktiska reaktionen inträffat vid ett doseringstillfälle efter den första dosen.

Start av en systemisk reaktion kan inbegripa rodnad, intensiv klåda i handflator och fotsulor, och på andra delar av kroppen (som nässelutslag). Värmekänsla, allmänt obehag och oro/ångest kan också förekomma. Vid svåra systemiska reaktioner, angioödem, svårighet att svälja, andningssvårigheter, förändringar av rösten, hypotension eller trånghets känsla i halsen skall läkare genast kontaktas. I dessa fall skall behandlingen avbrytas permanent eller tills läkaren råder annorlunda. Om patienter med samtidig astma upplever symtom eller tecken på försämring av sin astmasjukdom skall behandlingen avbrytas och läkare omedelbart kontaktas för att bedöma om behandlingen bör fortsätta.

Det kan föreligga en ökad risk för svåra reaktioner med Grazax för patienter som tidigare haft en systemreaktion vid subkutan immunterapi med gräspollenallergen. Hos dessa patienter bör behandling med Grazax övervägas noga och åtgärder ska kunna vidtas för att behandla eventuella reaktioner.

Allvarliga anafylaktiska reaktioner kan behandlas med adrenalin. Överväg därför huruvida din patient kan komma att tolerera adrenalin (beakta faktorer som behandling med tricykliska antidepressiva, MAO-hämmare, COMT-hämmare och/eller betablockerare) om en sällsynt, allvarlig systemisk allergisk reaktion skulle uppstå.

Patienter med hjärtsjukdom kan ha en ökad risk vid svåra systemiska allergiska reaktioner. Klinisk erfarenhet av behandling med Grazax hos patienter med hjärtsjukdom är begränsad.

Lokala allergiska reaktioner

Vid behandling med Grazax utsätts patienten för det allergen som orsakar de allergiska symtomen. Därför kan primärt milda till måttliga lokala allergiska reaktioner förväntas under behandlingsperioden. Om patienten upplever betydande lokala biverkningar vid behandlingen bör medicineringsmedel med symtomlindrande läkemedel (t.ex. antihistaminer) övervägas.

Orala tillstånd

Efter oral kirurgi, inklusive tandutdragning eller då barn tappat en mjölktaand, bör behandling med Grazax avbrytas i 7 dagar för att tillåta läkning av munhålan.

Astma

Astma är en känd riskfaktor för svåra systemiska allergiska reaktioner.

Inga studier med Grazax har gjorts hos patienter med svår och okontrollerad astma.

Patienter med astma måste få instruktioner om att söka vård omedelbart om deras astma plötsligt försämras.

Hos patienter med astma som har en pågående akut luftvägsinfektion bör behandlingen med Grazax initieras först efter att infektionen har läkt ut.

Eosinofil esofagit

I klinisk användning har isolerade fall av eosinofil esofagit rapporterats i samband med behandling med Grazax. Hos patienter med svåra eller kvarstående gastroesofageala symtom såsom dysfagi eller dyspepsi, bör man överväga att avbryta behandlingen med Grazax.

Samtidig vaccinering

Klinisk erfarenhet av behandling med Grazax vid samtidig vaccinering saknas. Vaccination kan, efter medicinsk utvärdering av patientens allmäntillstånd, ges utan att avbryta behandlingen med Grazax.

Födoämnesallergi

Grazax innehåller gelatin från fisk. Tillgängliga data visar ej på en ökad risk för allergiska reaktioner hos patienter med svår fiskallergi. Man bör dock vara medveten om situationen innan immunterapi inleds hos dessa patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier på människa har utförts.

Samtidig behandling med symtomlindrande antiallergiska läkemedel (t.ex. antihistaminer, kortikosteroider och/eller mastcellstabilisatorer) kan öka patientens toleranströskel vid immunterapi.

