

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

GRAZAX 75 000 SQ-T sublingvalni liofilizat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Standardizirani ekstrakt alergena peludi trave livadne mačice (*Phleum pratense*), 75 000 SQ-T* po sublingvalnom liofilizatu.

*[jedinice standardizirane kvalitete – tableta (engl. *Standardised Quality units Tablet*, SQ-T)]

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalni liofilizat.

Bijeli do bjelkasti okrugli sublingvalni liofilizat, na jednoj strani označen utisnutom slikom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terapija koja modificira tijek bolesti kod rinitisa i konjunktivitisa induciranih izlaganjem peludi trave u odraslih i djece (u dobi od 5 ili više godina) s klinički relevantnim simptomima kojima je dijagnoza postavljena na temelju pozitivnog nalaza kožnog ubodnog testa i/ili testa na specifični imunoglobulin E (IgE) na pelud trave.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle i djecu (u dobi od 5 ili više godina) je jedan sublingvalni liofilizat (75 000 SQ-T) na dan.

Liječenje lijekom Grazax smiju započeti samo liječnici koji imaju iskustva s liječenjem alergijskih bolesti i mogućnost zbrinjavanja alergijskih reakcija.

Starije osobe

Nema dovoljno kliničkog iskustva s imunoterapijom lijekom Grazax u starijih osoba (u dobi od 65 ili više godina).

Pedijatrijska populacija

Za liječenje djece liječnici trebaju imati iskustva s liječenjem alergijskih bolesti u djece. Nema dovoljno kliničkog iskustva s imunoterapijom lijekom Grazax u djece mlađe od 5 godina.

Način primjene

Kako bi se bolesniku i liječniku omogućilo da porazgovaraju o svim nuspojavama i mogućim mjerama, preporučuje se da bolesnik prvi sublingvalni liofilizat uzme pod medicinskim nadzorom (u trajanju od 20 - 30 minuta).

Klinički učinak na alergijski rinitis i konjunktivitis induciran izlaganjem peludi trave očekuje se ako se liječenje započne najmanje 4 mjeseca prije očekivanog početka sezone peludi trave i nastavi tijekom cijele sezone. Ako se liječenje započne 2 - 3 mjeseca prije sezone, i dalje se može postići određen stupanj djelotvornosti. Ako se tijekom prve peludne sezone ne opazi relevantno poboljšanje simptoma, nema indikacije za nastavak liječenja. Za dugoročnu djelotvornost i modificirajući učinak na tijek bolesti preporučuje se nastaviti svakodnevno liječenje tijekom 3 uzastopne godine.

Grazax je sublingvalni liofilizat. Sublingvalni liofilizat treba izvaditi iz blistera suhim prstima i staviti ispod jezika, gdje će se rastopiti.

Treba izbjegavati gutanje tijekom približno 1 minute. Narednih 5 minuta ne smiju se konzumirati hrana ni piće.

Sublingvalni liofilizat treba uzeti odmah nakon otvaranja blistera.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari (za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1).

Zloćudna bolest ili sistemske bolesti koje pogađaju imunosti sustav, npr. autoimune bolesti, bolesti uzrokovane nakupljanjem imunih kompleksa ili imunodeficijencije.

Upalne bolesti usne šupljine praćene teškim simptomima kao što su oralni *lichen planus* praćen ulceracijama ili teška oralna mikoza.

Bolesnici s nekontroliranom ili teškom astmom (u odraslih: $FEV_1 < 70\%$ predviđene vrijednosti nakon odgovarajuće farmakološke terapije; u djece: $FEV_1 < 80\%$ predviđene vrijednosti nakon odgovarajuće farmakološke terapije) ne smiju se liječiti lijekom Grazax.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške sistemske alergijske reakcije

Budući da su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi ozbiljnih anafilaktičkih reakcija, medicinski nadzor na početku liječenja važna je mjera opreza. U nekim je slučajevima ozbiljna anafilaktička reakcija nastupila kod primjene neke od sljedećih doza nakon početne.

Nastup sistemskih simptoma može uključivati navale crvenila, jak svrbež na dlanovima i tabanima te drugim dijelovima tijela (poput koprivnjače). Mogu se javiti i osjećaj vrućine, opća nelagoda te agitacija/anksioznost. Bolesnik se odmah mora obratiti liječniku u slučaju teških sistemskih reakcija, angioedema, poteškoća s gutanjem, otežanog disanja, promjena boje glasa, hipotenzije ili osjećaja punoće u grlu. U takvim slučajevima liječenje treba prekinuti, bilo trajno ili dok liječnik ne savjetuje drugačije. Ako se u bolesnika koji istodobno boluju od astme pojave simptomi i znakovi koji ukazuju na pogoršanje astme, moraju prekinuti liječenje i odmah se obratiti liječniku radi procjene nastavka liječenja.

