

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grazax 75 000 SQ-T sublingvalt lyofilisat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Standardisert allergenekstrakt av gresspollen fra timotei (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T* per sublingvalt lyofilisat.

* [Standardiserte kvalitetsenheter tablett (SQ-T)]

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvalt lyofilisat.

Hvitt til gråhvitt rundt sublingvalt lyofilisat preget med et symbol på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sykdomsmodifiserende behandling av gresspollenindusert rhinitt og konjunktivitt hos voksne og barn fra fem år med klinisk relevante symptomer som er diagnostisert med en positiv hudpricktest og/eller spesifikk IgE-test for gresspollen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose for voksne og barn fra fem år er et sublingvalt lyofilisat (75 000 SQ-T) daglig.

Behandling med Grazax bør kun initieres av leger med erfaring i behandling av allergiske sykdommer og som kan behandle allergiske reaksjoner.

Eldre populasjon

Det finnes ingen klinisk erfaring med immunterapi utført med Grazax hos eldre (≥ 65 år).

Pediatrik populasjon

Ved behandling av barn, må legene ha erfaring med å behandle allergisykdommer hos barn. Det finnes ingen klinisk erfaring med immunterapi utført med Grazax hos barn under 5 år.

Administrasjonsmåte

For at pasient og lege skal kunne drøfte eventuelle bivirkninger og mulige tiltak, er det anbefalt at det første sublingvale lyofilisatet tas under tilsyn av lege (20-30 minutter).

Klinisk effekt på gresspollenindusert rhinitt og konjunktivitt i gresspollensesongen oppnås dersom behandlingen innledes minst 4 måneder før forventet start av gresspollensesongen og

fortsettes gjennom sesongen. Hvis behandlingen innledes 2-3 måneder før sesongen, kan noe effekt oppnås. Hvis ingen relevant forbedring av symptomene observeres i løpet av den første pollensesongen, er det ingen indikasjon for fortsatt behandling. For langtidseffekt og sykdomsmodifiserende effekt, anbefales det å fortsette daglig behandling i 3 etterfølgende år.

Grazax er et sublingvalt lyofilisat. Det sublingvale lyofilisatet bør tas ut av blisteret med tørre fingre og plasseres under tungen hvor den vil løses opp.

Svelging bør unngås i ca. 1 minutt etter at det sublingvale lyofilisatet er lagt under tungen. Mat og drikke bør ikke inntas de påfølgende 5 minuttene.

Det sublingvale lyofilisatet bør tas umiddelbart etter at blisteret er åpnet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Malignitet eller systemiske sykdommer som har påvirkning på immunsystemet f.eks. autoimmune sykdommer, immunkomplekse sykdommer eller immunsvikt sykdommer.

Inflammatoriske tilstander i munnhulen med alvorlige symptomer som oral lichen planus med sår dannelse eller alvorlig oral mykose.

Pasienter med ukontrollert eller alvorlig astma (voksne: $FEV_1 < 70\%$ av den anslåtte verdi etter tilfredsstillende farmakologisk behandling, barn: $FEV_1 < 80\%$ av den anslåtte verdi etter tilfredsstillende farmakologisk behandling) skal ikke behandles med Grazax.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige systemiske allergiske reaksjoner

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige anafylaktiske reaksjoner og derfor er medisinsk overvåking ved behandlingsstart et viktig sikkerhetstiltak. I noen tilfeller har den alvorlige anafylaktiske reaksjonen oppstått ved doser etter oppstartsdosen.

Systemiske symptomer kan begynne som rødme, intens kløe i håndflatene og fotsålene og andre steder på kroppen (som elveblest). Varmefølelse, generelt ubehag og agitasjon/angst kan også oppstå. Hvis det oppstår alvorlige systemiske reaksjoner som angioødem, problemer med å svelge, pustebesvær, forandring i stemmen, hypotensjon eller følelsen av at halsen er tykk må lege kontaktes umiddelbart. I slike tilfeller bør behandlingen opphøre permanent eller inntil annet tilrådes av lege. Hvis pasienter med astma opplever symptomer og tegn som indikerer at astmasykdommen forverres, bør behandlingen avsluttes og lege kontaktes umiddelbart for å evaluere den videre behandlingen.