Det finns begränsade data angående säkerhet vid samtidig immunterapi med andra allergener vid behandling med Grazax.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor saknas. Djurexperimentella data talar ej för ökad risk för fosterskada. Behandling med Grazax bör inte inledas under graviditet. Om patienten blir gravid under pågående behandling kan behandlingen fortsätta efter noggrann bedömning av patientens allmäntillstånd (inklusive lungfunktion) och reaktioner på tidigare administration av Grazax. Patienter med samtidig astma bör kontrolleras noggrant under graviditeten.

Amning

Inga kliniska data finns tillgängliga för användning av Grazax under amning. Inga effekter på det ammade barnet kan förväntas.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data beträffande fertilitet vid användning av Grazax. Det fanns ingen påverkan på fortplantning eller fertilitet hos möss vid behandling med Grazax (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Grazax har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Patienter som tar Grazax bör i första hand förvänta sig att milda till måttliga lokala allergiska reaktioner kan inträffa tidigt under behandlingen och som ofta avtar spontant inom 1 till 7 dagar. De vanligaste rapporterade biverkningarna är oral klåda, halsirritation och ödem i munnen. I de flesta fall kan reaktionen förväntas starta inom 5 minuter efter intag av Grazax, på varje dag den förekommer, och sedan avta inom minuter till timmar. Svårare lokala eller systemiska allergiska reaktioner kan förekomma (se avsnitt 4.4).

Tabellerad sammanställning av biverkningar

Tabell 1 med biverkningar, baseras på data från placebokontrollerade kliniska studier innefattande vuxna och barn med gräspolleninducerad allergisk rinokonjunktivit i behandling med Grazax. Studierna omfattar också patienter med samtidig mild till måttlig gräspolleninducerad astma samt spontanrapporterade uppgifter.

Biverkningarna är indelade enligt MedDRA-konventionen om frekvens i mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga</i>	Anafylaktisk reaktion, systemisk allergisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga</i>	Dysgeusi, parestesi
Ögon	<i>Vanliga</i>	Ögonklåda, konjunktivit, ögonsvullnad
	<i>Mindre vanliga</i>	Okulär hyperemi, ögonirritation, ökat tårflöde
Öron och balansorgan	<i>Mycket vanliga</i>	Öronklåda
	<i>Mindre vanliga</i>	Obehag i örat, smärta i örat
	<i>Sällsynta</i>	Svullna öron
Hjärtat	<i>Mindre vanliga</i>	Palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket vanliga</i>	Halsirritation
	<i>Vanliga</i>	Nysningar, hosta, torrhet i halsen, dyspné, orofaryngal smärta, faryngalt ödem, rinorré, trånghet i halsen, klåda i näsan
	<i>Mindre vanliga</i>	Faryngal hypoestesi, tonsillhypertrofi, laryngalt ödem, dysfoni, faryngalt erytem
	<i>Sällsynta</i>	Bronkospasm
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga</i>	Oral klåda, ödem i munnen
	<i>Vanliga</i>	Svullna läppar, oralt obehag, oral parestesi, stomatit, dysfagi, magsmärta, diarré, dyspepsi, illamående, kräkningar, erytem i munslemhinnan, sår i munnen, oral smärta, läppklåda
	<i>Mindre vanliga</i>	Muntorrhet, blåsor på läpparna, keilit, odynofagi, förstörade salivkörtlar, hypersalivation, tungpåverkan, glossit, gastrit, gastroesofagal refluxsjukdom, obehag från magen, sår på läpparna, blåsor i munslemhinnan

	Sällsynta	Eosinofil esofagit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Klåda, urtikaria, utslag
	Mindre vanliga	Angioödem, erytem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, obehag från bröstet
	Mindre vanliga	Känsla av främmande kropp

Beskrivning av utvalda biverkningar

Om patienten upplever betydande biverkningar vid behandling bör medicineringsmedel beaktas.

