

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GRAZAX, 75 000 SQ-T, liofilizat doustny.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T* na liofilizat doustny.

* [Standardised Quality units Tablet (SQ-T) – standaryzowana jednostka jakości tabletki]

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat doustny.

Biały do białawego okrągły liofilizat doustny, oznaczony z jednej strony wytłoczonym obrazkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych), z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dla osób dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych) to jeden liofilizat doustny (75 000 SQ-T) na dobę.

Leczenie produktem leczniczym Grazax powinno być rozpoczynane tylko przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych oraz mających możliwości leczenia reakcji alergicznych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących immunoterapii z zastosowaniem produktu Grazax u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starszych).

Dzieci

Aby rozpocząć leczenie u dzieci, lekarz powinien mieć doświadczenie w leczeniu chorób alergicznych u dzieci. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących immunoterapii z zastosowaniem produktu Grazax u dzieci (w wieku poniżej 5 lat).

Sposób podawania

W celu umożliwienia pacjentowi i lekarzowi omówienia ewentualnych działań niepożądanych i postępowania z tym związanego, zaleca się, aby pierwszy liofilizat doustny był zażyty pod nadzorem lekarza (20–30 minut).

W sezonie pylenia należy spodziewać się poprawy klinicznej alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w przypadku, gdy leczenie zostanie rozpoczęte co najmniej na 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i kontynuowane w trakcie sezonu pylenia. Jeśli leczenie zostanie rozpoczęte 2-3 miesiące przed sezonem pylenia, skuteczność produktu leczniczego może być jedynie częściowa. Jeżeli nie zaobserwowano istotnej poprawy w ciągu pierwszego sezonu pylenia, nie ma wskazań do kontynuowania leczenia. W celu uzyskania długotrwałej skuteczności i działania modyfikującego przebieg choroby, zaleca się kontynuowanie leczenia codziennie, przez 3 kolejne lata.

Produkt leczniczy Grazax ma postać liofilizatu doustnego. Liofilizat doustny należy wyjąć z blistra suchymi palcami i włożyć pod język, gdzie ulegnie rozpuszczeniu.

Należy unikać połykania przez około 1 minutę. Przez następne 5 minut nie należy spożywać żadnych pokarmów ani napojów.

Liofilizat doustny należy przyjąć niezwłocznie po otwarciu blistra.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych (pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1).

Choroby nowotworowe lub choroby układu immunologicznego, np. choroby autoimmunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych lub choroby przebiegające z niedoborem odporności.

Stany zapalne jamy ustnej o ciężkim przebiegu, takie jak liszaj płaski z owrzodzeniem lub ciężka grzybica.

Pacjenci z niekontrolowaną lub ciężką astmą (u dorosłych: $FEV_1 < 70\%$ przewidywanej wartości po odpowiednim leczeniu farmakologicznym, u dzieci: $FEV_1 < 80\%$ przewidywanej wartości po odpowiednim leczeniu farmakologicznym) nie powinni być leczeni produktem Grazax.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano przypadki ciężkich reakcji anafilaktycznych, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarza. W niektórych przypadkach ciężkie reakcje anafilaktyczne wystąpiły po podaniu kolejnych dawek.

Początkowe objawy ogólnoustrojowe mogą obejmować uderzenia gorąca, intensywny świąd dłoni rąk i podeszew stóp, jak również innych części ciała (podobnie jak w przypadku pokrzywki). Może także wystąpić uczucie gorąca, ogólny niepokój oraz pobudzenie lub lęk. W przypadku ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, obrzęku naczynioruchowego, problemów z połykaniem lub oddychaniem, zmiany głosu, podciśnienia lub uczucia pełności w gardle, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. W takich przypadkach leczenie powinno być całkowicie przerwane lub przerwane do czasu, aż lekarz zdecyduje o jego kontynuacji. W przypadku pacjentów z jednoczesnymi objawami astmy oraz objawami sugerującymi zaostrzenie się astmy, leczenie powinno być przerwane. Należy też natychmiast skonsultować się z lekarzem w celu oceny możliwości dalszego leczenia.