Hos pasienter som tidligere har fått en systemisk reaksjon ved subkutan allergivaksinering mot gresspollen, kan det være en økt risiko for en kraftig reaksjon ved bruk av Grazax. Behandling med Grazax bør vurderes nøye og det bør foreligge muligheter til å behandle slike reaksjoner.

Alvorlige anafylaktiske reaksjoner kan behandles med adrenalin. Vurder om pasienten vil kunne tolerere adrenalin (f.eks. behandling med trisykliske antidepressiva, MAO-hemmere, COMT-hemmere og/eller betablokkere) i sjeldne tilfeller av en alvorlig systemisk allergisk reaksjon.

Pasienter med hjertesykdom kan ha økt risiko i tilfelle alvorlige systemiske allergiske reaksjoner. Det finnes begrenset klinisk erfaring med behandling utført med Grazax hos pasienter med hjertesykdom.

Lokale allergiske reaksjoner

Ved behandling med Grazax eksponeres pasienten for allergenet som forårsaker de allergiske symptomene. Derfor forventes primært milde til moderate lokale allergiske reaksjoner under behandlingsperioden. Hvis pasienten opplever signifikante lokale bivirkninger som følge av behandlingen, bør det vurderes om anti-allergiske legemidler (f.eks. antihistaminer) skal benyttes.

Orale tilstander

Ved kirurgisk inngrep i munnhulen, inkludert tannekstraksjon og felling av melketann hos barn, bør behandling med Grazax opphøre i 7 dager for at munnhulen skal leges.

Astma

Astma er en kjent risikofaktor for alvorlige systemiske allergiske reaksjoner. Grazax har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig og ukontrollert astma. Pasienter med astma må informeres om behovet for å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart dersom deres astma plutselig forverres. Hos pasienter med astma som opplever en akutt luftveisinfeksjon, bør igangsettelse av Grazax-behandling utsettes til infeksjonen er løst.

Eosinofil øsofagitt

Etter markedsføring er det rapportert enkelttilfeller av eosinofil øsofagitt i forbindelse med behandling med Grazax. Hos pasienter med alvorlige eller varige gastro-øsofageale symptomer slik som dysfagi eller dyspepsi, bør seponering av Grazax vurderes.

Samtidig vaksinasjon

Det foreligger ingen klinisk erfaring i forhold til samtidig vaksinasjon og behandling med Grazax. Vaksinasjoner kan gis uten avbrudd i behandling med Grazax etter medisinsk evaluering av pasientens generelle tilstand.

Matallergi

Grazax inneholder gelatin utvunnet fra fisk. De tilgjengelige data indikerer ingen økt risiko for allergiske reaksjoner hos pasienter som lider av alvorlig fiskeallergi. Forsiktighet anbefales imidlertid når behandling med Grazax innledes hos disse pasientene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført hos mennesker.

Samtidig behandling med symptomlindrende anti-allergiske legemidler (f.eks. antihistaminer, kortikosteroider og/eller mastcellestabilisatorer) kan øke pasientens toleransenivå for immunterapi.

Det foreligger begrensede data vedrørende sikkerhet ved samtidig immunterapi med andre allergener under behandling med Grazax.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen klinisk erfaring med bruk av Grazax hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen økt risiko for fosteret. Behandling med Grazax bør ikke innledes under graviditet. Dersom pasienten blir gravid under behandlingen, kan behandlingen fortsette etter evaluering av pasientens generelle tilstand (inkludert lungefunksjon) og reaksjoner på tidligere behandling med Grazax. Pasienter som har astma bør følges nøye under graviditeten.