Rizik od nastupa teške reakcije na Grazax može biti povećan u bolesnika koji su prethodno doživjeli sistemsku reakciju na supkutanu imunoterapiju ekstraktom peludi trave. Treba pažljivo razmotriti uvođenje lijeka Grazax i osigurati dostupnost mjera za zbrinjavanje reakcija.

Ozbiljne anafilaktičke reakcije mogu se liječiti adrenalinom. Razmotrite bi li bolesnik mogao podnijeti primjenu adrenalina (npr. liječenje tricikličkim antidepresivima, inhibitorima monoaminoooksidaze, inhibitorima katehol-O-metiltransferaze i/ili beta-blokatorima) u rijetkom slučaju nastupa teške sistemske alergijske reakcije.

Bolesnici sa srčanom bolešću mogli bi u slučaju teških sistemskih alergijskih reakcija biti izloženi povećanom riziku. Kliničko iskustvo s liječenjem lijekom Grazax u bolesnika sa srčanom bolešću je ograničeno.

Lokalne alergijske reakcije

Pri liječenju lijekom Grazax bolesnik je izložen alergenu koji uzrokuje alergijske simptome. Stoga se tijekom razdoblja liječenja mogu očekivati prvenstveno blage do umjerene lokalne alergijske reakcije. Ako bolesnik doživi značajne lokalne nuspojave uzrokovane liječenjem, treba razmotriti primjenu antialergijskih lijekova (npr. antihistaminika).

Stanja koja zahvaćaju usnu šupljinu

U slučaju kirurškog zahvata u usnoj šupljini (uključujući vađenje zuba) i ispadanja mliječnog zuba u djece liječenje lijekom Grazax treba prekinuti na 7 dana kako bi se omogućilo da usna šupljina zacijeli.

Astma

Astma je poznat faktor rizika za teške sistemske alergijske reakcije.

Grazax se nije ispitivao u bolesnika s teškom i nekontroliranom astmom.

Bolesnicima s astmom mora se napomenuti da odmah potraže liječničku pomoć ako im se astma iznenada pogorša.

U bolesnika s astmom koji imaju akutnu infekciju dišnih putova uvođenje lijeka Grazax treba odgoditi dok se infekcija ne izliječi.

Eozinofilni ezofagitis

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su izolirani slučajevi eozinofilnog ezofagitisa povezani s liječenjem lijekom Grazax. U bolesnika s teškim ili dugotrajnim gastroezofagusnim simptomima, kao što su disfagija ili dispepsija, treba razmotriti obustavu liječenja lijekom Grazax.

Istodobno cijepljenje

Nema kliničkog iskustva s istodobnim cijepljenjem i liječenjem lijekom Grazax. Cijepljenje se može provesti bez prekidanja liječenja lijekom Grazax nakon medicinske ocjene bolesnikova općeg stanja.

Alergija na hranu

Grazax sadrži riblju želatinu. Dostupni podaci nisu ukazali na povećan rizik od alergijskih reakcija u bolesnika s jakom alergijom na ribu. Međutim, preporučuje se oprez pri uvođenju lijeka Grazax tim bolesnicima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima u ljudi.

Istodobna primjena simptomatskih antialergijskih lijekova (npr. antihistaminika, kortikosteroida i/ili stabilizatora mastocita) može povisiti bolesnikov prag tolerancije na imunoterapiju.

Postoje ograničeni podaci o mogućim rizicima istodobne imunoterapije drugim alergenima tijekom liječenja lijekom Grazax.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o kliničkom iskustvu s primjenom lijeka Grazax u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na povećan rizik za plod. Liječenje lijekom Grazax ne treba započinjati u trudnoći. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja, ono se može nastaviti nakon ocjene njezina općeg stanja (uključujući plućnu funkciju) i reakcija na prethodnu primjenu lijeka Grazax. U bolesnica s otprije postojećom astmom preporučuje se pažljiv nadzor tijekom trudnoće.

Dojenje

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni lijeka Grazax tijekom dojenja. Ne očekuju se nikakvi učinci na dojenju djetetu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju lijeka Grazax na plodnost. U miševa nije opažen nikakav učinak lijeka Grazax na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje lijekom Grazax ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Osobe koje uzimaju Grazax mogu u ranoj fazi liječenja očekivati prvenstveno blage do umjerene lokalne alergijske reakcije, koje se obično povlače spontano unutar 1 - 7 dana. Najčešće prijavljene nuspojave su svrbež u ustima, nadraženosť grla i edem usta. U većini se slučajeva može očekivati da će nuspojava započeti unutar 5 minuta nakon uzimanja lijeka Grazax i da će se povući u razdoblju od nekoliko minuta do nekoliko sati. Mogu se javiti i teže lokalne ili sistemske alergijske reakcije (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave, a temelji se na podacima iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima se Grazax ocjenjivao u odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa sezonskim rinokonjunktivitisom induciranim izlaganjem peludi trave, uključujući one s istodobnom blagom do umjerenom astmom induciranom izlaganjem peludi trave, te podacima prikupljenima iz spontanijh prijavi.