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono reakcję ogólnoustrojową na podskórną immunoterapię pyłkami traw, ryzyko ciężkiej reakcji po zażyciu Grazax może być większe. Należy uważnie rozważyć wskazania do stosowania produktu leczniczego Grazax i zapewnić odpowiednie środki umożliwiające leczenie reakcji.

Ciężkie reakcje anafilaktyczne mogą wymagać podania adrenaliny. Należy rozważyć, czy pacjent będzie tolerował podanie adrenaliny w rzadkich przypadkach wystąpienia ciężkich ogólnoustrojowych

reakcji alergicznych (np. pacjenci leczeni trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, inhibitorami monoaminooksydazy (MAOIs), inhibitorami katecholo-O-metylotransferazy (COMT) lub/i beta-blokerami).

U pacjentów z chorobami serca może występować zwiększone ryzyko ciężkich ogólnoustrojowych reakcji alergicznych.

Doświadczenia kliniczne dotyczące leczenia produktem Grazax pacjentów z chorobami serca są ograniczone.

Miejscowe reakcje alergiczne

Podczas leczenia produktem leczniczym Grazax pacjent jest narażony na działanie alergenu, który powoduje objawy alergii. Dlatego też w okresie leczenia można spodziewać się łagodnych lub umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych. Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią wyraźne miejscowe objawy niepożądane, należy rozważyć podanie leków przeciwalergicznych (np. przeciwhistaminowych).

Stany dotyczące jamy ustnej

W przypadku zabiegów chirurgicznych w jamie ustnej, w tym także ekstrakcji zęba lub wypadnięcia zęba mlecznego u dzieci, leczenie produktem leczniczym Grazax należy przerwać na okres 7 dni, by umożliwić tkankom jamy ustnej zagojenie się.

Astma

Astma jest znanym czynnikiem ryzyka powstawania ciężkich ogólnoustrojowych reakcji alergicznych. Nie przeprowadzono badań z produktem leczniczym Grazax u pacjentów z ciężką i (lub) niekontrolowaną astmą.

Należy poinformować pacjentów z astmą, że powinni natychmiast zwrócić się o pomoc do lekarza, jeśli wystąpi nagłe pogorszenie astmy.

U pacjentów z astmą, u których występuje ostre zakażenie dróg oddechowych, rozpoczęcie leczenia produktem Grazax należy odłożyć do czasu ustąpienia zakażenia.

Eozynofilowe zapalenie przełyku

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano pojedyncze przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku, związane z leczeniem produktem leczniczym Grazax.

U pacjentów z ciężkimi lub utrzymującymi się objawami ze strony przewodu pokarmowego, takimi, jak zaburzenia połykania lub niestrawność, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Grazax.

Jednoczesne stosowanie ze szczepieniem

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących jednoczesnego szczepienia i leczenia produktem leczniczym Grazax. Szczepienie można wykonać bez przerywania leczenia produktem leczniczym Grazax dopiero po ocenie stanu ogólnego pacjenta.

Alergia pokarmowa

Produkt leczniczy Grazax zawiera żelatynę otrzymaną z ryb. Dostępne dane nie wskazują na wzrost reakcji alergicznych u pacjentów z ciężką alergią na ryby. Jednak zaleca się ostrożność podczas rozpoczynania leczenia produktem Grazax w tej grupie pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi u ludzi.

Leczenie skojarzone z lekami przeciwalergicznymi, zmniejszającymi objawy (np. lekami przeciwhistaminowymi, kortykosteroidami i (lub) stabilizatorami mastocytów) może zwiększać poziom tolerancji na immunoterapię u pacjenta.

