

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GRAZAX 75 000 SQ-T tabletti, kylmäkuivattu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Timoteista (*Phleum pratense*) standardisoitu heinän siitepölyn allergeeniute, 75 000 SQ-T\* yhtä kylmäkuivattua tablettia kohden

\*[Standardised Quality units Tablet (SQ-T)]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu.

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä kylmäkuivattu tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sairauden kulkua muuntavaan heinän siitepölyn aiheuttaman nuhan ja sidekalvotulehduksen hoitoon aikuisilla ja lapsilla (vähintään 5-vuotiailla), joilla on todettu kliinisesti merkityksellisiä oireita ja joilla on saatu positiivinen tulos heinän siitepölylle ihopistokokeessa ja/tai erityisessä IgE-testissä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun annos aikuisille ja lapsille (vähintään 5-vuotiaille) on yksi kylmäkuivattu tabletti (75 000 SQ-T) päivittäin.

Ainoastaan allergisten sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin, jolla on pätevyys hoitaa mahdollisia allergisia reaktioita, tulee aloittaa Grazax-hoito.

#### Iäkkäät potilaat

Grazaxin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta iäkkäiden (65 vuotta täyttäneet) siedätyshoidossa.

#### Pediatriset potilaat

Lapsia hoidettaessa lääkärin tulee olla perehtynyt lasten allergisten sairauksien hoitoon. Grazaxin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta alle 5-vuotiaiden siedätyshoidossa.

#### Antotapa

Jotta potilaalla ja lääkärillä on mahdollisuus keskustella haittavaikutuksista tai mahdollisista toimenpiteistä, on suositeltavaa, että ensimmäinen annos otetaan lääkärin vastaanotolla (20–30 min).

Kliininen vaikutus heinän siitepölyn aiheuttamaan nuhaan ja sidekalvotulehdukseen saadaan heinän siitepölykaudella, mikäli hoito aloitetaan vähintään 4 kuukautta ennen odotettua heinän siitepölykauden alkua ja sitä jatketaan siitepölykauden ajan. Jonkinlaista vaikutusta voidaan saada myös, mikäli hoito aloitetaan 2–3 kuukautta ennen siitepölykauden alkua. Jos oireet eivät parane ensimmäisen siitepölykauden aikana, hoitoa ei ole perusteltua jatkaa. Pitkäkestoisen ja taudin kulkua muuttavan vaikutuksen saamiseksi päivittäistä hoitoa suositellaan jatkettavan 3 peräkkäistä vuotta.

Grazax on kylmäkuivattu tabletti. Otettaessa kylmäkuivattu tabletti ulos läpipainopakkauksesta sormien pitää olla kuivat. Tabletti laitetaan kielen alle, missä se sulaa.

Nielemistä pitää välttää noin yhden minuutin ajan. Ruuan ja juomien nauttiminen on kielletty seuraavien 5 minuutin ajan.

Kylmäkuivattu tabletti pitää käyttää välittömästi läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys apuaineille (täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1).

Immuunijärjestelmään vaikuttavat pahanlaatuiset tai systeemiset sairaudet, esim. autoimmuunisairaudet, immuunikompleksisairaudet tai immuunipuutos sairaudet.

Vaikeaoireiset suuontelon tulehdustilat, kuten suun jäkälätauti haavaumiseen tai vaikea suun sienisairaus.

Potilaita, joilla on kontrolloimaton tai vaikea astma (aikuisilla  $FEV_1 < 70$  % viitearvosta riittävän farmakologisen hoidon jälkeen, lapsilla  $FEV_1 < 80$  % viitearvosta riittävän farmakologisen hoidon jälkeen), ei tule hoitaa Grazaxilla.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Vaikeat systeemiset allergiset reaktiot

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu vakavia anafylaktisia reaktioita, ja sen vuoksi hoidon aloittaminen lääkärin valvonnassa on tärkeä varotoimenpide. Joissakin tapauksissa potilas on saanut vakavan anafylaktisen reaktion aloitusannosta seuraavien annosten yhteydessä.