Nuspojave su podijeljene u skupine prema MedDRA klasifikaciji učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1. Nuspojave

| Organski sustav | Učestalost | Nuspojava |
|--|--------------------|---|
| Poremećaji imunološkog sustava | <i>manje često</i> | anafilaktička reakcija, sistemska alergijska reakcija |
| Poremećaji živčanog sustava | <i>manje često</i> | disgeuzija, parestezija |
| Poremećaji oka | <i>često</i> | svrbež oka, konjunktivitis, oticanje oka |
| | <i>manje često</i> | očna hiperemija, nadraženost oka, pojačano suženje |
| Poremećaji uha i labirinta | <i>vrlo često</i> | svrbež uha |
| | <i>manje često</i> | nelagoda u uhu, bol u uhu |
| | <i>rijetko</i> | oticanje uha |
| Srčani poremećaji | <i>manje često</i> | palpitacije |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | <i>vrlo često</i> | nadraženost grla |
| | <i>često</i> | kihanje, kašalj, suho grlo, dispneja, orofaringealna bol, edem ždrijela, rinoreja, stezanje u grlu, svrbež nosa |
| | <i>manje često</i> | hipoestezija ždrijela, hipertrofija krajnika, edem grkljana, disfonija, eritem ždrijela |
| | <i>rijetko</i> | bronhospazam |
| Poremećaji probavnog sustava | <i>vrlo često</i> | svrbež u ustima, edem usta |
| | <i>često</i> | oticanje usana, nelagoda u ustima, oralne parestezije, stomatitis, disfagija, bol u abdomenu, proljev, dispepsija, mučnina, povraćanje, eritem sluznice usne šupljine, ulceracija u ustima, bol u ustima, svrbež usana |
| | <i>manje često</i> | suha usta, mjehurić na usnama, heilitis, odinofagija, povećane žlijezde slinovnice, hipersekrecija sline, poremećaj jezika, glositis, gastritis, gastroezofagusna refluksna bolest, nelagoda u abdomenu, ulceracija usne, mjehurići na sluznici usne šupljine |
| | <i>rijetko</i> | eozinofilni ezofagitis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | <i>često</i> | svrbež, urtikarija, osip |
| | <i>manje često</i> | angioedem, eritem |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | <i>često</i> | umor, nelagoda u prsištu |
| | <i>manje često</i> | osjećaj prisutnosti stranog tijela |

Opis odabranih nuspojava

Ako bolesnik doživi značajne nuspojave uzrokovane liječenjem, treba razmotriti primjenu antialergijskih lijekova.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi ozbiljnih anafilaktičkih reakcija, uključujući anafilaktički šok. Stoga je medicinski nadzor na početku liječenja važna mjera opreza. U nekim je slučajevima ozbiljna anafilaktička reakcija nastupila kod primjene neke od sljedećih doza nakon početne. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

U slučaju teških sistemskih reakcija, angioedema, poteškoća s gutanjem, otežanog disanja, promjena boje glasa, hipotenzije ili osjećaja punoće u grlu bolesnik se odmah mora obratiti liječniku. U takvim slučajevima liječenje treba prekinuti, bilo trajno ili dok liječnik ne savjetuje drugačije.

Pedijatrijska populacija

Sveukupno je profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom Grazax bio sličan onome opaženome u odraslih. Učestalost većine opaženih događaja bila je slična i u pedijatrijskih i u odraslih bolesnika. U pedijatrijskoj se populaciji nadraženost oka, bol u uhu, oticanje uha, eritem ždrijela i mjehurići na sluznici usne šupljine bilježe učestalije nego što je navedeno u Tablici 1: nadraženost

oka, bol u uhu, eritem ždrijela i mjehurići na sluznici usne šupljine bili su česti, dok je oticanje uha bilo manje često. Događaji su prvenstveno bili blage do umjerene težine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima faze I odrasli bolesnici s alergijom na pelud trave bili su izloženi dozama do 1 000 000 SQ-T. Nema dostupnih podataka o izlaganju djece dozama većima od preporučene dnevne doze od 75 000 SQ-T.

Ako se uzmu doze veće od preporučene dnevne doze, može se povećati rizik od nuspojave, uključujući rizik od sistemskih alergijskih reakcija ili teških lokalnih alergijskih reakcija. U slučaju teških reakcija kao što su angioedem, poteškoće s gutanjem, otežano disanje, promjene boje glasa ili osjećaj punoće u grlu potrebna je trenutna liječnička ocjena. Te reakcije treba liječiti relevantnim simptomatskim lijekovima.

U takvim slučajevima liječenje treba prekinuti, bilo trajno ili dok liječnik ne savjetuje drugačije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ekstrakti alergena, pelud trave.

ATK oznaka: V01AA02.