Amming

Det foreligger ingen kliniske data om bruken av Grazax under amming. Det antas at spedbarn som ammes ikke blir påvirket.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data med hensyn til fertilitet ved bruk av Grazax. Hos mus var det ingen effekt på paring eller fertilitet ved behandling med Grazax (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Grazax har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Pasienter som tar Grazax, bør primært forvente at det forekommer milde til moderate lokale allergiske reaksjoner tidlig i behandlingen som har tendens til å avta spontant innen 1 til 7 dager. De hyppigst rapporterte bivirkningene er oral pruritus, halsirritasjon og ødem i munnen. For de fleste tilfeller bør reaksjonen forventes å starte innen 5 minutter etter inntak av Grazax hver dag den forekommer og avta etter minutter til timer. Mer alvorlige lokale eller systemiske allergiske reaksjoner kan forekomme (se pkt. 4.4).

Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Tabell 1, som viser bivirkningene er basert på data fra placebo-kontrollerte kliniske forsøk hos voksne og pediatriske pasienter med sesongbetonet gresspollenindusert rhinokonjunktivitt i behandling med Grazax, inkludert pasienter med mild til moderat gresspollenindusert astma og fra spontan rapportering.

Bivirkningene er delt inn i grupper etter MedDRA frekvenskonvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1. Bivirkninger

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Anafylaktisk reaksjon, systemisk allergisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Dysgeusi, parestesi
Øyesykdommer	Vanlige	Pruritus i øyet, konjunktivitt, hovne øyne
	Mindre vanlige	Okulær hyperemi, irriterte øyne, økt tåreflod
Sykdommer i øre og labyrinth	Svært vanlige	Pruritus i øret
	Mindre vanlige	Ubehag i øret, smerte i øret
	Sjeldne	Hovne ører
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Halsirritasjon
	Vanlige	Nysing, hoste, tørr hals, dyspné, orofaryngeale smerter, faryngealt ødem, rhinoré, tetthetsfølelse i svelget, pruritus i nesen
	Mindre vanlige	Hypoestesi i svelget, tonsillær hypertrofi, ødem i strupehodet, dysfoni, erytem i svelget
	Sjeldne	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oral pruritus, ødem i munnen
	Vanlige	Hovne lepper, oralt ubehag, oral parestesi, stomatitt, dysfagi, magesmerte, diaré, dyspepsi, kvalme, oppkast, oralt slimhinneerytem, sår i munnen, smerte i munnen, pruritus på lepper
	Mindre vanlige	Tørr munn, leppeblommer, cheilitt, odynofagi, forstørrede spyttkjertler, hypersekresjon av spytt, ubehag på tungen, glositt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominalt ubehag, sår på leppen, blommer i munnslimhinnen
	Sjeldne	Eosinofil øsofagitt
Hud- og underhudsykdommer	Vanlige	Pruritus, urtikaria, utslett
	Mindre vanlige	Angioødem, erytem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Kronisk utmattelse, ubehag i brystet
	Mindre vanlige	Fornemmelse av fremmedlegeme

Beskrivelse av valgte bivirkninger

Hvis pasienten opplever signifikante bivirkninger som følge av behandlingen, bør det vurderes anti-allergiske legemidler.

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk. Medisinsk overvåking ved behandlingsstart er derfor et viktig sikkerhetstiltak. I noen tilfeller har den alvorlige anafylaktiske reaksjonen oppstått ved doser etter den første dosen, se pkt. 4.2 og 4.4.

Hvis det forekommer alvorlige systemiske reaksjoner som angioødem, problemer med å svelge, pustebesvær, forandring i stemmen, hypotensjon eller følelsen av at halsen er tykk må lege kontaktes umiddelbart. I slike tilfeller bør behandling opphøre permanent eller inntil annet tilrådes av lege.

Pediatrik populasjon

Generelt sett er bivirkningsprofilen hos pediatrike pasienter som behandles med Grazax tilsvarende det som er observert hos voksne. De fleste hendelser ble observert med tilsvarende frekvenskategori for pediatrike pasienter sammenlignet med voksne. I den pediatrike populasjonen sees irritasjon i øyet, smerte i øret, hovne ører, erytem i svelget og blemmer i munnslimhinnen med høyere frekvens enn i tabell 1: irritasjon i øyet, smerte i øret, erytem i svelget og blemmer i munnslimhinnen var vanlig, og hovne ører var mindre vanlig. Bivirkningenes alvorlighet var primært milde til moderate.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I fase I-studier ble voksne pasienter med gresspollenallergi utsatt for doser på opptil 1 000 000 SQ-T. Det foreligger ingen tilgjengelige data for barn vedrørende eksponering overfor høyere doser enn den anbefalte daglige dosen på 75 000 SQ-T.

