

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRAZAX 75.000 SQ-T oral liyofilizat

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir oral liyofilizat 75.000 SQ-T Timothy (*Phleum pratense*) çim polenlerinin standardize edilmiş alerjen ekstraktı içerir.

[Tablet başına Standardize edilmiş Kalite birimi (SQ-T)]

Yardımcı maddeler:

Mannitol 12.70 mg
Sodyum hidroksit kafi miktar

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Oral liyofilizat

Bir yüzü baskılı, beyaz ya da beyaza yakın yuvarlak oral liyofilizat.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

Çim polenine özgü IgE ve/veya pozitif deri prick testiyle tanısı konulmuş ve klinik olarak ilgili semptomları olan yetişkin ve çocuklarda (5 yaş ve üstü) çim poleninin tetiklediği rinit ve konjunktivit hastalık seyrini değiştirici tedavisi.

Tedavi uygulanacak çocuklar dikkatle seçilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve çocuklar (5 yaş ve üstü) için tavsiye edilen doz günde bir oral liyofilizattır (75.000 SQ-T).

Çocuklarda (5 yaşından küçük) ve yaşlılarda (65 yaş ve üstü) Grazax ile immünoterapiye ilişkin klinik deneyim bulunmamaktadır.

GRAZAX tedavisi sadece alerjik hastalıkların ve alerjik reaksiyonların tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından başlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

Oluşabilecek yan etkiler ve alınması gereken tedbirler hakkında hastaya bilgi verme olanağı sağlayacağından, ilk oral liyofilizatın tıbbi gözetim altında (20-30 dakika) alınması önerilmektedir.

İlk polen mevsiminde semptomlarda herhangi bir düzelme gözlenmezse, tedaviye devam etme endikasyonu bulunmamaktadır.

GRAZAX ile tedaviye 3 yıl süresince devam edilmesi önerilir. Yetişkinler için 3 yıllık tedavi ve 2 yıllık izleme verileri mevcuttur. Çocuklarda, GRAZAX ile tedavi üzerine, bir çim poleni mevsiminin ötesinde veri mevcut değildir.

İlk çim poleni mevsiminde elde edilecek klinik etkinin ortaya çıkması, tedaviye çim poleni mevsimi başlangıcından en az 4 ay önce başlanırsa, beklenir. Eğer tedavi, mevsimden 2-3 ay önce başlatılırsa kısmi etkinlik sağlanabilir.

GRAZAX bir oral liyofilizattır. Oral liyofilizat kuru parmaklarla blister birimlerinden alınmalıdır ve dil altında dağılacağı yere konulmalıdır.

Yaklaşık bir dakika süresince yutulmamalıdır. Bunu takip eden beş dakika süresince yiyecek ve içecek alınmamalıdır.

Oral liyofilizat, blister açıldıktan sonra hemen alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ürünün etkin bileşenlerinin (polipeptidler, proteinler) dolaşım sistemine absorbe olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Lokal dokularda ve gastrointestinal sistemde daha küçük polipeptidlere ve aminoasitlere metabolize olduğundan, ürünün kullanımının böbrek veya karaciğer fonksiyonları değişikliklerinden etkilenmesi beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

5 yaşından küçük çocuklarda GRAZAX ile immünoterapi üzerine klinik deneyim bulunmamaktadır.

Çocukları tedavi edecek doktorlar çocuklardaki alerjik hastalıkların tedavisinde deneyimli olmalıdır ve bu yaş grubundaki hastalar beklenen etkinlik seviyesine göre dikkatle seçilmelidir (Bkz. Bölüm 5.1).

Çocuklarda GRAZAX ile tedavi üzerine bir çim poleni mevsimi dışında veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda (65 yaş ya da üstü) GRAZAX ile immünoterapi üzerine klinik deneyim bulunmamaktadır.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta (yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız),
- Bağışıklık sistemini etkileyen malignite ya da otoimmün hastalıklar, immun kompleks hastalıklar veya immun yetmezlik hastalıkları gibi sistemik bozukluklarda,
- Şiddetli oral mikozis veya ülserasyonların eşlik ettiği oral liken planus gibi şiddetli semptomlar ile seyreden ağız boşluğundaki enflamatuvar durumlarda,
- Kontrolsüz veya şiddetli astımı olan hastalar (yetişkinlerde: yeterli farmakolojik tedavi altında beklenen FEV₁ değeri < %70, çocuklarda: yeterli farmakolojik tedavi altında beklenen FEV₁ değeri < %80) GRAZAX immünoterapisi ile tedavi edilmemelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diş çekilmesi dahil oral cerrahi müdahale durumunda ve çocuklarda süt dişi dökülmesinde GRAZAX ile tedavi oral kavitenin iyileşmesi için 7 gün süreyle durdurulmalıdır.