Mehanizam djelovanja

Grazax je lijek za alergijsku imunoterapiju. Alergijska imunoterapija pripravcima koji sadrže alergene sastoji se od opetovane primjene alergena alergičnim osobama s ciljem modificiranja imunološkog odgovora na taj alergen, održanog ublažavanja simptoma, smanjenja potrebe za lijekovima i poboljšanja kvalitete života tijekom sljedećeg izlaganja prirodnom alergenu.

Grazax je lijek koji modificira tijek bolesti kod rinitisa i konjunktivitisa induciranih izlaganjem peludi trave u bolesnika s klinički relevantnim simptomima. Modifikaciju tijeka bolesti u odraslih i djece dokazuje održan učinak na rinokonjunktivitis primjetan 2 godine nakon 3-godišnjeg liječenja lijekom Grazax.

Farmakodinamički učinci alergijske imunoterapije usmjereni su na imunosni sustav. Cilj je inducirati imunosni odgovor protiv alergena kojim se bolesnika liječi. Cjelovit i točan mehanizam djelovanja u pozadini kliničkog učinka specifične imunoterapije nije posve razjašnjen ni dokumentiran. Pokazalo se da liječenje lijekom Grazax inducira sistemski kompetitivni odgovor u vidu stvaranja protutijela na travu te porast vrijednosti specifičnog imunoglobulina G₄ (IgG₄) tijekom 3 godine liječenja. Povišene vrijednosti specifičnog IgG₄ bile su primjetne i 2 godine nakon završetka liječenja lijekom Grazax. Klinički značaj tih nalaza nije ustanovljen.

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih

Djelotvornost lijeka Grazax jedanput na dan kod rinokonjunktivitisa ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multinacionalnom ispitivanju (GT-08), koje je obuhvatilo 634 odrasla bolesnika s rinokonjunktivitisom induciranim izlaganjem peludi trave. Sedamdeset i dva posto (72%) ispitanika imalo je pozitivan nalaz kožnog ubodnog testa i na jedan ili više drugih alergena osim peludi trave. Djelotvornost se temeljila na prosječnom dnevnom rezultatu za

simptome rinokonjunktivitisa i primjenu lijekova tijekom jedne sezone peludi trave. Liječenje je započelo najmanje 16 tjedana prije očekivanog početka prve sezone peludi trave te se nastavilo tijekom cijele godine.

Svakodnevno liječenje lijekom Grazax tijekom 3 godine u odraslih je bolesnika modificiralo tijekom bolesti, što dokazuje održan učinak opažen nakon završetka liječenja (učinak dokazan nakon 1 i 2 godine praćenja). Veličina učinka varirala je tijekom 5 sezona, a najveća je bila u 2. sezoni, nakon čega je zabilježen mogući trend postupnog smanjenja od 3. do 5. sezone (1 dodatna sezona liječenja + 2 sezone praćenja bez liječenja). Razlike u terapijskom učinku pratile su varijacije u izloženosti peludi trave. Međutim, trenutno se ne može utvrditi je li manja izloženost peludi trave jedino objašnjenje za mogući trend postupnog smanjenja terapijskog učinka koje je opaženo od 3. do 5. sezone.

Djelotvornost i sigurnost lijeka Grazax nisu ustanovljene u bolesnika koji u sezoni peludi trave imaju značajne alergijske simptome uzrokovane drugim alergenima osim peludi trave.

Rezultati nakon 3-godišnjeg svakodnevnog liječenja lijekom Grazax (1. - 3. godina) i 2-godišnjeg praćenja (4. - 5. godina) u odraslih osoba navedeni su u Tablici 2 i Tablici 3.

Tablica 2. Primarne mjere ishoda za djelotvornost od 1. do 5. godine u odraslih

| | Liječenje 1. godina | Liječenje 2. godina | Liječenje 3. godina | Praćenje 4. godina | Praćenje 5. godina |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Broj ispitanika obuhvaćenih analizom ^A | | | | | |
| Grazax | 282 | 172 | 160 | 142 | 137 |
| Placebo | 286 | 144 | 127 | 115 | 104 |
| Rezultat za simptome rinokonjunktivitisa^B | | | | | |
| Grazax: srednja vrijednost (medijan) | 2,85 (2,6) | 2,40 (1,94) | 2,56 (2,04) | 2,68 (2,27) | 2,56 (2,18) |
| Placebo: srednja vrijednost (medijan) | 4,14 (3,8) | 3,76 (3,45) | 3,59 (3,23) | 3,63 (3,27) | 3,40 (3,15) |
| Razlika u srednjim vrijednostima | | | | | |
| Apsolutna | 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] |
| U odnosu na placebo (%) | 31% | 36% | 29% | 26% | 25% |
| [CI _{95%}] | [22%; 41%] | [23%; 49%] | [14%; 43%] | [11%; 41%] | [9%; 37%] |
| p-vrijednost (ANOVA) | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,0001 | 0,0007 | 0,0037 |
| Razlika u medijanima | | | | | |
| Apsolutna | 1,2 | 1,51 | 1,19 | 1,00 | 0,97 |
| U odnosu na placebo (%) | 32% | 44% | 37% | 31% | 31% |
| Rezultat za primjenu lijekova za rinokonjunktivitis^C | | | | | |
| Grazax: srednja vrijednost (medijan) | 1,65 (1,0) | 1,74 (0,46) | 1,82 (0,82) | 2,32 (1,23) | 2,42 (1,62) |
| Placebo: srednja vrijednost (medijan) | 2,68 (2,2) | 3,19 (1,71) | 3,04 (2,07) | 3,25 (2,58) | 3,04 (2,06) |
| Razlika u srednjim vrijednostima | | | | | |
| Apsolutna | 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] |
| U odnosu na placebo (%) | 39% | 46% | 40% | 29% | 20% |
| [CI _{95%}] | [24%; 54%] | [24%; 68%] | [17%; 63%] | [4%; 53%] | [-8%; 40%] |
| p-vrijednost (ANOVA) | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,0007 | 0,0215 | 0,1136 |
| Razlika u medijanima | | | | | |
| Apsolutna | 1,2 | 1,25 | 1,25 | 1,35 | 0,44 |
| U odnosu na placebo (%) | 55% | 73% | 60% | 52% | 21% |