Hvis det tas doser høyere enn den anbefalte daglige dosen, kan risikoen for bivirkninger øke, inkludert risikoen for systemiske allergiske reaksjoner eller alvorlige lokale allergiske reaksjoner. Hvis det forekommer alvorlige reaksjoner som angioødem, problemer med å svelge, pustebesvær, forandring i stemmen eller følelsen av at halsen er tykk må lege kontaktes umiddelbart. Disse reaksjonene skal behandles symptomatisk.

I slike tilfeller skal behandlingen seponeres permanent eller inntil annet tilrådes av lege.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Allergenekstrakter, Gresspollen, ATC-kode: V01AA02.

Virkningsmekanisme

Grazax er allergivaksinasjon. Allergivaksinasjon med allergenprodukter innebærer gjentatt administrering av allergener til allergiske individer for å modifisere immunresponsen mot allergenet, gi varig lindring av symptomer, redusere behovet for medisiner samt forbedre livskvaliteten ved påfølgende eksponering av naturlige allergener.

Grazax er sykdomsmodifiserende behandling av gresspollenindusert rhinitt og konjunktivitt hos pasienter med klinisk relevante symptomer. Sykdomsmodifisering hos voksne og barn vises ved

vedvarende effekt på rhinokonjunktivitt observert 2 år etter avsluttet 3 års behandling med Grazax.

Immunsystemet er målet for den farmakodynamiske effekten. Hensikten er å fremkalle en immunrespons mot allergenet som pasienten behandles med. Den fullstendige og nøyaktige virkningsmekanismen når det gjelder klinisk effekt av spesifikk immunterapi er ikke helt klarlagt og dokumentert. Behandling med Grazax har vist seg å fremkalle systemisk konkurrerende antistoffrespons mot gress, og fremkalle en økning i spesifikk IgG₄ gjennom 3 års behandling. 2 år etter fullført behandling med Grazax, ble økningen i spesifikk IgG₄ fortsatt funnet. Den kliniske betydningen av disse funnene har ikke blitt etablert.

Klinisk effekt og sikkerhet hos voksne

Effekten av Grazax gitt en gang daglig på rhinokonjunktivitt ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multinasjonalt studie (GT-08) med 634 voksne personer med gresspollenindusert rhinokonjunktivitt. 72 % av pasientene hadde positive hudprøvetester for en eller flere andre allergener enn gresspollen. Effekten ble basert på de gjennomsnittlige daglige symptomene på rhinokonjunktivitt samt den daglige medisineringsen under gresspollensesongen. Behandlingen ble innledet minst 16 uker før forventet start av den første gresspollensesongen og fortsatte året rundt.

Daglig behandling med Grazax hos voksne pasienter i 3 år, resulterte i modifisert sykdom vist gjennom vedvarende effekt etter avsluttet behandling (effekt påvist etter 1 og 2 års oppfølging). Graden av effekt varierte i løpet av de 5 sesongene med en topp i sesong 2 og en mulig tendens mot en gradvis reduksjon fra sesong 3 til sesong 5 (1 ytterligere behandlingssesong + 2 behandlingssesonger). Variasjonen i behandlingseffekt fulgte variasjonen i gresspolleneksponering.

Det kan imidlertid ikke for øyeblikket bekreftes om reduksjonen i gresspolleneksponering er den eneste forklaring på den mulige tendensen mot en gradvis reduksjon i behandlingseffekt i sesongene 3-5.

Effekt og sikkerhet av Grazax er ikke undersøkt hos pasienter med betydelige allergiske symptomer i gresspollensesongen forårsaket av andre allergener enn gresspollen.