Systeemisten oireiden alussa voi esiintyä kasvojen ja kaulan alueen punoitusta, voimakasta kutinaa kämmenissä ja jalkapohjissa ja muissa vartalonosissa (kuten nokkosihottumaa). Myös kuumeitusta, yleistä huonovointisuutta ja kiihtyneisyyttä/ahdistusta saattaa esiintyä. Lääkəriin on otettava välittömästi yhteys, jos ilmenee vaikeita, systeemisiä reaktioita, angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänenmuutoksia, epänormaalina matalaa verenpainetta tai tunnetta nielun turpoamisesta. Näissä tapauksissa hoito pitää keskeyttää pysyvästi tai kunnes lääkäri toisin neuvoo. Mikäli astmapotilaalla ilmenee oireita tai merkkejä astman pahenemisesta, pitää hoito keskeyttää ja keskustella heti lääkärin kanssa hoidon jatkamisesta.

Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet systeemisen reaktion ihonalaisesta heinän siedätys hoidosta, voi olla kohonnut riski saada vaikea reaktio Grazax-hoidon yhteydessä. Grazax-hoidon aloittamista on tällöin harkittava huolellisesti, ja reaktion hoitotoimenpiteisiin on oltava valmius.

Vakavat anafylaktiset reaktiot voidaan hoitaa adrenaliinilla. Arvioi, sietääkö potilas adrenaliinia (esim. hoidettaessa potilasta trisyklisillä masennuslääkkeillä, MAO:n estäjillä, COMT:n estäjillä ja/tai beetasalpaajilla) siinä harvinaisessa tapauksessa, että hän saa vaikean systeemisen allergisen reaktion. Sydäntautipotilaille vaikeiden systeemisten allergisten reaktioiden ilmaantuminen saattaa aiheuttaa suuremman vaaran. Kliinistä kokemusta sydäntautipotilaiden Grazax-hoidosta on vain vähän.

#### Paikalliset allergiset reaktiot

Grazax-hoidossa potilas altistuu allergeenille, joka aiheuttaa allergisia oireita. Tämän vuoksi hoidon aikana voi ilmetä pääasiassa lieviä tai kohtalaisia allergisia reaktioita. Jos potilas saa hoidosta merkittäviä paikallisia haittavaikutuksia, allergialääkitystä (esim. antihistamiineja) voidaan harkita.

#### Suun tila

Jos potilaille tehdään suun alueen leikkaus, mukaan lukien hampaanpoisto, tai lapselta irtoaa maitohammas, Grazax-hoito on keskeytettävä 7 päiväksi, jotta suuontelo pääsee paranemaan.

### Astma

Astma on systeemisten allergisten reaktioiden tunnettu riskitekijä.

Grazax-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea ja/tai huonossa hoitotasapainossa oleva astma.

Potilaita, joilla on astma, on kehoitettava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos astma pahenee äkillisesti.

Akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla astmapotilailla Grazax-hoidon aloittamista on siirrettävä, kunnes infektio on ohi.

### Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen Grazax-hoidon yhteydessä on raportoitu yksittäisiä tapauksia eosinofiilista ruokatorven tulehdusta. Potilailla, joilla on vaikeita tai sitkeitä mahan ja ruokatorven oireita, kuten dysfagiaa tai dyspepsiaa, Grazax-hoidon keskeyttämistä on harkittava.

### Samanaikainen rokottaminen

Samanaikaisesta rokottamisesta Grazax-hoidon yhteydessä ei ole kliinistä kokemusta. Rokotus voidaan antaa ilman Grazax-hoidon keskeyttämistä, kun lääketieteellinen arvio potilaan yleisestä terveydentilasta on tehty.

### Ruoka-aineallergia

Grazax sisältää kalaperäistä gelatiinia. Olemassa olevat tiedot eivät osoita vaikeasti kala-allergisilla potilailla olevan lisääntyntä riskiä allergisiin reaktioihin. Tämä on kuitenkin hyvä muistaa aloitettaessa Grazax-hoitoa vaikeasti kala-allergisille potilaille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä ei ole tehty.