^APrvotno se planiralo 1-godišnje ispitivanje. Prvu je godinu dovršilo 546 od početna 634 ispitanika. Ispitivanje je produljeno za dodatne 2 godine liječenja i 2 godine praćenja. U produžetak ispitivanja odlučio se uključiti 351 bolesnik (za 74 bolesnika nije ponuđena ta mogućnost zbog zatvaranja ispitivačkih mjesta), što čini reprezentativnu podskupinu izvornih 634 ispitanika. Brojevi ispitanika u analizama odnose se na sve ispitanike koji su dostavili podatke iz dnevnika koje su vodili tijekom sezone peludi trave.

^BRezultat za simptome: Srednja vrijednost dnevnog rezultata za simptome rinokonjunktivitisa kod svakog pojedinog ispitanika tijekom sezone peludi trave. Simptomi rinokonjunktivitisa uključivali su curenje iz nosa, začepljen nos, kihanje, svrbež nosa, osjećaj pijeska u očima/crvenilo očiju/svrbež očiju i suženje očiju. Rezultat za simptome rinokonjunktivitisa kretao se od 0 do 18; gornja vrijednost označava dugotrajne i vrlo teške simptome u svim navedenim kategorijama. U ispitivanju je 95% svih zabilježenih rezultata iznosilo 9 ili manje.

^CRezultat za primjenu lijekova: Srednja vrijednost dnevnog rezultata za primjenu lijekova za rinokonjunktivitis kod svakog ispitanika tijekom sezone peludi trave. Lijekovi koji su se mogli koristiti bili su loratidin (6 bodova po tableti), olopatadin kapi za oko (1,5 bodova po kapi) (samo od 2. do 5. godine), budezonid sprej za nos (1 bod po potisku) i prednizon u dozi od 5 mg (1,6 bodova po tableti). Rezultat za primjenu lijekova za rinokonjunktivitis kretao se od 0 do 36; gornja vrijednost označava dugotrajnu potrebu za visokim dozama svih navedenih lijekova. U ispitivanju je 95% svih zabilježenih rezultata iznosilo 11 ili manje.

Tablica 3. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost od 1. do 5. godine u odraslih

| | Grazax Srednja vrijednost (Medijan) | Placebo Srednja vrijednost (Medijan) | Apsolutna razlika Srednja vrijednost [CI _{95%}] | Relativna razlika* [CI _{95%}] | p-vrijednost ANOVA |
|--|--|---|---|---|-----------------------|
| Liječenje, 1. godina | | | | | |
| Broj ispitanika ^A | 282 | 286 | | | |
| Rezultat za kvalitetu života ^B | 1,03 (0,9) | 1,40 (1,4) | 0,37 [0,23; 0,50] | 26% [16%; 36%] | < 0,0001 |
| Opća ocjena ^C | 82% | 55% | 27% [20%; 34%] | 49% [36%; 63%] | < 0,0001 |
| Dobri dani ^D | 45% (40%) | 33% (22%) | 12% [8%; 17%] | 38% [23%; 53%] | < 0,0001 |
| Postotak bolesnika s više od 50% dobrih dana ^D | 40% | 24% | 16% [8%; 24%] | 66% [34%; 98%] | < 0,0001 |
| Liječenje, 2. godina | | | | | |
| Broj ispitanika ^A | 172 | 144 | | | |
| Rezultat za kvalitetu života ^B | 0,85 (0,63) | 1,26 (1,05) | 0,41 [0,23; 0,59] | 33% [18%; 49%] | < 0,0001 |
| Dobri dani ^D | 49,6% (47,5%) | 33,4% (26,5%) | 16,2% [9,4%; -22,9%] | 48% [28%; 69%] | < 0,0001 |
| Postotak bolesnika s više od 50% dobrih dana ^D | 47,1% | 28,5% | 18,6% [7,5; 29,7] | 65% [26%; 104%] | 0,0008 |
| Dani bez simptoma i primjene lijekova ^F | 45,8% (42,6%) | 31,7% (24,1%) | 14,2% [6,0%; 20,5%] | 45% [19%; 65%] | < 0,0001 |
| Liječenje, 3. godina | | | | | |
| Broj ispitanika ^A | 160 | 127 | | | |
| Rezultat za kvalitetu života ^B | 0,78 (0,60) | 1,01 (0,92) | 0,23 [0,07; 0,40] | 23% [7%; 40%] | 0,0058 |
| Dobri dani ^D | 43,0% (41,0%) | 30,4% (22,0%) | 12,6% [5,6%; 19,7%] | 41% [18%; 65%] | 0,0004 |
| Postotak bolesnika s više od 50% dobrih dana ^{DE} | 43% | 24% | 19% (omjer izgleda [□] 2,4 [1,4; 4,0]) | 79% | 0,0011 [#] |
| Dani bez simptoma i primjene lijekova ^F | 34,1% (26,6%) | 24,1% (14,8%) | 10,0% [3,3%; 16,7%] | 41,7% [14%; 69%] | 0,0035 |
| Praćenje, 4. godina | | | | | |