Astımı olan ve beraberinde akut üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda, enfeksiyon geçinceye kadar, GRAZAX tedavisi geçici olarak kesilmelidir.

GRAZAX tedavisinde hasta alerjik semptomlara neden olan alerjenlere maruz kalmaktadır. Dolayısıyla, tedavi süresince birincil hafif ya da orta şiddette lokal alerjik reaksiyonlar beklenir. Eğer hastada tedavi sebebiyle önemli lokal advers reaksiyonlar meydana gelirse anti alerjik tedavi (örneğin, antihistaminikler) düşünülmelidir.

Pazara verildikten sonra elde edilen deneyime göre, ciddi anafilaktik reaksiyon vakaları edilmiştir. Bu bakımdan tedavinin başında tıbbi kontrol önemli bir tedbirdir. Bazı vakalardaki ciddi anafilaktik reaksiyon ilk dozdan sonraki dozlarda meydana gelmiştir.

Sistemik semptomlar, ateş basması, avuç içlerinde ve ayak tabanında ve vücudun diğer bölgelerinde yoğun kaşıntı (ürtiker gibi) şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca, sıcaklık hissi, genel

rahatsızlık ve ajitasyon/anksiyete durumları da ortaya çıkabilir. Şiddetli sistemik reaksiyonlar, anjiyoödem, yutma güçlüğü, solunum güçlüğü, ses değişiklikleri, hipotansiyon ya da boğazda doluluk hissi olması durumunda derhal bir doktora başvurulmalıdır. Böyle durumlarda tedavi tamamen kesilmeli veya doktor tarafından aksi tavsiye edilinceye kadar devam edilmemelidir. Tedavi alan astım hastaları, astımın kötüleştiğine dair semptomlar ve belirtilerle karşılaşmaları halinde, tedaviyi kesmelidir ve tedavinin devamını değerlendirmek amacıyla derhal doktora başvurulmalıdır.

Önceden sübkütanöz uygulanan çim poleni immünoterapisine karşı sistemik bir reaksiyon göstermiş hastalarda, GRAZAX kullanımıyla şiddetli bir reaksiyon oluşma riski artabilir. GRAZAX tedavisine başlama kararı dikkatle değerlendirilmeli ve oluşabilecek reaksiyonların tedavisi sağlanabilmelidir.

Ciddi anafilaktik reaksiyonlar adrenalin ile tedavi edilebilir. Trisiklik antidepresanlar ve/veya monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOIs) ile tedavi gören hastalarda, adrenalin kullanımı, adrenalin'in olası ölümcül sonuçlar doğurabilecek etkilerini artırabilir; bu durum spesifik immünoterapi başlamadan önce göz önüne alınmalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, GRAZAX tedavisi ile ilişkili olarak izole eozinofilik özofajit vakaları bildirilmiştir. Disfaji veya hazımsızlık gibi şiddetli ya da sürekli gastro-özofageal semptomları olan hastalarda, GRAZAX tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

GRAZAX tedavisi ve eş zamanlı aşı uygulaması ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır. Hastanın genel tıbbi durumu değerlendirildikten sonra GRAZAX tedavisi kesilmeden aşı uygulanabilir.

GRAZAX balıktan elde edilmiş jelatin içerir. Mevcut veriler şiddetli balık alerjisi olan hastalardaki alerjik reaksiyonlarda bir artma riski göstermemiştir. Bununla birlikte, bu gibi hastalarda GRAZAX tedavisi başlatıldığında bu durumun biliniyor olması önerilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Semptomatik anti-alerjik ilaçlarla (örneğin, antihistaminikler, kortikosteroidler ve/veya mast hücre stabilizatörleri) eş zamanlı tedavi hastanın immünoterapiye olan tolerans düzeyini artırabilir.