Resultater etter 3 års daglig behandling med Grazax (År 1-3) og 2 år med oppfølging (År 4-5) hos voksne er tilgjengelig i tabell 2 og tabell 3

Tabell 2. Primære endepunkter for effekt, år 1-5 hos voksne

	Behandling År 1	Behandling År 2	Behandling År 3	Oppfølging År 4	Oppfølging År 5
Antall personer som inngikk i studien ^A					
Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
<i>Rhinokonjunktivitt symptom poeng^B</i>					
Grazax: middeltall (median)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo: middeltall (median)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)

Differanse middeltall					
Absolutt	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]
Relativt til placebo (%)	31 %	36 %	29 %	26 %	25 %
[CI 95%]	[22 %; 41 %]	[23 %; 49 %]	[14 %; 43 %]	[11 %; 41 %]	[9 %; 37 %]
p-verdi ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Differanse medianer					
Absolutt	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
I forhold til placebo (%)	32 %	44 %	37 %	31 %	31 %
Rhinokonjunktivitt medisinerings poeng^C					
Grazax: middeltall (median)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo: middeltall (median)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Differanse middeltall					
Absolutt	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]
I forhold til placebo (%)	39 %	46 %	40 %	29 %	20 %
[CI 95%]	[24 %; 54 %]	[24 %; 68 %]	[17 %; 63 %]	[4 %; 53 %]	[-8 %; 40 %]
p-verdi ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Differanse medianer					
Absolutt	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
I forhold til placebo (%)	55 %	73 %	60 %	52 %	21 %

^A Studien var i utgangspunktet planlagt som en 1 års studie. 546 av de opprinnelige 634 personene fullførte det første året. Studien ble utvidet med 2 års behandling og 2 års oppfølging. Da studien ble utvidet, valgte 351 personer å fortsette å delta (74 bli ikke tilbudt deltakelse på grunn av nedleggelse av forsøkssteder). De som fortsatte, utgjorde en representativ undergruppe av de 634 opprinnelige forsøkspersonene. Alle forsøkspersoner i studien førte dagbok med data for gresspollensesongen.

^B Symptompøeng: Gjennomsnittlig daglig poeng for symptomer på rhinokonjunktivitt for hver person for gresspollensesongen. Symptomer på rhinokonjunktivitt inkluderte rennende nese, tett nese, nysing, kløe i nesene, røde øyne m/kløe og rennende øyne. Poengområdet for symptomer på rhinokonjunktivitt var 0-18, der den høyeste verdien angir langvarige, svært alvorlige symptomer i alle nevnte kategorier. I studien var 95 % av alle resultater 9 eller mindre.

^C Medisineringspoeng: Gjennomsnittlig daglig poeng for medisineringsymptom for hver person for gresspollensesongen. Legemidlene som kunne brukes var loratadin (6 poeng per tablett), olopatadin øyedråper (1,5 poeng per dråpe) (kun år 2-5), budesonid nesenspray (1 poeng per drag) og prednison 5 mg (1,6 poeng per tablett). Poengområdet for rhinokonjunktivittmedisinering var 0 - 36, der den høyeste verdien angir forlenget behov for høye doser av alle nevnte stoffer. I studien var 95 % av alle resultater 11 eller mindre.

Tabell 3. Sekundære endepunkter for effekt, år 1-5 hos voksne

	Grazax Middeltal	Placebo Middeltal	Absolutt diff. Middeltall	Relativ diff.*	p-verdi ANOVA
--	---------------------	----------------------	------------------------------	-------------------	------------------