Allvarliga anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock har rapporterats i klinisk användning. Som en försiktighetsåtgärd är det därför viktigt att starta behandling under medicinsk övervakning. I vissa fall har den allvarliga anafylaktiska reaktionen inträffat vid ett doseringstillfälle efter den första dosen, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Vid svåra systemiska reaktioner, angioödem, svårigheter att svälja, andningssvårigheter, förändringar av rösten, hypotension eller trånghets känsla i halsen skall läkare omedelbart kontaktas. I dessa fall skall behandlingen avbrytas permanent eller tills läkaren råder annorlunda.

Pediatrik population

Biverkningsprofilen hos pediatrika patienter behandlade med Grazax liknar den som ses hos vuxna. De flesta biverkningar uppstod med liknande frekvens hos pediatrika patienter och hos vuxna. I den pediatrika populationen ses ögonirritation, smärta i örat, svullna öron, faryngalt erytem och blåsor i munslimhinnan vid en högre frekvens än i tabell 1: ögonirritation, smärta i örat, faryngalt erytem och blåsor i munslimhinnan var vanliga och svullna öron var mindre vanligt. Dessa händelser var primärt av mild till måttlig svårighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I fas I studier har maximal dos på 1 000 000 SQ-T givits till vuxna patienter med allergi mot gräspollen. Inga data på barn med högre dos än den rekommenderade dagliga dosen, 75 000 SQ-T, finns.

Om doser högre än den rekommenderade dagliga dosen intas, kan risken för biverkningar öka, inklusive risken för systemiska allergiska reaktioner eller svåra lokala allergiska reaktioner. Vid svåra reaktioner såsom angioödem, svårigheter att svälja, andningssvårigheter, förändring av rösten eller trånghets känsla i halsen skall en omedelbar medicinsk utvärdering göras. Dessa reaktioner bör behandlas med symtomlindrande läkemedel.

I dessa fall skall behandlingen avbrytas permanent eller tills läkaren råder annorlunda.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allergenextrakt, gräspollen

ATC-kod: V01AA02

Verkningsmekanism

Grazax är allergen immunterapi. Immunterapi med allergenprodukter innebär upprepad administrering av allergener till allergiska individer. Syftet är att modifiera det immunologiska svaret på allergenet, vilket ger bestående symtomlindring, minskat behov av medicinering och förbättrad livskvalitet vid senare exponering för naturliga allergen.

Grazax är en sjukdomsmodifierande behandling av gräspolleninducerad rinit och konjunktivit för patienter med kliniskt relevanta symtom. Sjukdomsmodifiering hos vuxna och barn visas genom bibehållen effekt på rinokonjunktivit vilket observerats 2 år efter avslutad 3-årsbehandling med Grazax.

Immunsystemet är målorgan för den farmakologiska effekten. Avsikten med behandlingen är att framkalla en immunrespons mot det allergen som patienten behandlas med. Den kompletta och exakta verkningsmekanismen, med avseende på den kliniska effekten av allergenspecifik immunterapi, är ej fullt klarlagd och dokumenterad. Det har visats att behandling med Grazax framkallar ett systemiskt kompetitivt antikroppssvar mot gräs och en ökning av specifikt IgG₄ under 3 års behandling. 2 år efter avslutad behandling med Grazax kvarstod ökningen av specifikt IgG₄. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet hos vuxna

Effekten av behandling med Grazax 75 000 SQ-T (1x1) på rinokonjunktivit bedömdes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multinationell studie (GT-08) innefattande 634 vuxna patienter med gräspolleninducerad rinokonjunktivit. 72 % av patienterna uppvisade positivt pricktest mot ett eller flera allergen förutom gräspollen. Effekten baserades på en skala där patienterna fick bedöma de dagliga rinokonjunktivitiska symtomen samt den dagliga medicineringen under en gräspollenssäsong. Behandlingen inleddes senast 16 veckor innan den första gräspollenssäsongen förväntades börja och pågick året om.