Istnieją ograniczone dane dotyczące ewentualnego ryzyka dotyczącego równoczesnej immunoterapii innymi alergenami podczas leczenia produktem Grazax.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych klinicznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Grazax u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały podwyższonego ryzyka dla płodu. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Grazax podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę w okresie leczenia, może ono być kontynuowane po ocenie stanu ogólnego (w tym czynności płuc) pacjentki a także reakcji na wcześniejsze podawanie produktu leczniczego Grazax. U pacjentek z występującą wcześniej astmą zaleca się ścisły nadzór podczas ciąży.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Grazax podczas laktacji. Nie przewiduje się wpływu na niemowlę karmione piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu stosowania produktu Grazax na płodność. U myszy, nie stwierdzono żadnego wpływu leczenia produktem Grazax na kojarzenie się zwierząt i płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie produktem Grazax nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U osób przyjmujących produkt leczniczy Grazax należy spodziewać się przede wszystkim łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w początkowym okresie leczenia i mają tendencję do samoistnego ustępowania w ciągu od 1 do 7 dni. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należy świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła i obrzęk jamy ustnej. W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich pojawienia w ciągu 5 minut po każdym zażyciu produktu Grazax oraz ich ustąpienia w ciągu kilku minut do kilku godzin. Mogą wystąpić cięższe miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano leczenie produktem Grazax dorosłych pacjentów i dzieci z sezonowym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem trawy, w tym pacjentów ze współistniejącą łagodną lub umiarkowaną astmą wywołaną przez pyłek trawy oraz działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstotliwości występowania wg MedDRA: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często</i>	Reakcja anafilaktyczna, ogólnoustrojowa reakcja alergiczna
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często</i>	Zaburzenia smaku, parestezje

Zaburzenia oka	Często	Swędzenie oczu, zapalenie spojówek, obrzęk oczu
	Niezbyt często	Przekrwienie oczu, podrażnienie oczu, zwiększone łzawienie,
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Świąd uszu
	Niezbyt często	Uczucie dyskomfortu w uszach, ból uszu
	Rzadko	Obrzęk uszu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Podrażnienie gardła
	Często	Kichanie, kaszel, suchość w gardle, duszność, ból części ustnej gardła, obrzęk gardła, wyciek wodnisty z nosa, uczucie ucisku w gardle, świąd nosa
	Niezbyt często	Niedoczulica gardła, przerost migdałków, uczucie dyskomfortu w nosie, obrzęk krtani, dysfonia, zaczerwienienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Skurcz oskrzeli
	Bardzo często	Świąd w okolicy ust, obrzęk ust
	Często	Obrzęk warg, przykre uczucie bólu w jamie ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia połykania, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty, zaczerwienienie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenia w jamie ustnej, ból w jamie ustnej, świąd warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej, pęcherze na wargach, zapalenie warg, ból przy połykaniu, powiększenie gruczołów ślinowych, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia języka, zapalenie języka, zapalenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, uczucie dyskomfortu w brzuchu, owrzodzenie warg, powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	Eozynofilowe zapalenie przełyku
	Często	Świąd, pokrzywka, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
	Często	Uczucie zmęczenia, nieokreślone przykre uczucie bólu w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Odczucie ciała obcego

Opis wybranych działań niepożądanych

Jeżeli u pacjenta na skutek leczenia wystąpią wyraźne miejscowe objawy niepożądane, należy rozważyć podanie leków przeciwalergicznych.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki ciężkich reakcji anafilaktycznych, w tym wstrząs anafilaktyczny. Dlatego ważnym środkiem ostrożności jest rozpoczynanie leczenia pod kontrolą lekarza. W niektórych przypadkach ciężkie reakcje anafilaktyczne wystąpiły po podaniu kolejnych dawek. Patrz punkty 4.2 i 4.4.

W przypadku ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, obrzęku naczynioruchowego, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu, podciśnienia lub uczucia pełności w gardle należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub do czasu, aż lekarz nie zaleci inaczej.

Dzieci i młodzież

Ogólnie, profil zdarzeń niepożądanych u dzieci i młodzieży, leczonych produktem Grazax był podobny do tego, który obserwowano u dorosłych. Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych dzieci i młodzieży była podobna jak u dorosłych. W populacji dzieci i młodzieży podrażnienie oczu, ból uszu, obrzęk uszu, zaczerwienienie gardła i powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej występowały z większą częstością, niż przedstawioną w Tabeli 1: podrażnienie

oczu, ból uszu, zaczerwienienie gardła i powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej występowało często, a obrzęk uszu występował niezbyt często. Na ogół zdarzenia te miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach I fazy pacjenci dorośli z alergią na pyłek trawy otrzymywali dawki do 1 000 000 SQ-T. Brak danych dotyczących przyjmowania przez dzieci dawek większych niż zalecana dawka dobową 75 000 SQ-T.