GRAZAX tedavisi süresince diğer alerjenlerle eş zamanlı tedavinin muhtemel riskleri ile ilgili veri mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Etkin maddenin absorbe edildiği ve dolaşım sistemine katıldığına dair kanıt olmadığından, kontraseptifler ile etkileşim potansiyeli beklenmemektedir. Tedavi sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

GRAZAX'ın gebe kadınlarda kullanımına yönelik klinik veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fetüs üzerinde bir risk artışına işaret etmemektedir. GRAZAX tedavisi gebelik süresince başlatılmamalıdır. Eğer tedavi sırasında gebelik meydana gelirse, tedavi hastanın genel durumu (akciğer fonksiyonu dahil) ve GRAZAX'ın önceki uygulamalarına karşı hastanın reaksiyonu değerlendirildikten sonra devam edebilir. Önceden astımı olan hastalarda gebelik boyunca yakın takip önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda GRAZAX kullanımı hakkında klinik veri mevcut değildir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde olumsuz bir etki beklenmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Etkin maddelerin absorbe edildiği ve dolaşım sistemine katıldığına dair klinik data yoktur.

Fertilité üzerine GRAZAX kullanımı hakkında klinik veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GRAZAX ile tedavinin araç ve makine kullanımı üzerine hiç etkisi yoktur ya da ihmal edilecek kadar az bir etkisi vardır.

4.8.İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Yetişkin ve çocuk hastalarda GRAZAX tedavisinin araştırıldığı çalışmalarda, GRAZAX alan hastaların %56'sında tedavinin ilk 3 ayı boyunca yan etki bildirilmiştir. Yan etki bildiren hastaların sayısı daha sonraki tedavi boyunca belirgin ölçüde azalmıştır.

GRAZAX ile tedavi edilen yetişkin ve çocuk hastalarda, çok yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar ağızda genellikle hafif ya da orta şiddetli lokal alerjik reaksiyonlardır. Hastaların çoğunda bu reaksiyonlar tedavinin başında başlamış, her bir GRAZAX alımını takip eden dakikalar ila saatler içinde devam etmiş ve 1 ila 7 gün içinde kendiliğinden hafifleme eğiliminde olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıdaki istenmeyen etkiler tablosu, çim polenin tetiklediği hafif ve orta dereceli astımı olan hastalar dahil mevsimsel çim polenin indüklediği rinokonjunktiviti olan yetişkin ve çocuk hastalarda, GRAZAX'ın araştırıldığı kontrollü klinik deneylerden elde edilen verilere dayanmaktadır.

İlaça bağlı istenmeyen reaksiyonlar aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak sıklıklarına göre gruplara ayrılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Çok seyrek ($< 1/10000$), Bilinmiyor (sıklığı tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Faranjit, rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Larenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı, parestezi

Yaygın olmayan: Sersemlik, disguzi (tat almada bozukluk)

Göz hastalıkları:

Yaygın: Göz kaşıntısı, konjunktivit

Yaygın olmayan: Konjonktival hiperemi, konjunktival tahriş, sulanmada artış, gözde şişlik
göz kapağı ödemi

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Kulak kaşıntısı

Yaygın olmayan: Kulak rahatsızlığı, kulak ağrısı

Solunum, göğüs ve mediasten hastalıkları:

Çok yaygın: Boğazda tahriş

Yaygın: Hapşırma, astım, öksürük, boğazda kuruma, dispne, burun rahatsızlığı, burun konjesyonu, farenks ödemi, burun akıntısı, allerjik rinit, orofarenjiyal ağrı

Yaygın olmayan: Ses kısıklığı, boğazda darlık, farenks eritraması, farenjiyal hipoestezi, bademcik hipertrofisi, hırıltı, orofarenjiyal şişlik
Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Oral kaşıntı

Yaygın: Ağızda ödem, dudak şişmesi, oral rahatsızlık, ağızda uyuşma, stomatit, dilde şişme, yutma güçlüğü, karın ağrısı, ishal, hazımsızlık, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Ağız mukozasında eritem, orofarenkste rahatsızlık, damakta ödem, ağız kuruluğu, dudakta kabarcık oluşması, kilitis, oral ağrı, oral bozukluk odinofaji, tükürük bezi büyümesi, aşırı tükürük bezi salgısı, diş eti şişliği, diş eti ağrısı, aftöz stomatit, ağız ülseri dilde şişlik, dil bozukluğu, dilde iltihaplanma, ağız yanması sendromu, gastrit, gastroözofageal reflü, karın ağrısı, iştahsızlık

Seyrek: eozinofilik özofajit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı, ürtiker, egzama, döküntü

Yaygın olmayan: Yüz şişmesi gibi anjiyoödem, eritem, yüzde kızarıklık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Halsizlik, göğüste rahatsızlık, ateş

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, sıcaklık hissi, kırıklık keyifsizlik, yabancı madde hissi

Eğer hasta tedavi sebebiyle önemli advers etkiler yaşarsa, anti-alerjik tedavi düşünülmelidir.