Samanaikainen hoito oireenmukaisilla allergialäkkeillä (esim. antihistamiinit, kortikosteroidit ja/tai syöttösolustabilisaattorit) voi nostaa potilaan toleranssia siedätushoidolle.

Samanaikaisen muilla allergeeneilla tehtävän siedätushoidon mahdollisista riskeistä on saatavilla vain vähän tietoa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Grazaxin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kliinistä kokemusta. Eläintutkimukset eivät osoita lisääntyntä riskiä sikiölle. Grazax-hoitoa ei tule aloittaa raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoitoa voidaan jatkaa, kun potilaan yleinen terveydentila (mukaan lukien keuhkojen toiminta) ja aikaisemmat reaktiot Grazaxille on arvioitu. Astmapotilaiden raskautta on suositeltavaa seurata tarkoin.

### Imetys

Grazaxin käytöstä imettäville naisille ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Rintaruokintaa saaville lapsille ei ole odotettavissa mitään vaikutuksia.

### Hedelmällisyys

Saatavana ei ole kliinisiä tutkimustietoja Grazaxin käytön vaikutuksista hedelmällisyyteen. Grazax-hoidolla ei ollut vaikutusta hiirten parittelun tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Grazaxilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Grazaxia käyttävillä potilailla on odotettavissa hoidon alussa lieviä tai kohtalaisia paikallisia allergisia reaktioita, jotka yleensä rauhoittuvat itsestään 1–7 päivän kuluessa. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat suun kutina, nielun ärsytys ja suun turvotus. Niinä päivinä, kun reaktioita ilmenee, reaktio alkaa useimmiten viiden minuutin kuluessa Grazaxin annosta ja rauhoittuu minuuttien tai tuntien kuluttua. Vakavampia paikallisia tai systeemisiä allergisia reaktiota voi ilmetä (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutukset taulukoituina

Taulukko 1, jossa esitetään haittavaikutukset, perustuu spontaaniin raportointiin sekä lumekontrolloituihin, kliinisiin tutkimuksiin Grazaxin käytöstä aikuisille ja pediatriksille potilaille, joilla heinän siitepöly aiheuttaa kausiluonteisen rinokonjunktiviitin, sekä potilaille, joilla esiintyy samanaikaisesti lievä tai kohtalainen heinän siitepölyn aiheuttama astma.

Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA:n määrittelemien esiintyistiheyksien mukaan: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Taulukko 1. Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Anafylaktinen reaktio, systeeminen allerginen reaktio
Hermosto	Melko harvinainen	Makuhäiriö, parestesia
Silmät	Yleinen	Silmien kutina, sidekalvotulehdus, silmien turvotus
	Melko harvinainen	Silmien verekkyyys, silmien ärsytys, lisääntynyt kyyneleritys
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin yleinen	Korvien kutina
	Melko harvinainen	Epämiellyttävä tunne korvissa, korvakipu
	Harvinainen	Korvien turvotus
Sydän	Melko harvinainen	Sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Nielun ärsytys
	Yleinen	Aivastelu, yskä, nielun kuivuminen, hengenahdistus, suunielun kipu, nielun turvotus, rinorrea, nielun ahtaus, nenän kutina
	Melko harvinainen	Nielun hypestesia, nielurisojen liikakasvu, kurkunpään turvotus, ääntöhäiriö, nielun punoitus
	Harvinainen	Keuhkoputkien supistuminen
Ruuansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Suun kutina, suun turvotus
	Yleinen	Huulten turvotus, epämiellyttävä tunne suussa, suun parestesia, suutulehdus, nielemishäiriö, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi, oksentelu, suun limakalvon punoitus, suun haavautuminen, suukipu, huulten kutina