W przypadku zażywania dawek dobowych większych niż zalecane, może wzrastać ryzyko działań niepożądanych, w tym ryzyko ogólnoustrojowych reakcji alergicznych lub ciężkich miejscowych reakcji alergicznych. W przypadku ciężkich reakcji, takich jak obrzęk naczynioruchowy, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu lub uczucie pełności w gardle, konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna. Reakcje takie powinny być objęte odpowiednim leczeniem objawowym.

W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub czasowo w zależności od decyzji lekarza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wyciągi alergenowe, pyłki traw.

Kod ATC: V01AA02.

Mechanizm działania

Grazax jest immunoterapią alergenową. Swoista immunoterapia produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, w celu modyfikacji odpowiedzi immunologicznej na alergen, zapewniającej trwałe zniesienie objawów, zmniejszenie zapotrzebowania na leki, co prowadzi do poprawienia jakości życia podczas późniejszego naturalnego kontaktu z alergenem.

Grazax jest stosowany w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u pacjentów z klinicznie istotnymi objawami. Wykazano modyfikację przebiegu choroby u dorosłych i dzieci w postaci długotrwałego skutku leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek, obserwowanego po 2 latach od zakończenia 3-letniego okresu leczenia produktem Grazax. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny.

Celem jest indukowanie odpowiedzi immunologicznej na alergen, którym leczony jest pacjent. Pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego immunoterapii swoistej nie został do końca wyjaśniony i udokumentowany. Leczenie produktem leczniczym Grazax wykazało wzbudzenie ogólnoustrojowej konkurencyjnej (kompetytywnej) odpowiedzi przeciwiał przeciwko pyłkowi trawy

oraz indukowanie wzrostu stężenia swoistych przeciwciał IgG₄, które utrzymywało się przez 3 lata leczenia. Po dwóch latach od zakończenia leczenia produktem Grazax nadal stwierdzano zwiększone stężenie IgG₄. Znaczenie kliniczne tych wyników nie zostało określone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych

Skuteczność produktu leczniczego Grazax, podawanego raz na dobę w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek oceniono w międzynarodowym badaniu klinicznym z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, (GT-08) z udziałem 634 dorosłych pacjentów z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym pyłkiem trawy. 72% tych pacjentów miało dodatnie wyniki testów skórnych na jeden lub więcej alergenów innych niż pyłki traw. Skuteczność określano na podstawie średnich dziennych ocen objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek oraz stosowanego leczenia podczas jednego sezonu pylenia traw. Leczenie zostało rozpoczęte co najmniej 16 tygodni przed przewidywanym początkiem pierwszego sezonu pylenia traw i było kontynuowane przez cały rok.

Przyjmowanie produktu Grazax codziennie przez 3 lata przez dorosłych pacjentów powodowało modyfikację przebiegu choroby i jak wykazano, skutek utrzymywał się po zakończeniu leczenia (skutek leczenia utrzymywał się po roku i po dwóch latach po leczeniu). Skuteczność działania zmieniała się w ciągu 5 sezonów pylenia, osiągając szczyt w 2. sezonie oraz wykazując tendencję do stopniowego jej zmniejszenia od sezonu 3. do sezonu 5. (jeden dodatkowy sezon leczenia + dwa sezony obserwacji kontrolnych bez leczenia, patrz poniższa tabela). Różnice w skuteczności leczenia wynikały ze zmiennego narażenia na pyłki traw. Jednakże, nie można obecnie ustalić, czy zmniejszenie narażenia na pyłki traw jest jedynym wyjaśnieniem ewentualnej tendencji do stopniowego zmniejszenia skuteczności leczenia, obserwowanej w sezonach 3-5.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Grazax nie zostało określone u pacjentów ze znaczącymi objawami alergii w czasie sezonu pylenia traw spowodowanymi przez inne alergeny niż pyłki traw.