Daglig behandling med Grazax hos vuxna i 3 år resulterade i sjukdomsmodifiering visad genom bibehållen effekt efter avslutad behandling (effekt visad efter 1 och 2 års uppföljning). Effektens storlek varierade över de 5 säsongerna med en topp under säsong 2 och en möjlig trend till en gradvis minskning från säsong 3 till säsong 5 (1 ytterligare behandlingssäsong + 2 behandlingsfria uppföljningssäsonger). Variationen i behandlingseffekt följde variationen i gräspollenexponering. I nuläget kan det emellertid inte fastställas om minskningen i gräspollenexponering är den enda förklaringen till den möjliga trend till en gradvis minskning i behandlingseffekt som ses i säsong 3-5.

Effekt och säkerhet av Grazax har ej fastställts hos patienter med signifikanta allergiska symtom framkallade av andra allergen än gräspollen.

Resultat efter 3 års daglig behandling med Grazax (år 1-3) och 2 års uppföljning (år 4-5) hos vuxna finns beskriva i tabell 2 och tabell 3.

Tabell 2. Primära endpoints (effekt) år 1-5 hos vuxna

	Behandling År 1	Behandling År 2	Behandling År 3	Uppföljning År 4	Uppföljning År 5
Antal patienter (full analysis set) ^A					
Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104

Rinokonjunktivit symtompoäng^B					
Grazax: medel (median)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo: medel (median)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Skillnad i medel					
Absolut	1,29	1,36	1,04	0,95	0,84
[CI _{95%}]	[0,90; 1,68]	[0,86; 1,86]	[0,52; 1,56]	[0,40; 1,50]	[0,28; 1,41]
Relativ mot placebo (%)	31%	36%	29%	26%	25%
[CI _{95%}]	[22%; 41%]	[23%; 49%]	[14%; 43%]	[11%; 41%]	[9%; 37%]
p-värde ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Skillnad i median					
Absolut	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Relativ mot placebo (%)	32%	44%	37%	31%	31%
Rinokonjunktivit medicineringspoäng^C					
Grazax: medel (median)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo: medel (median)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Skillnad i medel					
Absolut	1,03	1,45	1,22	0,93	0,62
[CI _{95%}]	[0,63; 1,44]	[0,75; 2,16]	[0,52; 1,92]	[0,14; 1,72]	[-0,15; 1,38]
Relativ mot placebo (%)	39%	46%	40%	29%	20%
[CI _{95%}]	[24%; 54%]	[24%; 68%]	[17%; 63%]	[4%; 53%]	[-8%; 40%]
p-värde ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Skillnad i median					
Absolut	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Relativ mot placebo (%)	55%	73%	60%	52%	21%

^A Studien var initialt planerad att löpa över 1 år. 546 av de ursprungliga 634 patienterna fullföljde det första året. Studien förlängdes med 2 års behandling och 2 års uppföljning. Utav dem som erbjöds att medverka i den förlängda studien valde 351 patienter att delta (74 patienter erbjöds inte att fortsätta då vissa studiecenter stängts ned) och dessa ansågs utgöra en representativ subgrupp av de ursprungliga 634 patienterna. Alla patienter i studien bidrog med dagboksdata under gräspollenssäsongerna.

^B Symtompoäng: genomsnittligt daglig rinokonjunktivitsymtom för varje försöksperson under gräspollenssäsongen. Rinokonjunktivitsymtom innefattade rinnande näsa, nästäppa, nysningar, kliande näsa, grusiga/röda/kliande ögon och rinnande ögon. Rinokonjunktivit symtompoängskala var 0-18. Det övre värdet tyder på mycket svåra ihållande symtom, alla enskilda symtom ovan inkluderade. I studien var 95 % av alla registreringar 9 eller lägre.

^C Medicineringspoäng: genomsnittligt daglig rinokonjunktivit medicineringspoäng för varje försöksperson under gräspollenssäsongen. Läkemedel som kunde användas var loratadin (6 poäng per tablett), olapatadin ögondroppar (1,5 poäng per droppe) (år 2-5) budesonid nässpray (1 poäng per puff) och prednison 5 mg (1,6 poäng per tablett). Rinokonjunktivit medicineringspoängskala var 0-36. Det övre värdet tyder på ett långvarigt behov av höga doser av alla ovan nämnda läkemedel. I studien var 95 % av alla registreringar 11 eller lägre.