	Melko harvinainen	Suun kuivuminen, huulten rakkulat, huulitulehdus, nielemiskipu, sylkirauhasten suureneminen, syljen liikaeritys, kielen sairaus, kielitulehdus, mahatulehdus, gastroesofageaalinen refluksitauti, epämiellyttävä tunne vatsassa, huulten haavautuminen, suun limakalvon rakkulamuodostus
	Harvinainen	Eosinofiilinen ruokatorven tulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Kutina, nokkosihottuma, ihottuma
	Melko harvinainen	Angioedeema, punoitus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys, epämiellyttävä tunne rintakehässä
	Melko harvinainen	Vierasesinetuntemus

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Mikäli potilas saa hoidosta huomattavia haittatapahtumia, pitää harkita allergialääkitystä.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu harvoissa tapauksissa vakavia anafylaktisia reaktioita, kuten anafylaktinen sokki. Sen vuoksi hoidon aloittaminen lääkärin valvonnassa on tärkeä varotoimenpide. Joissakin tapauksissa potilas on saanut vakavan anafylaktisen reaktion aloitusannosta seuraavien annosten yhteydessä. Ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Lääkärin on otettava välittömästi yhteys, jos ilmenee vaikeita systeemisiä reaktioita, angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänenmuutoksia, epänormaalin matalaa verenpainetta tai tunnetta nielun turpoamisesta. Näissä tapauksissa hoito pitää keskeyttää pysyvästi tai kunnes lääkäri toisin neuvoo.

#### Pediatriset potilaat

Yleisesti ottaen haittatapahtumaprofiili oli Grazaxilla hoidetuilla pediatrisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Useimpien tapahtumien esiintymistiheys oli pediatrisilla potilailla samanlainen kuin aikuisilla. Pediatrisilla potilailla silmien ärsytystä, korvakipua, korvien turvotusta, nielun punoitusta ja suun limakalvon rakkulamuodostusta ilmenee useammin kuin taulukossa 1: silmien ärsytys, korvakipu, nielun punoitus ja suun limakalvon rakkulamuodostus olivat yleisiä ja korvien turvotus melko harvinaista. Nämä tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai kohtalaisia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Faasi I tutkimuksissa heinäsiitepölylle allergiset aikuispotilaat käyttivät 1 000 000 SQ-T:hen nousevia annoksia. Lasten osalta ei ole saatavissa tutkimustuloksia, joissa altistus olisi ylittänyt suositellun vuorokausiannoksen 75 000 SQ-T.

Mikäli käytetään suositeltuja päiväannoksia suurempia annoksia, haittavaikutusten, mukaan lukien systeemisten allergisten reaktioiden tai vaikeiden paikallisten allergisten reaktioiden riski voi suurentua. Välitöntä lääkärin arviota tarvitaan, jos potilaalla ilmenee vaikeita reaktioita, kuten angioedeemaa, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äänenmuutoksia tai tunnetta nielun turpoamisesta. Nämä haittavaikutukset pitää hoitaa asiaankuuluvalla, oireenmukaisella lääkehoidolla.

Tällaisissa tapauksissa hoito pitää keskeyttää pysyvästi tai kunnes lääkäri toisin neuvoo.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: allergeeniutteet, heinän siitepöly, ATC-koodi: V01AA02

#### Vaikutusmekanismi

Grazax on allergian siedätyshoito. Allergian siedätyshoito allergeenituotteilla tarkoittaa toistettua allergeenin annostelua allergisille henkilöille tarkoituksena muuntaa immunologista vastetta allergeenille ja saada siten aikaan pysyvä oireiden lievittyminen, vähentynyt lääkityksen tarve ja elämänlaadun parantuminen seuraavien luonnollisten allergeenialtistusten yhteydessä.

Grazax on sairauden kulkua muuntava hoito potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä heinän siitepölyn aiheuttama nuha ja rinokonjunktiviitti. Sairauden kulun muuntuminen voidaan havaita aikuisilla ja lapsilla pysyvänä hoidon jälkeisenä vaikutuksena rinokonjunktiviittiin kaksi vuotta sen jälkeen, kun kolme vuotta kestänyt Grazax-hoito on päättynyt.