W tabeli 2 i tabeli 3 dostępne są wyniki po 3 latach codziennego leczenia produktem leczniczym Grazax (1-3 lata) oraz 2 latach obserwacji (4-5 rok badania) u dorosłych:

Tabela 2. Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności, 1-5 lat u dorosłych

	Leczenie 1. rok	Leczenie 2. rok	Leczenie 3. rok	Obserwacja 4. rok	Obserwacja 5. rok
Liczba pacjentów objętych analizą	282	172	160	142	137
Grazax	286	144	127	115	104
Placebo					
<i>Ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^B</i>					
Grazax: średnia (mediana)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo: średnia (mediana)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Różnica średnich bezwzględna [CI _{95%}]	1,29 [0,90; 1,68]	1,36 [0,86; 1,86]	1,04 [0,52; 1,56]	0,95 [0,40; 1,50]	0,84 [0,28; 1,41]
względna do placebo (%) [CI _{95%}]	31% [22%;41%]	36% [23%;49%]	29% [14%;43%]	26% [11%;41%]	25% [9%;37%]
p-value ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037

Różnica median bezwzględna względna do placebo (%)	1,2 32%	1,51 44%	1,19 37%	1,00 31%	0,97 31%
Ocena potrzeby użycia leków w nieżycie nosa i zapaleniu spojówek^C					
Grazax: średnia (mediana)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2.42 (1,62)
Placebo: średnia (mediana)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3.04 (2,06)
Różnica średnich bezwzględna [CI _{95%}] Względna do placebo (%) [CI _{95%}] p-value ANOVA	1,03 [0,63; 1,44] 39% [24%;54%] < 0,0001	1,45 [0,75; 2,16] 46% [24%;68%] < 0,0001	1,22 [0,52; 1,92] 40% [17%;63%] 0,0007	0,93 [0,14; 1,72] 29% [14%;53%] 0,0215	0,62 [-0,15;1,38] 20% [-8%;40%] 0,1136
Różnica median bezwzględna względna do placebo (%)	1,2 55%	1,25 73%	1,25 60%	1,35 52%	0,44 21%
<p>^A Czas trwania badania zaplanowano początkowo na 1 rok. Spośród 634 pacjentów włączonych do badania, 546 ukończyło pierwszy rok badania zgodnie z protokołem. Badanie przedłużono o dalsze dwa lata i kolejne dwa lata obserwacji. W czasie włączania do przedłużonego badania, 351 dotychczasowych pacjentów zdecydowało się kontynuować swój udział (74 pacjentom nie proponowano udziału, ze względu na zamknięcie ośrodka). Wyżej wymienieni pacjenci stanowili reprezentatywną podgrupę wyjściowej grupy 634 pacjentów. Liczba pacjentów w badaniach to wszyscy pacjenci, którzy dostarczyli dziennik danych w okresie pylenia traw.</p> <p>^B Ocena objawów wyrażona w punktach: średnia dzienna ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek dla każdego badanego w okresie pylenia traw. Objawy nieżyty nosa i zapalenia spojówek to: wyciek z nosa, zatkały nos, kichanie, swędzący nos, uczucie piasku w oczach/ czerwone/ swędzące oczy oraz łzawiące oczy. Zakres punktów oceny objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek wynosi 0-18, gdzie wyższa wartość wskazywała na trwające, bardzo ciężkie objawy wszystkich wymienionych kategorii. W przeprowadzonym badaniu, 95% wszystkich zanotowanych wyników nie przekroczyło 9.</p> <p>^C Ocena stosowania leków wyrażona w punktach: średnia dzienna ocena stosowania leków w nieżycie nosa i zapaleniu spojówek dla każdego badanego w okresie pylenia traw. użytymi lekami mogły być: loratadyna (6 punktów na tabletkę), olopatadyna krople do oczu (1,5 punktu na kroplę) - tylko w latach 2-5, budesonid spray do nosa (1 punkt na dozę), oraz prednizon 5mg (1,6 punktu na tabletkę). Zakres punktów oceny użycia leków w nieżycie nosa i zapaleniu spojówek wynosi 0-36, gdzie wyższa wartość wskazywała na stałe zapotrzebowanie wszystkich dawek wszystkich wymienionych substancji. W przeprowadzonym badaniu, 95% wszystkich zanotowanych wyników nie przekroczyło 11.</p>					

Tabela 3. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, 1-5 lat u dorosłych

	Grazax Średnia (Mediana)	Placebo Średnia (Mediana)	Średnia różnica bezwzględna [CI _{95%}]	Różnica względna* [CI _{95%}]	p- value ANOVA
I. rok leczenia					
Liczba pacjentów ^A	282	286			