Pazara verildikten sonra elde edilen deneyime göre anafilaktik şok dahil olmak üzere ciddi anafilaktik reaksiyon vakaları rapor edilmiştir. Bu bakımdan tedavinin başında tıbbi kontrol önemli bir tedbirdir. Bazı vakalardaki ciddi anafilaktik reaksiyon ilk dozdan sonraki dozlarda meydana gelmiştir. Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4.

Şiddetli sistemik reaksiyonlar, anjiyoödem, yutma güçlüğü, solunum güçlüğü, ses değişiklikleri, hipotansiyon ya da boğazda doluluk hissi durumunda derhal doktora başvurulmalıdır. Bu gibi durumlarda tedavi ya kalıcı olarak kesilmeli ya da doktor tarafından aksi tavsiye edilinceye kadar devam edilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

GRAZAX ile tedavi edilen çocuklar ve adolosanlarda bütün olarak yan etki profili yetişkinlerde gözlenen ile benzerdir. Ciddi olmayan sistemik allerjik reaksiyon, konjunktival tahriş, farenks eritemi, dudakta şişme, tükürük bezi büyümesi, eritem, kulak ağrısı ve göğüs ağrısı pediyatrik popülasyonda yukarıdaki listeden daha sıklıkla rapor edilmiştir (yaygın). Olaylar ağırlıklı olarak hafiften orta şiddetliye doğrudur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; fax: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Faz I çalışmalarında çim polen alerjisi olan yetişkin hastalar 1.000.000 SQ-T'ye kadar doza maruz kalmışlardır. Önerilen günlük 75,000 SQ-T dozun üstünde doza maruz kalan çocuklar için veri yoktur.

Günlük tavsiye edilen dozdan daha yüksek doz alınmışsa, sistemik reaksiyon riski veya şiddetli lokal reaksiyonlar dahil yan etkilerin riski artabilir. Anjiyoödem, yutma güçlüğü, solunum güçlüğü, ses değişiklikleri ya da boğazda doluluk hissi gibi şiddetli sistemik reaksiyonlar oluşursa, derhal tıbbi değerlendirme gerekir. Bu reaksiyonlar uygun semptomatik ilaçlarla tedavi edilmelidir.

Bu tür durumlarda tedavi kalıcı olarak kesilmeli ya da doktor tarafından aksi tavsiye edilmediği sürece devam edilmemelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Alerjen ekstraktları, çim poleni.
ATC kodu: V01AA02.

Etki mekanizması

Alerjen ürünleri ile özgün immünoterapi, alerjik kişilere tekrarlayan dozlarda alerjen uygulanarak immünomodülatör mekanizmaların etkinleştirilmesini ve daha sonraki allerjen maruziyetinde semptomlarda sürekli olarak azalmayı sağlar; ilaç kullanma gereksinimini azaltarak yaşam kalitesini yükseltir.

Yetişkinlerde GRAZAX ile 3 yıl devam eden günlük bir tedavi, tedavi tamamlandıktan sonraki sürekli bir etki ile gösterildiği gibi, hastalığın seyrinin değişmesiyle sonuçlanmıştır (etki, 1 ve 2 yıl takip süresinin sonrasında kanıtlanmıştır). Etkinin büyüklüğü, 2. sezondaki pik ve 3. sezondan 5. sezona kadar kademeli bir azalmaya yönelik olası bir eğilim ile 5 sezon boyunca değişmiştir. Tedavi etkinliğinde meydana gelen değişiklik, çim polenine maruz kalma değişimini takip etmiştir (1 ek tedavi sezonu + 2 tedavisiz takip sezonu - aşağıdaki tabloya bakınız.). Bununla birlikte, 3. ve

5. Sezonlarda görülen tedavi etkisinin kademeli olarak azalmasına yönelik olası eğilim için tek açıklama çim polenlerine maruziyetin azalması ise, tedavi etkinliği hemen tespit edilememektedir.

GRAZAX çim poleninin sebep olduğu rinit ve rinokonjunktivit hastalık seyrini değiştirici tedavisi için kullanılır.