Grazaxin farmakodynaaminen vaikutuskohde on immuunijärjestelmä. Tavoite on saada potilaalle immuunivaste sitä allergeenia vastaan, jolla hoito tapahtuu. Siedätyshoidon kliinisen vaikutuksen tarkka vaikutusmekanismi ei ole täysin tunnettu, eikä dokumentoitu. Grazax-hoidon on osoitettu tuottavan systeemisen kilpailevan vasta-ainevasteen heinälle ja aiheuttavan spesifisen IgG<sub>4</sub>-määrän suurenemisen kolmen vuoden hoidon aikana. Spesifisen IgG<sub>4</sub>-määrän lisääntyminen oli havaittavissa vielä kaksi vuotta Grazax-hoidon lopettamisen jälkeen. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

#### Kliininen teho ja turvallisuus aikuisilla

Kerran päivässä annetun Grazax-hoidon tehoa rinokonjunktiviittiin arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, monikansallisessa kaksoissokkotutkimuksessa (GT-08) 634 aikuisella potilaalla, joilla heinän siitepöly aiheutti rinokonjunktiviittiin. Potilaista 72 %:lla oli todettu ihopistokokeissa positiivinen tulos vähintään yhtä muuta allergeenia kohtaan heinän siitepölyn lisäksi. Tehokkuus perustui rinokonjunktiviittioireiden ja lääkehoidon päivittäisiin keskiarvopisteisiin yhden heinäsiitepölykauden aikana. Hoito aloitettiin vähintään 16 viikkoa ennen odotettua ensimmäistä heinäsiitepölykauden alkua ja sitä jatkettiin läpi koko vuoden.

Kolmen vuoden päivittäinen Grazax-hoito aikuispotilailla johti taudin kulun muuttumiseen, joka on osoitettu tehon säilymisenä hoidon päättymisen jälkeen (teho osoitettu yhden ja kahden vuoden seurannan jälkeen). Tehon suuruusluokka vaihteli viiden peräkkäisen heinäsiitepölykauden aikana: huippu saavutettiin toisella kaudella ja tehon mahdollisesti asteittain laskeva trendi todettiin kolmannelta viidenteen kauteen (1 lisähoitokausi + 2 hoidotonta seurantakautta). Hoitoteho vaihteli heinäsiitepölyaltistuksen vaihtelun mukaan. Tällä hetkellä ei kuitenkaan voida todentaa, johtuuko hoitotehosta siitepölykausina 3–5 nähtävä mahdollinen vähitellen laskeva trendi pelkästään heinäsiitepölyaltistuksen vähenemisestä.

Grazaxin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu potilailla, joilla heinäsiitepölykauteina on merkittäviä allergisia oireita, joiden aiheuttaja on jokin muu allergeeni kuin heinäsiitepöly.

Tulokset aikuisten kolmen vuoden päivittäisen Grazax-hoidon (vuodet 1–3) ja kahden seurantavuoden (vuodet 4–5) jälkeen ovat taulukossa 2 ja taulukossa 3.