Tabell 3. Sekundära endpoints (effekt) år 1-5 hos vuxna

	Grazax Medel (Median)	Placebo Medel (Median)	Absolut skillnad Medel CI _{95%}	Relativ Skillnad* (%) CI _{95%}	p-värde ANOVA
Behandling År 1					
Antal patienter ^A	282	286			
Livskvalitetpoäng ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26% [16%; 36%]	<0,0001
Global utvärdering ^C	82%	55%	27% [20%; 34%]	49% [36%; 63%]	<0,0001
“Må-bra-dagar” ^D	45% (40%)	33% (22%)	12% [8%; 17%]	38% [23%; 53%]	<0,0001

Procentandel patienter med mer än 50% ”må-bra-dagar” ^D	40%	24%	16% [8%; 24%]	66% [34%; 98%]	<0,0001
Behandling År 2					
Antal patienter ^A	172	144			
Livskvalitetpoäng ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33% [18%; 49%]	<0,0001
”Må-bra-dagar” ^D	49,6% (47,5%)	33,4% (26,5%)	16,2% [9,4%; 22,9%]	48% [28%; 69%]	<0,0001
Procentandel patienter med mer än 50 % ”må-bra-dagar” ^D	47,1%	28,5%	18,6% [7,5; 29,7]	65% [26%; 104%]	0,0008
Symtom- och medicineringsfria dagar ^F	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0%; 20,5%]	45% [19%; 65%]	<0,0001
Behandling År 3					
Antal patienter ^A	160	127			
Livskvalitetpoäng ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07;0,40]	23% [7%; 40%]	0,0058
”Må-bra-dagar” ^D	43,0% (41,0%)	30,4% (22,0%)	12,6% [5,6%;19,7 %]	41% [18 %;65%]	0,0004
Procentandel patienter med mer än 50 % ”må-bra-dagar” ^{DE}	43%	24%	19% (odds ratio [□] 2,4 [1,4; 4,0])	79%	0,0011 [#]
Symtom- och medicineringsfria dagar ^F	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3%;16,7%]	41,7% [14%;69%]	0,0035
Uppföljning År 4					
Antal patienter ^A	142	115			
Livskvalitetpoäng ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08;0,41]	23% [7%; 38%]	0,0041
”Må-bra-dagar” ^D	50,0% (51,9%)	38,1% (31,6%)	11,9% [4,4%;19,4%]	31% [12%;50%]	0,0020
Procentandel patienter med mer än 50 % ”må-bra-dagar” ^{DE}	53,1%	34,0%	19,1% (odds ratio [□] 2,2 [1,3; 3,7])	56%	0,0031 [#]
Symtom- och medicineringsfria dagar ^F	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41%;14,8%]	27% [1%;54%]	0,0384
Uppföljning År 5					
Antal patienter ^A	137	104			
Livskvalitetpoäng ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19% [-2%; 38%]	0,0587
”Må-bra-dagar” ^D	49,7% (51,1%)	40,0% (32,9%)	9,74% [1,5%; 17,9%]	24% [3%; 52%]	0,0203
Procentandel patienter med mer än 50 % ”må-bra-dagar” ^{DE}	49,5%	35,0%	14,5% (odds ratio [□] 1,8 [1,1; 3,1])	41%	0,0280 [#]
Symtom- och medicineringsfria dagar ^F	33,5% (25,9%)	28,0% (18,2%)	5,5% [-2,4%; 13,4%]	20% [-8%; 57%]	0,1737
* Relativ Skillnad = Absolut skillnad /Placebo; □ odds ratio för att ha ”utmärkt kontroll”; # p-värde för odds ratio. ^A Studien var initialt planerad att löpa över 1 år. 546 av de ursprungliga 634 patienterna fullföljde det första året. Studien förlängdes med 2 års behandling och 2 års uppföljning. Utav dem som erbjöds att medverka i den förlängda studien valde 351 patienter att delta (74 patienter erbjöds inte att fortsätta då vissa studiecenter stängts ned) och dessa ansågs utgöra en representativ subgrupp av de ursprungliga 634 patienterna. Alla patienter i studien bidrog med dagboksdata under gräspollenssäsongerna. ^B Livskvaliteten bestämdes genom Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, där 28 frågor om aktiviteter,					