Bağışıklık sistemi farmakodinamik etkinin hedefidir. Amaç hastanın tedavi edildiği alerjene karşı bir immün cevaba yol açmaktır. Spesifik immünoterapinin klinik etkileriyle ilgili tam ve kesin etki mekanizması bütünüyle anlaşılmamış ve belgelenmemiştir. GRAZAX ile tedavinin çime karşı sistemik kompetitif antikor cevabını indüklediği ve spesifik IgG₄ artışını, tedavinin 3 yılı boyunca tetiklediği görülmüştür. Grazax kullanılmayan 2 yıllık tedavi sonrasında spesifik IgG₄ teki artış hala devam etmekteydi. Bu verilerin klinik anlamlılığı kanıtlanmamıştır.

Yetişkinlerde klinik etkinlik

Bir plasebo kontrollü, çift kör, randomize çok uluslu çalışmada, günde bir GRAZAX'ın etkinliği rinokonjunktivite yol açan çim polen alerjisi olan 634 yetişkin hastada değerlendirilmiştir. Hastaların % 72'sinde çim poleni dışında bir ya da daha fazla alerjene karşı deri prick testi pozitif bulunmuştur. Etkinlik, bir çim polen mevsimi süresince ortalama günlük rinokonjunktivit semptomuna ve tedavi skoruna dayandırılmıştır. Tedavi ilk çim poleni mevsiminin beklenen başlama tarihinden en az 16 hafta önce başlatılmıştır ve bütün yıl boyunca devam etmiştir.

Çim polen mevsiminde, çim poleni dışında başka alerjenlerden kaynaklı anlamlı alerjik semptomları olan hastalarda GRAZAX'ın etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

3 yıl devam eden günlük GRAZAX tedavisi (1-3 yıl) ve 2 yıllık takip (4.-5. yıl) sonrasındaki sonuçlar aşağıda verilmiştir:

Birincil etkinlik sonlanım noktaları (1-5 yıl)

	Tedavi 1.yıl	Tedavi 2.yıl	Tedavi 3.yıl	Takip 4.yıl	Takip 5. yıl
Analize dahil edilmiş deneklerin sayısı ^A					
Grazax	282	172	160	142	137
Plasebo	286	144	127	115	104
Rinokonjunktivit semptom skoru^B					
Grazax: Ortalama (Medyan)	2,85 (2.6)	2.40 (1.94)	2.56 (2.04)	2.68 (2.27)	2.56(2.18)
Plasebo: Ortalama (Medyan)	4.14 (3.8)	3.76 (3.45)	3.59 (3.23)	3.63 (3.27)	3.40(3.15)
Ortalamalardaki fark					
Mutlak	1.29	1.36	1.04	0.95	0.84
[CI %95]	[0.90;1.68]	[0.86; 186]	[0.52;1.56]	[0.40;1.50]	[0.28; 1.41]
Rölatif plasebo (%)	%31	%36	%29	%26	%25
[CI %95]	[%22; %41]	[%23; %49]	[%14; %43]	[%11; %41]	[%9; %37]
p-değeri ANOVA	<0.0001	<0.0001	0.0001	0.0007	0.0037
Ortalamalardaki fark					
Mutlak	1.2	1.51	1.19	1.00	0.97
Rölatif plasebo (%)	%32	%44	%37	%31	%31
Rinokonjunktivit tedavi skoru^C					
Grazax: Ortalama (Medyan)	1,65 (1.0)	1.74 (0.46)	1.82 (0.82)	2.32 (1.23)	2.42 (1.62)
Plasebo:Ortalama (Medyan)	2.68 (2.2)	3.19 (1.71)	3.04 (2.07)	3.25 (2.58)	3.04 (2.06)
Ortalamalardaki fark					
Mutlak	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]
Rölatif plasebo (%)	%39	%46	%40	%29	%20
[CI %95]	[%24; %54]	[%24; %68]	[%17; %63]	[%4; %53]	[%-8; %40]
p-değeri ANOVA	<0.0001	<0.0001	0.0007	0.0215	0.1136
Ortalamalardaki fark					
Mutlak	1.2	1.25	1.25	1.35	0.44
Rölatif plasebo (%)	%55	%73	%60	%52	%21

^A Çalışma, başlangıçta 1- yıllık araştırma olarak planlanmıştır. Orijinal 634 denekten 546'sı ilk yılı tamamlamıştır. Araştırma 2 yıl daha tedavi ve 2 yıllık takip süresi olarak uzatılmıştır. Uzatma içinde dahil olan 351 denek kayıt için seçilmiş (merkezlerin kapanması sebebiyle 74'ünün kaydı yapılmamıştır) ve bunlar orijinal 634 denekin bir temsilci alt grubu olmuştur. Analizlerdeki deneklerin sayısı çim poleni mevsimi süresince günlük verileri sağlayan bütün deneklerdir.