**Taulukko 2. Ensijaiset te hon pääte tapahtumat, vuodet 1–5 aikuisilla**

	<b>Hoito Vuosi 1</b>	<b>Hoito Vuosi 2</b>	<b>Hoito Vuosi 3</b>	<b>Seuranta Vuosi 4</b>	<b>Seuranta Vuosi 5</b>
Analyyysiin osallistuneiden tutkittavien määrä <sup>A</sup>					
Grazax	282	172	160	142	137
Plasebo	286	144	127	115	104
<b>Rinokonjunktiviittioireiden pisteet<sup>B</sup></b>					
Grazax: keskiarvo (mediaani)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Plasebo: keskiarvo (mediaani)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Keskiarvojen ero					
Absoluuttinen [CI <sub>95%</sub> ]	1,29 [0,90; 1,68]	1,36 [0,86; 1,86]	1,04 [0,52; 1,56]	0,95 [0,40; 1,50]	0,84 [0,28; 1,41]
Suhteessa plaseboon (%) [CI <sub>95%</sub> ]	31 % [22 %; 41 %]	36 % [23 %; 49 %]	29 % [14 %; 43 %]	26 % [11 %; 41 %]	25 % [9 %; 37 %]
p-arvo ANOVA	< 0,0001	< 0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Mediaanien ero					
Absoluuttinen	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Suhteessa plaseboon (%)	32 %	44 %	37 %	31 %	31 %
<b>Rinokonjunktiviitti-lääkehoidon pisteet<sup>C</sup></b>					
Grazax: keskiarvo (mediaani)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Plasebo: keskiarvo (mediaani)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Keskiarvojen ero					
Absoluuttinen [CI <sub>95%</sub> ]	1,03 [0,63; 1,44]	1,45 [0,75; 2,16]	1,22 [0,52; 1,92]	0,93 [0,14; 1,72]	0,62 [−0,15; 1,38]
Suhteessa plaseboon (%) [CI <sub>95%</sub> ]	39 % [24 %; 54 %]	46 % [24 %; 68 %]	40 % [17 %; 63 %]	29 % [4 %; 53 %]	20 % [−8 %; 40 %]
p-arvo ANOVA	< 0,0001	< 0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Mediaanien ero					
Absoluuttinen	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Suhteessa plaseboon (%)	55 %	73 %	60 %	52 %	21 %
<p><sup>A</sup> Tutkimuksen piti suunnitelman mukaan kestää yhden vuoden. 546 alkuperäisistä 634 tutkittavasta oli mukana ensimmäisen vuoden loppuun asti. Tutkimusta jatkettiin 2 hoitovuoden ja 2 seurantavuoden ajan. 351 tutkittavista halusi osallistua jatkotutkimukseen (74:lle ei tarjottu siihen mahdollisuutta tutkimuskeskusten sulkemisen vuoksi), ja he muodostivat edustavan otoksen alun perin 634 tutkittavan ryhmästä. Kaikki analyysissä mukana olevat henkilöt pitivät päiväkirjaa heinänsiitepölykauden ajan.</p> <p><sup>B</sup> Oirepisteet: Jokaisen tutkimukseen osallistuvan rinokonjunktiviittioireiden päivittäiset keskiarvopisteet heinänsiitepölykaudella. Rinokonjunktiviitin oireisiin kuuluivat vuotava nenä, nenän tukkoisuus, aivastelu, nenän kutina, hiekan tunne silmissä, punaiset/kutiavat silmät ja vettä valuvat silmät. Rinokonjunktiviitin oirepisteiden vaihteluväli oli 0–18. Korkein pistemäärä viittaa pitkittyneisiin, hyvin vaikeisiin oireisiin kaikissa mainituissa kategorioissa. Kaikista tutkimuksessa annetuista pisteistä 95 % oli 9 tai vähemmän.</p> <p><sup>C</sup> Lääkepisteet: Jokaisen tutkimukseen osallistuvan rinokonjunktiviittilääkehoidon päivittäiset keskiarvopisteet heinänsiitepölykaudelle. Lääkevalmisteet, joita oli mahdollista käyttää, olivat loratadiini (6 pistettä / tabletti), olopatadiini-silmätipat (1,5 pistettä / tippa) (ainoastaan vuosina 2–5),</p>					



budesonidi-nenäsumute (1 piste/sumutus) ja prednisoni 5 mg (1,6 pistettä / tabletti). Rinokonjunktiviitin lääkehoidon pisteiden vaihteluväli oli 0–36. Korkein pistemäärä viittaa kaikkien mainittujen lääkevalmisteiden pitkittyneeseen käyttötarpeeseen. Kaikista tutkimuksessa annetuista lääkepisteistä 95 % oli 11 tai vähemmän.