sömnproblem, symtom från näsa, symtom från ögon, andra symtom, praktiska problem och känslomässiga problem skattades. En högre poäng visar på sämre livskvalitet. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaireskala var 0-6. Det högre värdet tyder på en långvarig påverkan på alla ovan nämnda parametrar. I studien var 95 % av alla registreringar 4 eller lägre.

^C Global utvärdering: Procentuell andel försökspersoner som upplevde en förbättring av rinokonjunktivitsymtomen under säsongen då de behandlades jämfört med föregående säsong.

^D "Må-bra-dagar": Procentuell andel dagar då försökspersonerna ej medicinerade med symtomlindrande läkemedel och hade en symtompoäng som ej översteg 2.

^E mer än 50 % "må-bra-dagar" under pollensäsongen år 3 och de två uppföljningsåren, analyserat via medelvärdet för oddskvoten.

^F Symtom- och medicineringsfria dagar: Procentuell andel dagar då försökspersonerna inte använde någon symtomlindrande medicinerings och inte hade några symtom.

Signifikant effekt kunde visas för var och en av de enskilda symtomen på rinokonjunktivit (rinnande näsa, nästäppa, nysningar, kliande näsa, grusiga/röda/kliande ögon och rinnande ögon).

I en studie med kortare förbehandlingstid syntes en lägre minskning av symtom- och medicineringspoäng. Behandling med Grazax som påbörjades 2 månader innan gräspollensäsongen och som pågick under hela säsongen resulterade i en minskning av symtompoängen med 16 % (p=0,071) och en minskning av medicineringspoängen med 28 % (p=0,047) (full analysis set).

Pediatrik population

Den kortsiktiga effekten av Grazax på rinokonjunktivit har undersökts i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GT-12) innefattande 238 barn (5-16 år) med gräspolleninducerad rinokonjunktivit med eller utan astma. Behandlingen startade före gräspollensäsongen och pågick under hela säsongen (tabell 4).

Långtidseffekten av Grazax har undersökts i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multinationell studie (GT-21) innefattande 812 barn (5-12 år) med en kliniskt relevant anamnes på gräspolleninducerad allergisk rinokonjunktivit och ingen anamnes på astma.

Daglig behandling med Grazax under 3 år resulterade i en bibehållen effekt på rinokonjunktivitsymtom efter avslutad behandling. Effekten på rinokonjunktivitsymtom var tydlig genom hela den 5-åriga studieperioden, under den 2-åriga uppföljningsperioden efter avslutad behandling och vid studiens slut. Kliniska effektdata visas i tabell 4.

Tabell 4. Effekt av Grazax på rinokonjunktivit hos barn

	Grazax	Placebo	Absolut skillnad CI _{95%}	Relativ skillnad* (%) CI _{95%}	p-värde
GT-12					
Antal patienter i analysen	117	121			
Primära endpoints					
Rinokonjunktivit symtompoäng ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%; 38%]	0,0215
Rinokonjunktivit medicineringspoäng ^B	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
Sekundära key endpoints					
Rinokonjunktivit symtompoäng ^A , gräspollenhögsäsong	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%; 43%]	0,0059
Rinokonjunktivit medicineringspoäng ^B , gräspollenhögsäsong	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
"Må-bra-dagar" ^C	52%	42%	9% [1%; 17%]	22% [3%; 45%]	0,0225

