

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.

Dzieci powinny być uważnie zakwalifikowane do leczenia (patrz punkt 4.2).

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. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących immunoterapii z zastosowaniem produktu Grazax u dzieci (w wieku poniżej 5 lat) i pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starszych).

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

Dzieci

Aby rozpocząć leczenie u dzieci, lekarz powinien mieć doświadczenie w leczeniu chorób alergicznych u dzieci, a decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podjąć po wnikliwej ocenie spodziewanego poziomu skuteczności w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1).

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).

Jeżeli nie zaobserwowano istotnej poprawy w ciągu pierwszego sezonu pylenia, nie ma wskazań do kontynuowania leczenia.

Zaleca się kontynuowanie leczenia produktem Grazax przez 3 lata.

Dostępne są dane dotyczące trwającego 3 lata leczenia oraz trwających 2 lata obserwacji kontrolnych u dorosłych pacjentów.

Nie ma danych dotyczących leczenia produktem leczniczym Grazax u dzieci w okresie dłuższym niż jeden sezon pylenia.

W pierwszym sezonie pylenia należy spodziewać się poprawy klinicznej w przypadku, gdy leczenie zostanie rozpoczęte co najmniej na 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw. Jeśli leczenie zostanie rozpoczęte 2-3 miesiące przed sezonem pylenia, skuteczność produktu leczniczego może być jedynie częściowa. Należy mieć to na uwadze, jeśli stosowany jest sezonowy schemat leczenia produktem Grazax.

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 poddawani immunoterapii produktem Grazax.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

U dzieci z współistniejącą astmą oraz ostrą infekcją górnych dróg oddechowych leczenie produktem leczniczym Grazax należy czasowo przerwać aż do czasu ustąpienia infekcji.

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).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano rzadkie przypadki ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarza.

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, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne mogą wymagać podania adrenaliny. Skutek działania adrenaliny może być spotęgowany u pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz (lub) inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), co może potencjalnie prowadzić do zgonu. Należy to rozważyć przed rozpoczęciem swoistej immunoterapii.

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.

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

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

Nie ma dostępnych danych dotyczących ewentualnego ryzyka dotyczącego równoczesnej immunoterapii innymi alergenami podczas leczenia produktem Grazax.

4.6 Wpływa 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 (laktacja)

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.

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

W badaniach, w których oceniano leczenie dorosłych pacjentów i dzieci produktem leczniczym Grazax 75 000 SQ-T, 56% pacjentów zgłosiło działania uboczne w pierwszych trzech miesiącach leczenia. Liczba pacjentów zgłaszających działania niepożądane uległa znaczącemu zmniejszeniu podczas dalszego leczenia.

Wśród dorosłych pacjentów i dzieci leczonych produktem leczniczym Grazax, bardzo często zgłaszano działania niepożądane w postaci miejscowych reakcji alergicznych w jamie ustnej. Były to reakcje łagodne do umiarkowanie nasilonych. U większości pacjentów reakcje te rozpoczynały się w początkowym okresie leczenia, trwały od kilku minut do kilku godzin po każdym przyjęciu produktu Grazax i miały tendencję do samoistnego ustępowania w ciągu od 1 do 7 dni.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone w kontrolowanych 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 przedstawiono w poniższej tabeli.

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 ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosowej gardła
	Często	Zapalenie gardła, katar, zakażenie górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zapalenie krtani
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Ogólnoustrojowa reakcja alergiczna
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, parestezja
	Niezbyt często	Zawroty głowy, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często	Swędzenie oczu, zapalenie spojówek
	Niezbyt często	Przekrwienie spojówek, podrażnienie spojówek, zwiększone łzawienie, obrzęk oczu, obrzęk powiek
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Świąd uszu
	Niezbyt często	Uczucie dyskomfortu w uszach, ból uszu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Podrażnienie gardła
	Często	Kichanie, astma, kaszel, suchość w gardle, duszność, uczucie dyskomfortu w nosie, przekrwienie nosa, ból części ustnej gardła, obrzęk gardła, wyciek wodnisty z nosa, katar alergiczny

	Niezbyt często	Dysfonia, uczucie ucisku w gardle, zaczerwienienie gardła, niedoczulica gardła, przerost migdałków, świszczący oddech, powstawanie pęcherzy na błonie śluzowej części ustnej gardła
	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Świąd w okolicy ust
	Często	Obrzęk ust, obrzęk warg, przykre uczucie bólu w jamie ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzmiały język, zaburzenia połykania, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty
	Niezbyt często	Zaczerwienienie błony śluzowej jamy ustnej, przykre uczucie bólu w gardle, obrzęk podniebienia, suchość w jamie ustnej, pęcherze na wargach, zapalenie warg, ból w jamie ustnej, zaburzenia dotyczące jamy ustnej, ból przy połykaniu, powiększenie gruczołów ślinowych, nadmierne wydzielanie śliny, obrzęk dziąseł, ból dziąseł, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenia w jamie ustnej, pęcherze na języku, zaburzenia języka, zapalenie języka, ból języka, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-jelitowy, uczucie dyskomfortu w brzuchu, zmniejszenie apetytu.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, pokrzywka, wyprysk, wysypka
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, taki, jak obrzęk twarzy, rumień, uderzenia gorąca
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, nieokreślone przykre uczucie bólu w klatce piersiowej, gorączka
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, złe samopoczucie, 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 rzadkie przypadki ciężkich reakcji ogólnoustrojowych i dlatego ważnym środkiem ostrożności jest rozpoczynanie leczenia pod kontrolą lekarza, 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.