Ocena jakości życia ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23;0,50]	26% [16%;36%]	<0,0001
Całkowita ocena ^C	82 %	55%	27% [20%;34%]	49% [36%;63%]	<0,0001
Dni dobrego samopoczucia ^D	45% (40%)	33% (22%)	12% [8%;17%]	38% [23%;53%]	<0,0001
Procent pacjentów z więcej niż 50 % dniami dobrego samopoczucia ^D	40%	24%	16% [8%;24%]	66% [34%;98%]	<0,0001
2. rok leczenia					
Liczba pacjentów ^A	172	144			
Ocena jakości życia ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23;0,59]	33% [18%;49%]	<0,0001
Dni dobrego samopoczucia ^D	49,6% (47,5%)	33,4% (26,5%)	16,2% [9,4%;22,9%]	48% [28%;69%]	<0,0001
Procent pacjentów z więcej niż 50 % dniami dobrego samopoczucia ^D	47,1%	28,5%	18,6 % [7,5%;29,7%]	65% [26%;104%]	0,0008
Dni, w których nie występowały objawy i nie przyjmowano leków ^F	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0%;20,5%]	45% [19%;65%]	<0,0001
3. rok leczenia					
Liczba pacjentów ^A	160	127			
Ocena jakości życia ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07;0,40]	23% [7%;40%]	0,0058
Dni dobrego samopoczucia ^D	43,0% (41,0%)	30,4% (22,0%)	12,6 % [5,6%;19,7%]	41 % [18%;65%]	0,0004
Procent pacjentów z więcej niż 50 % dniami dobrego samopoczucia ^{DE}	43%	24%	19 % (iloraz szans 2,4[1,4;4,0])	79%	0,0011 [#]
Dni, w których nie występowały objawy i nie przyjmowano leków ^F	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0 % [3,3%;16,7%]	41,7% [14%;69%]	0,0035
4. rok (obserwacja)					
Liczba pacjentów ^A	142	115			
Ocena jakości życia ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 % [0,08%;0,41%]	23% [7%;38%]	0,0041
Dni dobrego samopoczucia ^D	50% (51,9)	38,1% (31,6%)	11,9 % [4,4%;19,4%]	31% [12%;50%]	0,0020
Procent pacjentów z więcej niż 50 % dniami dobrego samopoczucia ^{DE}	53,1%	34,0%	19,1 % (iloraz szans 2,2 [1,3;3,7])	56%	0,0031 [#]
Dni, w których nie występowały objawy i nie przyjmowano leków ^F	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6 % [0,41%;14,8%]	27% [1%;54%]	0,0384
5. rok (obserwacja)					
Liczba pacjentów ^A	137	104			
Ocena jakości życia ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 % [-0,01%;0,33%]	19% [-2%;38%]	0,0587

Dni dobrego samopoczucia ^D	49,7% (51,1)	40,0% (32,9%)	9,74 % [1,5%;17,9%]	24% [3%;52%]	0,0203
Procent pacjentów z więcej niż 50 % dniami dobrego samopoczucia ^{DE}	49,5%	35,0%	14,5% (iloraz szans 1,8 [1,1;3,1])	41%	0,0280 [#]
Dni, w których nie występowały objawy i nie przyjmowano leków ^F	33,5% (25,9%)	28,0% (18,2%)	5,5 % [-2,4%;13,4%]	20% [-8%;57%]	0,1737

*Różnica względna = różnica bezwzględna/placebo; iloraz szans na uzyskanie doskonałej kontroli;
[#] wartość p dla ilorazu szans

^A Czas trwania leczenia zaplanowano na 1 rok. Spośród 634 pacjentów włączonych do badania, 546 ukończyło pierwszy rok badania zgodnie z protokołem. Badanie przedłużono o dalsze dwa lata i kolejne dwa lata obserwacji. W czasie włączania do przedłużonego badania, 351 dotychczasowych pacjentów zdecydowało się kontynuować swój udział (74 pacjentom nie proponowano udziału, ze względu na zamknięcie ośrodka). Wyżej wymienieni pacjenci stanowili reprezentatywną podgrupę wyjściowej grupy 634 pacjentów. Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach to wszyscy pacjenci, którzy dostarczyli dziennik danych w okresie pylenia traw.