GT-21					
Antal patienter i analysen (full analysis set)	398	414			
Sekundär endpoint: Årliga rinokonjunktivitsymtom^D under gräspollenssäsong					
Behandling år 1	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24%	<0,001
Behandling år 2	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29%	<0,001
Behandling år 3	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30%	<0,001
Uppföljning år 4	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22%	<0,001
Uppföljning år 5	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23%	0,002
Sekundär endpoint: Dagliga rinokonjunktivitsymtom^E under gräspollenssäsong					
Uppföljning år 5	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22%	0,005
Sekundär endpoint: Daglig rinokonjunktivitet medicineringspoäng^F under gräspollenssäsong					
Uppföljning år 5	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27%	<0,001
<p>* Relativ skillnad = Absolut skillnad/Placebo</p> <p>^A Symtompoäng: genomsnittlig daglig rinokonjunktivitet symtompoäng för varje försöksperson under gräspollenssäsongen. Symtom på rinokonjunktivitet inkluderade rinnande näsa, nästäppa, nysningar, kliande näsa, grusiga/röda/kliande ögon och rinnande ögon. Parametrisk analys, (kvadratrotstransformerade data), relativ skillnad mellan återtransformerade, justerade medelvärden.</p> <p>^B Medicineringspoäng: medianvärde för daglig rinokonjunktivitet medicineringspoäng för varje försöksperson under gräspollenssäsongen. Läkemedel som användes var loratadintabletter, levokabastin ögondroppar, budesonid nässpray och prednisolontabletter. Icke-parametrisk analys, relativ skillnad median.</p> <p>^C "Må-bra-dagar": Procentuell andel dagar då försökspersonerna ej medicinerade med symtomlindrande läkemedel och hade en systempoäng som ej översteg 2. Parametrisk analys (icke-transformerade data), relativ skillnad mellan justerade medelvärden.</p> <p>^D Symtom uppmätta med årlig VAS-poäng: Visuellt analog skala beskrivande "hur patientens hörsnuva har varit under den senaste veckan", på en 100 mm skala från inga symtom till svåra symtom, bedömda en gång. Parametrisk analys, relativ skillnad, justerade medelvärden.</p> <p>^E Symtom uppmätta med daglig VAS-poäng: Medelvärde av poäng på visuellt analog skala beskrivande "hur patientens hörsnuva har varit idag", på en 100 mm skala från inga symtom till svåra symtom, under en 14-dagarsperiod. Parametrisk analys (kvadratrotstransformerade data), relativ skillnad mellan återtransformerade, justerade medelvärden.</p> <p>^F Medicineringspoäng: Medelvärde av dagliga rinokonjunktivitet medicineringspoäng under en 14-dagarsperiod. Parametrisk analys (kvadratrotstransformerade data), relativ skillnad mellan återtransformerade, justerade medelvärden.</p>					

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Övervägande delen av allergenerna i Grazax är polypeptider och proteiner. Dessa bryts ner till aminosyror och små polypeptider i tarmens slemhinna och i vävnader. Allergenerna i Grazax förväntas ej bli upptagna i kärlsystemet i någon signifikant mängd. Därför har inga farmakokinetiska studier i djur eller kliniska studier som undersöker den farmakokinetiska profilen och metabolismen hos Grazax gjorts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet på mus visade inte på några särskilda risker för människa. I toxikologiska studier i hund sågs vaskulit/perivaskulit hos hanhund men ej hos honhund efter daglig behandling under 52 veckor. Det förväntas ej föreligga risk för vaskulit/perivaskulit hos människa. I en kombinationsstudie av fertilitet och embryo-fosterutveckling på mus var parningsförmåga och fertilitet opåverkade, och inga fostereffekter konstaterades. I en studie av pre-/postnatal utveckling på mus konstaterades normal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin (från fisk)

Mannitol

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av aluminium med avdragbar aluminiumfolie, i en ytterkartong. Varje blisterförpackning innehåller 10 frystorkade sublinguala tableter.

Förpackningsstorlekar: 30 (3x10), 90 (9x10) och 100 (10x10) frystorkade sublinguala tableter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ALK-Abelló A/S

Bøge Allé 6-8

2970 Hørsholm

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22041

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.11.2006/14.3.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.4.2022