	(Median)	(Median)	[CI 95%]	[CI 95%]	
Behandling år 1					
Antall personer som inngikk i studien ^A	282	286			
Livskvalitetspoeng ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26 % [16 %; 36 %]	<0.0001
Global evaluering ^C	82 %	55 %	27 % [20 %; 34 %]	49 % [36 %; 63 %]	<0.0001
Friske dager ^D	45 % (40 %)	33 % (22 %)	12 % [8 %; 17 %]	38 % [23 %; 53 %]	<0.0001
Prosent av pasienter med mer enn 50 % friske dager ^D	40 %	24 %	16 % [8 %; 24 %]	66 % [34 %; 98 %]	<0.0001
Behandling år 2					
Antall personer som inngikk i studien ^A	172	144			
Livskvalitetspoeng ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33 % [18 %; 49 %]	<0.0001
Friske dager ^D	49,6 % (47,5 %)	33,4 % (26,5 %)	16,2 % [9,4 %; 22,9 %]	48 % [28 %; 69 %]	<0.0001
Prosent av pasienter med mer enn 50 % friske dager ^D	47,1 %	28,5 %	18,6 % [7,5; 29,7]	65 % [26 %; 104 %]	0,0008
Symptomfrie dager uten medisinbruk ^F	45,8 % (42,6 %)	31,7 % (24,1 %)	14,2 % [6,0 %; 20,5 %]	45 % [19 %; 65 %]	<0.0001
Behandling år 3					
Antall personer som inngikk i studien ^A	160	127			
Livskvalitetspoeng ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07; 0,40]	23 % [7 %; 40 %]	0,0058
Friske dager ^D	43,0 % (41,0 %)	30,4 % (22,0 %)	12,6 % [5,6 %; 19,7 %]	41 % [18 %; 65 %]	0,0004
Prosent av pasienter med mer enn 50 % friske dager ^{DE}	43 %	24 %	19 % (odds ratio ^z 2,4 [1,4; 4,0])	79 %	0,0011 [#]
Symptomfrie dager uten medisin ^F	34,1 % (26,6 %)	24,1 % (14,8 %)	10,0 % [3,3 %; 16,7 %]	41,7 % [14 %; 69 %]	0,0035
Oppfølging år 4					
Antall personer som inngikk i studien ^A	142	115			
Livskvalitetspoeng ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08; 0,41]	23 % [7 %; 38 %]	0,0041
Friske dager ^D	50,0 % (51,9 %)	38,1 % (31,6 %)	11,9 % [4,4 %; 19,4 %]	31 % [12 %; 50 %]	0,0020
Prosent av pasienter med mer enn 50 % friske dager ^{DE}	53,1 %	34,0 %	19,1 % (odds ratio ^z 2,2 [1,3; 3,7])	56 %	0,0031 [#]
Symptomfrie dager uten medisin ^F	35,2 % (25,7 %)	27,6 % (17,2 %)	7,6 % [0,41; 14,77]	27 % [1; 54 %]	0,0384

Oppfølging år 5					
Antall personer som inngikk i studien ^A	137	104			
Livskvalitetspoeng ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19 % [-2 %; 38 %]	0,0587
Friske dager ^D	49,7 % (51,1 %)	40,0 % (32,9 %)	9,74 % [1,5 %; 17,9 %]	24 % [3 %; 52 %]	0,0203
Prosent av pasienter med mer enn 50 % friske dager ^{DE}	49,5 %	35,0 %	14,5 % (odds ratio ^E 1,8 [1,1; 3,1])	41 %	0,0280 [#]
Symptomfrie dager uten medisin ^F	33,5 % (25,9 %)	28,0 % (18,2 %)	5,5 % [-2,4 %; 13,4 %]	20 % [-8 %; 57 %]	0,1737
<p>* Relativ differanse = Absolutt differanse / Placebo; ^E odds ratio for å ha utmerket kontroll; # p-verdi for odds ratio.</p> <p>^A Studien var i utgangspunktet planlagt som en 1 års studie. 546 av de opprinnelige 634 personene fullførte det første året. Studien ble utvidet med 2 års behandling og 2 års oppfølging. Da studien ble utvidet, valgte 351 personer å fortsette å delta (74 ble ikke tilbudt deltakelse på grunn av nedleggelse av forsøkssteder), og disse representerte da en undergruppe til de opprinnelige 634 personene. Alle forsøkspersoner noterte dagbok med data i gresspollensesongen.</p> <p>^B Livskvalitet ble målt ved hjelp av spørreskjemaet "Rhinoconjunctivitis Quality of Life" som inneholder 28 spørsmål om aktivitetsbegrensning, søvnproblemer, symptomer i nese, symptomer i øyne, andre symptomer foruten nese/øyne, praktiske problemer og følelsesmessige problemer. Høyere poengtall viser dårligere livskvalitet. Poengområdet for spørreskjemaet "Rhinoconjunctivitis Quality of Life" var 0-6, der den høyeste verdien angir langvarig, svært alvorlig påvirkning på alle nevnte punkter. I studien var 95 % av alle resultater 4 eller mindre.</p> <p>^C Global evaluering: Prosent av pasienter som noterte en forbedring i symptomene på rhinokonjunktivitt i behandlingsperioden sammenlignet med hvordan de opplevde tidligere sesonger.</p> <p>^D Friske dager: Prosent av dager da personene ikke brukte noen symptomdempende medisiner og hadde symptompoeng på ikke mer enn 2.</p> <p>^E År 3 og de 2 oppfølgingsårene er analysert ved hjelp av sannsynlighetsforholdet for å ha mer enn 50 % friske dager i løpet av den korresponderende gresspollensesongen.</p> <p>^F Symptomfrie dager uten medisin: Prosent av dager da personene ikke brukte noen symptomdempende medisiner og ikke hadde noen symptomer.</p>					