^B Jakość życia była oceniana na podstawie kwestionariusza oceny jakości życia badanych, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, zawierającego 28 pozycji dotyczących ograniczenia aktywności, problemów ze snem, objawów ze strony nosa, objawów ze strony oczu, innych objawów, problemów praktycznych oraz funkcji emocjonalnych. Wysoka liczba punktów odpowiada gorszej jakości życia. Kwestionariusz oceny jakości życia badanych z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek zawierał zakres punktów 0-6, gdzie wyższa wartość wskazywała na trwający, bardzo silny wpływ na wszystkie wymienione dziedziny życia. W przeprowadzonym badaniu, 95% wszystkich zanotowanych wyników nie przekroczyło 4.

^C Ocena całkowita: procent badanych, którzy odnotowali zmniejszenie objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek w sezonie leczenia w porównaniu z zapamiętanymi objawami we wcześniejszych sezonach.

^D Dni dobrego samopoczucia: procent dni, kiedy pacjenci nie zażywali żadnych leków doraźnych oraz wynik punktacji oceny objawów był nie większy niż 2.

^E Dla 3 roku leczenia oraz 2 lat obserwacji, liczonych za pomocą ilorazu szans dla wystąpienia więcej niż 50% dobrych dni podczas sezonu pylenia traw.

^F Dni, w których nie występowały objawy i nie przyjmowano leków: procent dni, w których pacjenci nie przyjmowali żadnych leków stosowanych doraźnie i nie odczuwali objawów.

Dla każdego z ocenianych objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek (wyciek z nosa, zatknięty nos, kichanie, swędzący nos, uczucie piasku w oczach/czerwone/swędzące oczy oraz łzawiące oczy) wykazano statystycznie istotny skutek leczenia.

W badaniu z krótszym okresem leczenia wstępnego stwierdzono mniejszą redukcję objawów i punktów określających ilość stosowanych leków. Leczenie produktem leczniczym Grazax rozpoczęte około 2 miesiące przed oraz w trakcie sezonu pylenia traw skutkowało ograniczeniem objawów o 16% (p=0,071) oraz zmniejszeniem wartości punktów określających ilość stosowanych leków o 28% (p=0,047) (analiza dla całej grupy pacjentów).

Dzieci i młodzież

Krótkotrwałą skuteczność produktu leczniczego Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek oceniono w badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym za pomocą placebo (GT-12) z udziałem 238 dzieci (5 – 16 lat) z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłek trawy z lub bez astmy. Pacjenci rozpoczęli leczenie przed sezonem pylenia i kontynuowali leczenie przez cały sezon pylenia (Tabela 4).

Długotrwałą skuteczność produktu leczniczego Grazax oceniono w międzynarodowym badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym za pomocą placebo

(GT-21) z udziałem 812 dzieci (5 – 12 lat) z klinicznie istotnym alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłek trawy oraz bez astmy w wywiadzie medycznym.

Tabela 4. Skuteczność produktu leczniczego Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek u dzieci

	Grazax	Placebo	Różnica p- value bezwzględna [CI _{95%}]	Różnica względna*(%) [CI _{95%}]	
GT-12					
Liczba pacjentów objętych analizą	117	121			
Pierwszorzędowe punkty końcowe					
Ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%;38%]	0,0215
Ocena leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek ^B	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe					
Ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek ^A , w szczycie sezonu pylenia traw	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%;43%]	0,0059
Ocena leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek ^B w szczycie sezonu pylenia traw	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
Dni dobrego samopoczucia ^C	52%	42%	9% [1%; 17%]	22% [3%;45%]	0,0225
GT-21					
Liczba osób objętych analizą pełnych danych	398	414			
Drugorzędowy punkt końcowy: Ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek ^D , w szczycie sezonu pylenia traw w okresie roku					
1. rok leczenia	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24%	<0.001
2. rok leczenia	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29%	<0.001
3. rok leczenia	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30%	<0.001
4. rok - obserwacja	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22%	<0.001
5. rok - obserwacja	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23%	0,002
Drugorzędowy punkt końcowy: codzienna ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek ^E , w szczycie sezonu pylenia traw					
5. rok - obserwacja	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22%	
Drugorzędowy punkt końcowy: Ocena leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek ^F w szczycie sezonu pylenia traw					
5. rok - obserwacja	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27%	