^B Semptom skoru Çim polen mevsimi için her bir deneğin ortalama günlük rinokonjunktivit semptom puanı. Burun akması, burun tıkanıklığı, hapşırma, burun kaşıntısı, gözde kum hissi/kırmızı göz /gözde kaşıntı ve göz sulanması gibi rinokonjunktivit semptomları. Rinokonjunktivit semptom puanı aralığı 0-18'dir, üst değer bahsi geçen kategorilerde uzamış çok şiddetli semptomları içerir. Çalışmadaki tüm kayıtların %95'i 9 ya da daha azıdır.

^C Tedavi skoru: Çim polen mevsimi için her bir deneğin ortalama günlük rinokonjunktivit tedavi skoru. Kullanılan ilaçlar loratadin (tablet başına 6 puan), olopatadin göz damlası (her damla 1.5 puan) (sadece 2-5. yıl), budesonid burun spreyi (fıslama başına 1 puan) ve prednison 5 mg'dı (tablet başına 1.6 puan). Rinokonjunktivit tedavi puanı aralığı 0-36'dır, üst değer bahsi geçen maddelerin yüksek dozları için uzamış ihtiyacı içerir. Çalışmadaki tüm kayıtların %95'i 11 ya da daha azıdır.

İkincil etkinlik sonuçları noktaları (1-5. yıl)

	Grazax Ortalama (Medyan)	Plasebo Ortalama (Medyan)	Mutlak fark Ortalama [CI %95]	Rölatif Fark* (%) [CI %95]	p-değeri ANOVA
1. tedavi yılı					
Deneklerin sayısı ^A	282	286			
Yaşam kalitesi puanı ^B	1.03 (0.9)	1.40 (1.4)	0.37 [0.23;0.50]	%26 [%16;%36]	<0.0001
Global değerlendirme ^C	%82	%55	%27 [%20;%34]	%49 [%36; %63]	<0.0001
“İyi” olunan günler ^D	%45 (%40)	%33 (%22)	%12 [%8;%17]	%38 [%23; %53]	<0.0001
%50’den fazla “iyi günü olan” ^D hastaların yüzdesi	%40	%24	%16 [%8;%24]	%66 [%34; %98]	<0.0001
2. tedavi yılı					
Deneklerin sayısı ^A	172	144			
Yaşam kalitesi puanı ^B	0.85 (0.63)	1.26 (1.05)	0.41 [0.23;0.59]	%33 [%18;%49]	<0.0001
“İyi” olunan günler ^D	%49.6 (%47.5)	%33.4 (%26.5)	%16.2 [%9.4;%22.9]	%48 [%28; %69]	<0.0001
%50’den fazla “iyi günü olan” ^D hastaların yüzdesi	%47.1	%28.5	%18.6 [7.5; 29.7]	%65 [%26; %104]	0.0008
Semptomsuz ve ilaçsız günler ^F	%45.8 (%42.6)	%31.7 (%24.1)	%14.2 [%6.0; %20.5]	%45 [%19; %65]	<0.0001
3.tedavi yılı					
Deneklerin sayısı ^A	160	127			
Yaşam kalitesi puanı ^B	0.78 (0.60)	1.01 (0.92)	0.23 [0.07;0.40]	%23 [%7;%40]	0.0058
“İyi” olunan günler ^D	%43.0 (%41.0)	%30.4 (%22.0)	%12.6 [%5.6; %19.7]	%41 [%18; %65]	0.0004
%50’den fazla “iyi günü olan” ^D hastaların yüzdesi ^{DE}	%43	%24	%19 (fark oranı 2.4[1.4; 4.0])	%79	0.0011 [#]
Semptomsuz ve ilaçsız günler ^F	%34.1 (%26.6)	%24.1 (%14.8)	%10.0 [%3.3; %16.7]	%41.7 [%14; %69]	0.0035
4.takip yılı					
Deneklerin sayısı ^A	142	115			
Yaşam kalitesi puanı ^B	0.82 (0.64)	1.07 (0.97)	0.25 [0.08;0.41]	%23 [%7;%38]	0.0041