Undersøkelsen viste signifikant effekt for alle symptomene på rhinokonjunktivitt (rennende nese, tett nese, nysing, kløe i nesen, røde øyne m/kløe og rennende øyne).

I studier med kortere forbehandling, ble det funnet mindre reduksjoner i poeng for symptomer og medisiner: Grazax-behandling ca. 2 måneder før og under gresspollensesongen førte til en reduksjon i symptompoeng på 16 % (p=0,071) og en reduksjon i medisineringspoeng på 28 % (p=0,047) (for hele studien).

Pediatrik populasjon

Den kortvarige effekten av Grazax på rhinokonjunktivitt ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (GT-12) med 238 barn (5–16 år) med gresspollenindusert rhinokonjunktivitt med/uten astma. Behandlingen ble innledet før start av gresspollensesongen og fortsatte gjennom hele sesongen (tabell 4).

Langtidseffekten av Grazax ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multinasjonal studie (GT-21) med 812 barn (5–12 år) med en tidligere klinisk relevant sykehistorie med gresspollenallergisk rhinokonjunktivitt og ingen sykehistorie med astma.

Daglig behandling med Grazax i 3 år førte til en varig effekt på rhinokonjunktivittsymptomer etter behandling. Effekten på rhinokonjunktivittsymptomer var tydelig når den ble vurdert under hele studieperioden på 5 år, i oppfølgingsperioden på 2 år etter avsluttet behandling og ved studieslutt. Data for den kliniske effekten vises i tabell 4.

Tabell 4. Effekt av Grazax på rhinokonjunktivitt hos barn

	Grazax	Placebo	Absolutt diff. [KI 95 %]	Relativ diff.* (%) [KI 95 %]	p-verdi
GT-12					
Antall personer inkludert i studien	117	121			
Primære endepunkter					
Rhinokonjunktivitt-symptom poeng ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22 % [4 %; 38 %]	0,0215
Rhinokonjunktivitt-medisinerings poeng ^B	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
Sekundære nøkkelendepunkter					
Rhinokonjunktivitt-symptom poeng ^A , høydepunkt for gresspollensesong	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27 % [9 %; 43 %]	0,0059
Rhinokonjunktivitt-medisinerings poeng ^B , høydepunkt for gresspollensesong	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013
Friske dager ^C	52 %	42 %	9 % [1 %; 17 %]	22 % [3 %; 45 %]	0,0225
GT-21					
Antall personer inkludert i studien (fullt analysesett)	398	414			
Sekundært endepunkt: Årlige rhinokonjunktivittsymptomer^D under gresspollensesongen					
Behandling år 1	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24 %	<0,001
Behandling år 2	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29 %	<0,001
Behandling år 3	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30 %	<0,001
Oppfølging år 4	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22 %	<0,001
Oppfølging år 5	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23 %	0,002
Sekundært endepunkt: Daglige rhinokonjunktivittsymptomer^E under gresspollensesong					
Oppfølging år 5	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22 %	0,005
Sekundært endepunkt: Daglig rhinokonjunktivittmedisineringscore^F under gresspollensesong					
Oppfølging år 5	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27 %	<0,001
* Relativ differanse = Absolutt differanse / Placebo.					
^A Symptompøeng: Gjennomsnittlig daglig poeng for symptomer på rhinokonjunktivitt for hver person for gresspollensesongen. Symptomer på rhinokonjunktivitt inkluderte rennende nese, tett nese, nysing, kløe i nesene, røde øyne m/kløe og rennende øyne. Parametrisk analyse					