W populacji dzieci i młodzieży ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, które nie miały ciężkiego przebiegu, podrażnienie spojówek, zaczerwienienie gardła, pęcherze na wargach, powiększenie gruczołów ślinowych, rumień, ból uszu oraz ból w klatce piersiowej przyporządkowano do wyższej częstości występowania (wszystkie występowały często) w porównaniu do częstości przedstawionej w powyższej tabeli. Na ogół zdarzenia te miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

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 reakcji ogólnoustrojowych lub ciężkich reakcji miejscowych. 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

Swoista immunoterapia produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym. Ma to na celu aktywację mechanizmów immunomodelujących i zapewnienie trwałego zniesienia objawów oraz zmniejszenie zapotrzebowania na leki, co prowadzi do poprawienia jakości życia podczas późniejszego naturalnego kontaktu z alergenem.

Codziennie zażywanie Grazax przez 3 lata przez dorosłych pacjentów powodowało modyfikację przebiegu choroby i jak wykazano, skutek utrzymywał się po zakończeniu terapii (wykazano, że 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.

Grazax jest stosowany w celu modyfikacji przebiegu choroby u pacjentów z objawami takimi jak nieżyt nosa i zapalenie spojówek, które są wywołane przez pyłek trawy.

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

Skuteczność kliniczna u dorosłych

W badaniu klinicznym z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym (placebo) międzynarodowym oceniono skuteczność produktu leczniczego Grazax, podawanego raz na dobę u 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.

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.

Dostępne są wyniki po 3 latach codziennego leczenia produktem leczniczym Grazax (1-3 lata) oraz 2 latach obserwacji (4-5 rok badania):

Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności, 1-5 lat

	Leczenie 1. rok	Leczenie 2. rok	Leczenie 3. rok	Obserwacja 4. rok	Obserwacja 5. rok
Liczba pacjentów objętych analizą Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
Ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^B					
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 (%)	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%}]	1,03 [0,63; 1,44]	1,45 [0,75; 2,16]	1,22 [0,52; 1,92]	0,93 [0,14; 1,72]	0,62 [-0,15;1,38]
Względna do placebo (%)	39% [24%;54%]	46% [24%;68%]	40% [17%;63%]	29% [14%;53%]	20% [-8%;40%]
p-value ANOVA	< 0,0001	< 0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Różnica median bezwzględna	1,2 55%	1,25 73%	1,25 60%	1,35 52%	0,44 21%

względna do placebo (%)					
^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.					
^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, zatkany 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.					
^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.					

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, 1-5 lat

	Grazax Średnia (Mediana)	Placebo Średnia (Mediana)	Średnia różnica bezwzględna [CI _{95%}]	Różnica względna* [CI _{95%}]	p- value ANOVA
1. 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 niezwytem 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 niezwytem 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 nieżytu 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 nieżytu nosa i zapalenia spojówek (wyciek z nosa, zatłaczony 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).

Skuteczność kliniczna u dzieci

Skuteczność produktu leczniczego Grazax u dzieci (5 – 16 lat) z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłek trawy z lub bez astmy oceniano w badaniu z randomizacją prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym za pomocą placebo. Pacjenci rozpoczynali leczenie przed sezonem pylenia i kontynuowali leczenie przez cały sezon pylenia. Dane dotyczące klinicznej skuteczności produktu leczniczego Grazax stosowanego w nieżycie nosa i zapalenia spojówek podano poniżej:

	Grazax	Placebo	Różnica bezwzględna [CI _{95%}]	Różnica względna*(%) [CI _{95%}]	p- value
Liczba pacjentów objętych analizą	117	121			
Pierwszorzędowe punkty końcowe					
Ocena objawów nieżytu nosa i zapalenia spojówek ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%;38%]	0,0215
Ocena leczenia nieżytu nosa i zapalenia spojówek ^B	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe					
Ocena objawów nieżytu 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 nieżytu nosa i zapalenia spojówek ^B w szczycie sezonu pylenia traw	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
Dni dobrego samopoczucia	52%	42%	9 %	22%	0,0225

C			[1%; 17%]	[3%;45%]
^A Ocena objawów wyrażona w punktach: Średnia dzienna ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek dla każdego badanego w sezonie pylenia traw. 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 dla każdego badanego w sezonie pylenia traw. Zastosowane leki to: loratadyna w tabletkach, lewokabastyna w kroplach do oczu, budesonid spray do nosa oraz prednizolon w tabletkach. Analiza nieparametryczna, różnica względna median. ^C Dni dobrego samopoczucia: procent dni, w których badani nie zażywali żadnych leków stosowanych doraźnie i punktacja dotycząca objawów nie była wyższa niż 2. Analiza parametryczna (dane nietransformatowane), różnica względna średnich wartości korygowanych. *Różnica względna = różnica bezwzględna/placebo				

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 i toksyczności reprodukcyjnej 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna (pochodząca z ryb)
Mannitol
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

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 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
DK-2970 Hørsholm
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14087

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

12.09.2007/28.07.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.11.2012.