*Różnica względna = różnica bezwzględna/placebo

^A Ocena objawów wyrażona w punktach: Średnia dzienna ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek w sezonie pylenia traw u każdej osoby badanej. Objawy nieżyty nosa i zapalenia spojówek obejmują wyciek z nosa, niedrożny nos, kichanie, swędzenie nosa, wrażenie piasku pod powiekami/czerwone/swędzące oczy oraz łzawiące oczy. Analiza parametryczna (transformacja pierwiastkowa), różnica względna średnich wartości korygowanych po transformacji odwrotnej.

^B Ocena stosowania leków wyrażona w punktach: Mediana dziennej oceny stosowania leków w nieżycie nosa i zapalenia spojówek w sezonie pylenia traw u każdej osoby badanej. Zastosowane leki to: loratadyna w tabletkach, lewokabastyna w kroplach do oczu, budezonid spray do nosa oraz prednizolon w tabletkach. Analiza nieparametryczna, różnica względna median.

^C Dni dobrego samopoczucia: odsetek dni, w których osoby badane nie zażywały żadnych leków stosowanych doraźnie i punktacja dotycząca objawów nie była wyższa niż 2. Analiza parametryczna (dane nietransformatowane), różnica względna średnich wartości korygowanych.

^D Objawy mierzone w okresie roku przy zastosowaniu skali VAS: Skala wizualno-analogowa, oceniająca jak indywidualna osoba z objawami nieżyty nosa i zapaleniem spojówek ocenia samopoczucie w ciągu poprzedniego tygodnia; na skali 100 mm od „bez objawów” do „ciężkie objawy”, jednorazowa ocena. Analiza parametryczna, różnica względna median.

^E Objawy mierzone codziennie przy zastosowaniu skali VAS: Skala wizualno-analogowa, oceniająca jak indywidualna osoba z objawami nieżyty nosa i zapaleniem spojówek ocenia samopoczucie w danym dniu; na skali 100 mm od „bez objawów” do „ciężkie objawy”, jednorazowa ocena. Analiza parametryczna (transformacja pierwiastkowa), różnica względna średnich wartości korygowanych po transformacji odwrotnej.

^F Ocena leczenia: średnia dzienna ocena leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek w okresie 14 dni. Analiza parametryczna (transformacja pierwiastkowa), różnica względna średnich wartości korygowanych po transformacji odwrotnej, różnica względna median.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Główną część alergenów w produkcie leczniczym Grazax stanowią polipeptydy i białka, które powinny być rozkładane do aminokwasów i niewielkich polipeptydów w świetle przewodu pokarmowego oraz w tkankach. Oczekuje się, że alergeny zawarte w produkcie leczniczym Grazax nie są wchłaniane w znaczącym stopniu do układu naczyniowego. Dlatego też nie prowadzono badań farmakokinetycznych u zwierząt, ani też badań klinicznych, oceniających profil farmakokinetyczny oraz metabolizm produktu leczniczego Grazax.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania toksyczności ogólnej u myszy nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach, codzienne podawanie produktu leczniczego przez 52 tygodnie wiązało się z zapaleniem naczyń/zapaleniem okołonaczyniowym u samców, co nie wystąpiło u samic. Nie oczekuje się, że istnieje ryzyko wywołania zapalenia naczyń/zapalenia okołonaczyniowego u ludzi. W połączonym badaniu, dotyczącym płodności i rozwoju zarodka i płodu prowadzonym u myszy, nie wykazano wpływu na zdolność kojarzenia się i płodność oraz nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płód. W badaniu dotyczącym rozwoju przed- i pourodzeniowego, rozwój myszy był prawidłowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna (pochodząca z ryb)

Mannitol

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminiowe z usuwalną folią aluminiową w tekturowym pudełku. Każdy blister zawiera 10 liofilizatów doustnych.

Wielkości opakowań: 30 (3 x 10) liofilizatów doustnych, 90 (9 x 10) liofilizatów doustnych i 100 (10 x 10) liofilizatów doustnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14087

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.09.2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.07.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.04.2020