| | | | | | |
|--|------------------|------------------|---|-------------------|---------------------|
| Broj ispitanika ^A | 142 | 115 | | | |
| Rezultat za kvalitetu života ^B | 0,82 (0,64) | 1,07 (0,97) | 0,25 [0,08; 0,41] | 23% [7%; 38%] | 0,0041 |
| Dobri dani ^D | 50,0% (51,9%) | 38,1% (31,6%) | 11,9% [4,4%; 19,4%] | 31% [12%; 50%] | 0,0020 |
| Postotak bolesnika s više od 50% dobrih dana ^{DE} | 53,1% | 34,0% | 19,1% (omjer izgleda [□] 2,2 [1,3; 3,7]) | 56% | 0,0031 [#] |
| Dani bez simptoma i primjene lijekova ^F | 35,2% (25,7%) | 27,6% (17,2%) | 7,6% [0,41%; 14,8%] | 27% [1%; 54%] | 0,0384 |
| Praćenje, 5. godina | | | | | |
| Broj ispitanika ^A | 137 | 104 | | | |
| Rezultat za kvalitetu života ^B | 0,69 (0,56) | 0,85 (0,85) | 0,16 [-0,01; 0,33] | 19% [-2%; 38%] | 0,0587 |
| Dobri dani ^D | 49,7% (51,1%) | 40,0% (32,9%) | 9,74% [1,5%; 17,9%] | 24% [3%; 52%] | 0,0203 |
| Postotak bolesnika s više od 50% dobrih dana ^{DE} | 49,5% | 35,0% | 14,5% (omjer izgleda [□] 1,8 [1,1; 3,1]) | 41% | 0,0280 [#] |
| Dani bez simptoma i primjene lijekova ^F | 33,5% (25,9%) | 28,0% (18,2%) | 5,5% [-2,4%; 13,4%] | 20% [-8%; 57%] | 0,1737 |
| *Relativna razlika = apsolutna razlika /placebo; □ omjer izgleda za izvrsnu kontrolu; # p-vrijednost za omjer izgleda. | | | | | |
| ^A Prvotno se planiralo 1-godišnje ispitivanje; prvu je godinu dovršilo 546 od početna 634 ispitanika. Ispitivanje je produljeno za dodatne 2 godine liječenja i 2 godine praćenja. U produžetak ispitivanja odlučio se uključiti 351 bolesnik (za 74 bolesnika nije ponuđena ta mogućnost zbog zatvaranja ispitivačkih mjesta), što čini reprezentativnu podskupinu izvornih 634 ispitanika. Brojevi ispitanika odnose se na sve ispitanike koji su dostavili podatke iz dnevnika koje su vodili tijekom sezone peludi trave. | | | | | |
| ^B Kvaliteta života ocjenjivala se Uпитnikom o kvaliteti života kod rinokonjunktivitisa, koji se sastoji od 28 pitanja iz domena ograničenja aktivnosti, poteškoća sa spavanjem, nosnih simptoma, očnih simptoma, ostalih simptoma, praktičnih problema i emocionalne funkcije. Viši rezultat odražava lošiju kvalitetu života. Rezultat Uпитnika o kvaliteti života kod rinokonjunktivitisa kretao se od 0 do 6; gornja vrijednost označava dugotrajan i vrlo izražen utjecaj na sve domene. U ispitivanju je 95% svih zabilježenih rezultata iznosilo 4 ili manje. | | | | | |
| ^C Opća ocjena: postotak ispitanika koji su opazili poboljšanje simptoma rinokonjunktivitisa tijekom sezone liječenja u odnosu na vlastitu percepciju simptoma tijekom proteklih sezona. | | | | | |
| ^D Dobri dani: postotak dana tijekom kojih ispitanici nisu primijenili nijedan lijek za brzo ublažavanje simptoma i tijekom kojih im je rezultat za simptome bio najviše 2. | | | | | |
| ^E Za 3. godinu liječenja i 2 godine praćenja taj se postotak analizirao na temelju omjera izgleda za više od 50% dobrih dana tijekom odgovarajuće sezone peludi trave. | | | | | |
| ^F Dani bez simptoma i primjene lijekova: postotak dana tijekom kojih ispitanici nisu primijenili nijedan lijek za brzo ublažavanje simptoma i nisu imali nikakvih simptoma. | | | | | |