“İyi” olunan günler ^D	%50.0 (%51.9)	%38.1 (%31.6)	%11.9 [4.4; 19.4]	%31 [12; 50]	0.0020
%50’den fazla “iyi günü olan” ^D hastaların yüzdesi ^{DE}	%53.1	%34.0	%19.1 (fark oranı 2.2[1.3; 3.7])	%56	0.0031 [#]
Semptomsuz ve ilaçsız günler ^F	%35.2 (%25.7)	%27.6 (%17.2)	%7.6 [0.41- %14.8]	%27 [1; %54]	0.0384
5.takip yılı					
Deneklerin sayısı ^A	137	104			
Yaşam kalitesi puanı ^B	0.69 (0.56)	0.85 (0.85)	0.16 [-0.01;0.33]	%19 [-2; %38]	0.0587
“İyi” olunan günler ^D	% 49.7 (%51.1)	%40.0 (%32.9)	%9.74 [1.5; %17.9]	%24 [3; %52]	0.0203
%50’den fazla “iyi günü olan” ^D hastaların yüzdesi	%49.5	%35.0	%14.5 (k oranı 1.8 [1.1;3.1])	%41	0.0280
Semptomsuz ve ilaçsız günler ^F	%35.5 (%25.9)	%28.0 (%18.2)	%5.5 [-2.4- %13.4]	%20 [-8; %57]	0.1737
* Rölatif fark= Mutlak fark/plasebo; k oranı mükemmel kontrolü sağlamak içindir; p değeri k oranı içindir.					
# Fark oranı için p-değeri					
^A Çalışma, başlangıçta 1- yıllık araştırma olarak planlanmıştır. Orijinal 634 denekten 546’sı ilk yılı tamamlamıştır. Araştırma 2 yıl daha tedavi ve 2 yıllık takip süresi olarak uzatılmıştır. Uzatma içinde dahil olan 351 denek kayıt için seçilmiş (merkezlerin kapanması sebebiyle 74’ünün kaydı yapılmamıştır) ve bunlar orijinal 634 denekin bir temsilci alt grubu olmuştur. Analizlerdeki deneklerin sayısı çim poleni mevsimi süresince günlük verileri sağlayan bütün deneklerdir.					
^B Yaşam kalitesi, domain aktivite limitindeki 28 maddenin, uyku problemleri, burun semptomları, göz semptomları, burun/göz dışı semptomları, pratik problemler ve duygusal fonksiyon dahil Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Anketiyle değerlendirilmiştir. Yüksek puan daha kötü bir yaşam kalitesini yansıtmaktadır. Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Anketi skor aralığı 0-6’dır, üst değer bahsi geçen kategorilerde uzamış çok şiddetli etkileri içerir. Çalışmadaki tüm kayıtların %95’i 4 ya da daha azdır.					
^C Global değerlendirme: Daha önceki mevsimlere kıyasla tedavi mevsiminde rinokonjunktivit semptomlardaki düzelme gözlenen deneklerin yüzdesi					
^D “İyi”olunan günler: Deneklerin hiçbir kurtarma ilacı kullanmadığı ve semptom puanlarının 2’den daha fazla olmadığı günlerin yüzdesi.					
^E Üçüncü yıl ve 2 takip yılı için, sözü geçen çim poleni mevsimi süresince %50 den fazla “iyi günü olan” ların fark oranı yoluyla analiz edilmiştir.					
^F Semptom ve ilaçsız günler: Deneklerin hiçbir ilaç kullanmadığı ve semptomlarının olmadığı günlerin yüzdesi					

Puanlanan her bir rinokonjunktivit semptomu için istatistiksel olarak anlamlı etki gösterilmiştir (burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırma, burun kaşınması, gözde kum hissi/kırmızı göz /gözde kaşıntı ve göz sulanması).

Tedavi öncesi kısa bir araştırmada, semptom ve tedavi skorlarında daha düşük bir azalma bulunurken; çim polen mevsiminden yaklaşık 2 ay önce başlatılan ve çim polen mevsimi süresince devam edilen GRAZAX tedavisi, semptom puanında % 16’lık (p=0,071) bir azalma ve tedavi skorunda %28’lik (p=0,047) bir azalma ile sonuçlanmıştır (tam analiz seti).