(kvadratrotransformerte data), relativ differanse for tilbaketransformerte, justerte middelværdier.

^B Medisineringspoeng: Median daglig poeng for rhinokonjunktivittmedisinering for hver person for gresspollensesongen. Legemidlene som ble brukt var loratadin tabletter, levokabastin øyedråper, budesonid nesenspray og prednisolontabletter. Ikke parametrisk analyse, relativ differanse for medianverdier.

^C Friske dager: Prosent av dager da personene ikke brukte noen symptomatisk medisinering og hadde symptompeng på ikke mer enn 2. Parametrisk analyse (ikke-transformerte data), relativ differanse for justerte middelværdier.

^D Symptomer målt med årlig VAS-score: Visuell analog skalapoeng som beskriver "hvordan forsøkspersonens høysnue har vært siste uke", på en 100 mm skala fra ingen symptomer til alvorlige symptomer, vurdert en gang. Parametrisk analyse, relativ differanse for justerte middelværdier.

^E Symptomer målt med daglig VAS-score: Gjennomsnittlig daglig visuell skalascore for "hvordan forsøkspersonens høysnue har vært i dag?", på en 100 mm skala fra ingen symptomer til alvorlige symptomer, over en 14-dagers periode. Parametrisk analyse (kvadratrotransformert data), relativ differanse for tilbaketransformerte, justerte middelværdier.

^F Medisineringspoeng: Gjennomsnittlig rhinokonjunktivittmedisineringspoeng under en 14-dagers periode. Parametrisk analyse (kvadratrotransformert data), relativ differanse for tilbaketransformerte, justerte middelværdier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De fleste allergenene i Grazax er polypeptider og proteiner og det er forventet at disse brytes ned til aminosyrer og små polypeptider i lumen av magetarmkanalen og i vev. Det er ikke forventet at allergenene i Grazax absorberes i karsystemet i betydelig grad. Dermed er det ikke utført farmakokinetiske studier på dyr eller kliniske studier som undersøker den farmakokinetiske profilen og metabolismen av Grazax.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av generell toksisitet hos mus viste ingen spesiell fare for mennesker. Toksikologiske studier blant hunder med en daglig dosering i 52 uker ble forbundet med vaskulitt/perivaskulitt hos hanner, men ikke hunner. Det forventes ikke å være noen risiko for utvikling av vaskulitt/perivaskulitt hos mennesker. I en kombinert fertilitets- og embryo-fosterutviklingsstudie hos mus var paringsytelse og fertilitet uberørt, og det var ingen uønskede funn hos fosteret. I en utviklingsstudie før/etter fødsel var utviklingen hos musene normal.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Gelatin (utvunnet fra fisk)

Mannitol

Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av aluminium med en aluminiumsfolie som kan dras av. Brettene er pakket i en eske. Hvert blisterbrett inneholder 10 sublingvale lyofilisater.

Pakningsstørrelser: 30 (3x10) sublingvale lyofilisater, 90 (9x10) sublingvale lyofilisater og 100 (10x10) sublingvale lyofilisater.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.oktober 2006

Dato for siste fornyelse: 14. mars 2011

10. OPPDATERINGSDATO

16.09.2022