Statistički značajan učinak dokazan je za svaki od simptoma rinokonjunktivitisa koji su se ocjenjivali (curenje iz nosa, začepljen nos, kihanje, svrbež nosa, osjećaj pijeska u očima/crvenilo očiju/svrbež očiju i suzenje očiju).

U ispitivanju u kojem je liječenje započelo bliže sezoni peludi trave zabilježena su manja smanjenja rezultata za simptome i primjenu lijekova; početak liječenja lijekom Grazax približno 2 mjeseca prije sezone peludi trave i nastavak liječenja tijekom sezone doveli su do smanjenja rezultata za simptome za 16% (p=0,071) i smanjenja rezultata za primjenu lijekova za 28% (p=0,047) (potpuni skup podataka za analizu).

Pedijatrijska populacija

Kratkoročna djelotvornost lijeka Grazax na rinokonjunktivitis ispitivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (GT-12) provedenom u 238 djece (u dobi od 5 do 16 godina) s rinokonjunktivitisom induciranim izlaganjem peludi trave, neovisno o istodobnoj

prisutnosti astme. Bolesnici su započeli liječenje prije sezone peludi trave te su ga nastavili tijekom cijele sezone (Tablica 4).

Dugoročna djelotvornost lijeka Grazax ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multinacionalnom ispitivanju (GT-21) provedenom u 812 djece (u dobi od 5 do 12 godina) koja su u anamnezi imala klinički relevantan rinokonjunktivitis induciran izlaganjem peludi trave, ali ne i astmu.

Svakodnevnim liječenjem lijekom Grazax tijekom 3 godine ostvaren je učinak na simptome rinokonjunktivitisa koji se održao i nakon liječenja. Učinak na simptome rinokonjunktivitisa bio je primjetan pri ocjenama koje su se provodile tijekom cijelog 5-godišnjeg razdoblja ispitivanja, tijekom 2-godišnjeg razdoblja praćenja nakon završetka liječenja i na kraju ispitivanja. Podaci o kliničkoj djelotvornosti navedeni su u Tablici 4.

Tablica 4. Djelotvornost lijeka Grazax kod rinokonjunktivitisa u djece

| | Grazax | Placebo | Apsolutna razlika [CI 95%] | Relativna razlika* (%) [CI 95%] | p-vrijednost |
|---|--------|---------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| GT-12 | | | | | |
| Broj ispitanika obuhvaćenih analizom | 117 | 121 | | | |
| Primarne mjere ishoda | | | | | |
| Rezultat za simptome rinokonjunktivitisa ^A | 2,18 | 2,80 | 0,62 [0,10; 1,15] | 22% [4%; 38%] | 0,0215 |
| Rezultat za primjenu lijekova za rinokonjunktivitis ^B | 0,78 | 1,19 | 0,41 | 34% | 0,0156 |
| Ključne sekundarne mjere ishoda | | | | | |
| Rezultat za simptome rinokonjunktivitisa ^A , vrhunac sezone peludi trave | 2,84 | 3,91 | 1,07 [0,32; 1,81] | 27% [9%; 43%] | 0,0059 |
| Rezultat za primjenu lijekova za rinokonjunktivitis ^B , vrhunac sezone peludi trave | 0,87 | 2,40 | 1,53 | 64% | 0,0013 |
| Dobri dani ^C | 52% | 42% | 9% [1%; 17%] | 22% [3%; 45%] | 0,0225 |
| GT-21 | | | | | |
| Broj ispitanika obuhvaćenih potpunim skupom podataka za analizu | 398 | 414 | | | |
| Sekundarna mjera ishoda: Godišnji simptomi rinokonjunktivitisa^D tijekom sezone peludi trave | | | | | |
| Liječenje, 1. godina | 19,4 | 25,5 | 6,1 [2,7; 9,4] | 24% | < 0,001 |
| Liječenje, 2. godina | 20,3 | 28,8 | 8,4 [5,0; 11,9] | 29% | < 0,001 |
| Liječenje, 3. godina | 21,9 | 31,1 | 9,23 [5,7; 12,8] | 30% | < 0,001 |
| Praćenje, 4. godina | 23,5 | 30,3 | 6,7 [3,1; 10,3] | 22% | < 0,001 |
| Praćenje, 5. godina | 19,6 | 25,5 | 5,8 [2,2; 9,4] | 23% | 0,002 |
| Sekundarna mjera ishoda: Dnevni simptomi rinokonjunktivitisa^E tijekom sezone peludi trave | | | | | |
| Praćenje, 5. godina | 15,2 | 19,5 | 4,4 [1,35; 7,40] | 22% | 0,005 |