Çocuklarda klinik etkinlik

GRAZAX'ın etkinliği, çim polenin tetiklediği astımlı veya astımsız rinokonjuktiviti olan çocuklarda (5-16 yaş) randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile araştırılmıştır. Hastalar tedaviye çim poleni mevsiminden önce başlamış ve tüm mevsim süresince devam etmiştir. Çocuklarda rinokonjuktivite için GRAZAX'ın klinik etkinlik verileri aşağıdadır:

Çocuklarda klinik etkinlik

	GRAZAX	Plasebo	Mutlak fark [CI %95]	Rölatif Fark* (%) [CI %95]	p-değeri
Tüm analiz setlerine katılan deneklerin sayısı	117	121			
Birincil sonlanım noktaları					
Rinokonjuktivite semptom skoru ^A	2.18	2.80	0.62 [0.10;1.15]	%22 [%4;%38]	0.0215
Rinokonjuktivite tedavi skoru ^B	0.78	1.19	0.41	%34	0.0156
Anahtar ikincil sonlanım noktaları					
Rinokonjuktivite semptom skoru ^A , Pik çim poleni mevsimi	2.84	3.91	1.07 [0.32;1.81]	%27 [%9;%43]	0.0059
Rinokonjuktivite tedavi skoru ^B , Pik çim poleni mevsimi	0.87	2.40	1.53	%64	0.0013
“İyi” olunan günler ^C	%52	%42	%9 [%1;%17]	%22 [%3;%45]	0.0225
^A Semptom skoru:Çim polen mevsimi için her bir deneğin ortalama günlük rinokonjuktivite semptom puanı. Burun akması, burun tıkanıklığı, hapşırma, burun kaşıntısı, gözde kum hissi/kırmızı göz /gözde kaşıntı ve göz sulanması gibi rinokonjuktivite semptomları. Parametrik analiz (kare-kök transforme veriler), geri döndürülmüş rölatif farkı, ayarlanmış ortalama sonuçlar ^B Tedavi skoru: Çim polen mevsimi için her bir deneğin <u>medyan</u> günlük rinokonjuktivite tedavi skoru. Kullanılan ilaçlar loratadin tabletler, levocabastin göz damlası, budesonid burun spreyi, prednisolon tabletlerdir. Non-parametrik analiz, medyanların rölatif farkı ^C “İyi” olunan günler: Deneklerin hiçbir kurtarma ilacı kullanmadığı ve semptom puanlarının 2’den daha fazla olmadığı günlerin yüzdesi. Parametrik analiz (transfer edilmemiş veriler), ayarlanmış ortalama rölatif farkı *Rölatif fark = Mutlak fark / Plasebo					

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

GRAZAX içindeki alerjenlerin esas kısmı, gastrointestinal sistem lümeni ve dokularda aminoasitlere ve küçük polipeptidlere ayrılması beklenen polipeptid ve proteinlerdir. GRAZAX içindeki alerjenlerin vasküler sistem içerisine anlamlı düzeyde absorbe olması beklenmemektedir.

GRAZAX içindeki alerjenlerin vasküler sisteme anlamlı düzeyde absorbe olması beklenmediğinden, GRAZAX'ın farmakokinetik profilini ve metabolizmasını araştırmak üzere hayvanlar üzerinde hiçbir farmakokinetik çalışma ya da klinik çalışma yürütülmemiştir.

Dağılım:

Geçerli değildir. Bkz. Emilim

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir. Bkz. Emilim

Eliminasyon:

Geçerli değildir. Bkz. Emilim

Doğrusallık:

Sadece tek doz mevcut olduğundan geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Genel toksisite ve farelerde üreme toksisite alanındaki konvensiyonel çalışmalar insanlar için herhangi bir özel tehlike ortaya koymamıştır. Köpekler üzerindeki toksikolojik çalışmalarda 52 haftalık günlük dozlama erkeklerde vaskülit / perivaskülit ile ilişkilendirilmiştir fakat kadınlarda ilişkilendirilmemiştir. İnsanlarda vaskülit/perivaskülit gelişme riski beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Balık jelatini

Mannitol (12.70 mg)

Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu tıbbi ürünün herhangi bir özel saklama talimatı yoktur.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Dış karton kutuda, çıkarılabilir alüminyum folyolu alüminyum blister kartlar. Her bir blister kart 10 oral liyofilizat içerir.

Ambalaj büyüklükleri: 30 (3x10) oral liyofilizat ve 100 (10x10) oral liyofilizat.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ALK İlaç ve Alerji Ürünleri Ticaret Anonim Şirketi

Sahrayıcedid Mahallesi Halk Sokak, No:42/A Kadıköy-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/800

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 06.11.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