Sekundarna mjera ishoda: Dnevni rezultat za primjenu lijekova za rinokonjunktivitis^F tijekom sezone peludi trave

| | | | | | |
|---------------------|-----|-----|-------------------|-----|---------|
| Praćenje, 5. godina | 4,9 | 6,7 | 1,8 [0,9; 2,7] | 27% | < 0,001 |
|---------------------|-----|-----|-------------------|-----|---------|

*Relativna razlika = |apsolutna razlika|/placebo.

^ARezultat za simptome: Srednja vrijednost dnevnog rezultata za simptome rinokonjunktivitisa kod svakog pojedinog ispitanika tijekom sezone peludi trave. Simptomi rinokonjunktivitisa uključivali su curenje iz nosa, začepljen nos, kihanje, svrbež nosa, osjećaj pijeska u očima/crvenilo očiju/svrbež očiju i suzenje očiju.

Parametrijska analiza (podaci transformirani kvadratnim korijenom), relativna razlika inverzno transformiranih prilagođenih srednjih vrijednosti.

^BRezultat za primjenu lijekova: Medijan dnevnog rezultata za primjenu lijekova za rinokonjunktivitis kod svakog ispitanika tijekom sezone peludi trave. Lijekovi koji su se koristili bili su loratidin tablete, levokabastin kapi za oko, budesonid sprej za nos i prednizolon tablete. Neparometrijska analiza, relativna razlika medijana.

^CDobri dani: postotak dana tijekom kojih ispitanici nisu primijenili nijedan lijek za brzo ublažavanje simptoma i tijekom kojih im je rezultat za simptome bio najviše 2. Parametrijska analiza (netransformirani podaci), relativna razlika prilagođenih srednjih vrijednosti.

^DSimptomi mjereni godišnjim VAS rezultatom: Rezultat na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *visual analogue scale*, VAS) koji opisuje „kakva je ispitanikova peludna groznica bila tijekom proteklih tjedan dana“ na ljestvici od 100 mm, u rasponu od „nema simptoma“ do „teški simptomi“ (procjenjuje se jednom). Parametrijska analiza, relativna razlika prilagođenih srednjih vrijednosti.

^ESimptomi mjereni dnevnim VAS rezultatom: Srednja vrijednost dnevnog rezultata na vizualnoj analognoj ljestvici (VAS) koji opisuje „kakva je ispitanikova peludna groznica bila danas“ na ljestvici od 100 mm, u rasponu od „nema simptoma“ do „teški simptomi“, tijekom 14-dnevnog razdoblja. Parametrijska analiza (podaci transformirani kvadratnim korijenom), relativna razlika inverzno transformiranih prilagođenih srednjih vrijednosti.

^FRezultat za primjenu lijekova: Srednja vrijednost dnevnog rezultata za primjenu lijekova za rinokonjunktivitis tijekom 14-dnevnog razdoblja. Parametrijska analiza (podaci transformirani kvadratnim korijenom), relativna razlika inverzno transformiranih prilagođenih srednjih vrijednosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Glavni dio alergena u lijeku Grazax čine polipeptidi i proteini, za koje se očekuje da će se razgraditi do aminokiselina i malih polipeptida u lumenu probavnog sustava i tkivima. Ne očekuje se da će se alergeni iz lijeka Grazax apsorbirati u krvotokni sustav u značajnoj mjeri. Stoga nisu provedena farmakokinetička ispitivanja na životinjama ni klinička ispitivanja farmakokinetičkog profila i metabolizma lijeka Grazax.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja opće toksičnosti u miševa nisu ukazala ni na kakav poseban rizik za ljude. U toksikološkim ispitivanjima u pasa primjena dnevne doze tijekom 52 tjedna bila je povezana s vaskulitisom/perivaskulitisom u mužjaka, ali ne i ženki. Ne očekuje se da postoji rizik od razvoja vaskulitisa/perivaskulitisa u ljudi. U kombiniranom ispitivanju plodnosti i embriofetalnog razvoja u miševa primjena lijeka nije utjecala na uspješnost parenja ni plodnost te nisu utvrđeni štetni učinci na plod. U ispitivanju prenatalnog/postnatalnog razvoja u miševa zabilježen je normalan razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

želatina (riblja)
manitol
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijske blister kartice s odstranjivom aluminijskom folijom uložene u kartonsku kutiju. Jedna blister kartica sadrži 10 sublingvalnih liofilizata.

Veličine pakiranja: 30 (3 x 10) sublingvalnih liofilizata, 90 (9 x 10) sublingvalnih liofilizata i 100 (10 x 10) sublingvalnih liofilizata.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-377814790

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

01.07.2021. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16.09.2022.