**Taulukko 3. Toissijaiset tehon pääte tapahtumat, vuodet 1–5 aikuisilla**

	Grazax Keskiarvo (Mediaani)	Plasebo Keskiarvo (Mediaani)	Absol. ero Keskiarvo [CI <sub>95%</sub> ]	Suhteell. ero* (%) [CI <sub>95%</sub> ]	p-arvo ANOVA
<b>Hoitovuosi 1</b>					
Tutkittavien määrä <sup>A</sup>	282	286			
Elämänlaatupisteet <sup>B</sup>	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26 % [16 %; 36 %]	< 0,0001
Kokonaisarviointi <sup>C</sup>	82 %	55 %	27 % [20 %; 34 %]	49 % [36 %; 63 %]	< 0,0001
Hyvät päivät <sup>D</sup>	45 % (40 %)	33 % (22 %)	12 % [8 %; 17 %]	38 % [23 %; 53 %]	< 0,0001
Niiden potilaiden osuus (%) ,joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % <sup>D</sup>	40 %	24 %	16 % [8 %; 24 %]	66 % [34 %; 98 %]	< 0,0001
<b>Hoitovuosi 2</b>					
Tutkittavien määrä <sup>A</sup>	172	144			
Elämänlaatupisteet <sup>B</sup>	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33 % [18 %; 49 %]	< 0,0001
Hyvät päivät <sup>D</sup>	49,6 % (47,5 %)	33,4 % (26,5 %)	16,2 % [9,4 %; 22,9 %]	48 % [28 %; 69 %]	< 0,0001
Niiden potilaiden osuus (%) ,joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % <sup>D</sup>	47,1 %	28,5 %	18,6 % [7,5; 29,7]	65 % [26 %; 104 %]	0,0008
Oireettomat ja lääkkeettömät päivät <sup>F</sup>	45,8 % (42,6 %)	31,7 % (24,1 %)	14,2 % [6,0 %; 20,5 %]	45 % [19 %; 65 %]	< 0,0001
<b>Hoitovuosi 3</b>					
Tutkittavien määrä <sup>A</sup>	160	127			
Elämänlaatupisteet <sup>B</sup>	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07; 0,40]	23 % [7 %; 40 %]	0,0058
Hyvät päivät <sup>D</sup>	43,0 % (41,0 %)	30,4 % (22,0 %)	12,6 % [5,6 %; 19,7 %]	41 % [18 %; 65 %]	0,0004
Niiden potilaiden osuus (%) ,joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % <sup>D,E</sup>	43 %	24 %	19 % (odds ratio <sup>n</sup> 2,4 [1,4; 4,0])	79 %	0,0011 <sup>#</sup>
Oireettomat ja lääkkeettömät päivät <sup>F</sup>	34,1 % (26,6 %)	24,1 % (14,8 %)	10,0 % [3,3 %; 16,7 %]	41,7 % [14 %; 69 %]	0,0035
<b>Seuranta, vuosi 4</b>					
Tutkittavien määrä <sup>A</sup>	142	115			
Elämänlaatupisteet <sup>B</sup>	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08; 0,41]	23 % [7 %; 38 %]	0,0041
Hyvät päivät <sup>D</sup>	50,0 % (51,9 %)	38,1 % (31,6 %)	11,9 % [4,4 %; 19,4 %]	31 % [12 %; 50 %]	0,0020
Niiden potilaiden osuus (%) ,joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % <sup>D,E</sup>	53,1 %	34,0 %	19,1 % (odds ratio <sup>n</sup> 2,2 [1,3; 3,7])	56 %	0,0031 <sup>#</sup>
Oireettomat ja lääkkeettömät päivät <sup>F</sup>	35,2 % (25,7 %)	27,6 % (17,2 %)	7,6 % [0,41 %; 14,8 %]	27 % [1 %; 54 %]	0,0384

<b>Seuranta, vuosi 5</b>					
Tutkittavien määrä <sup>A</sup>	137	104			
Elämänlaatu pisteet <sup>B</sup>	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19 % [-2 %; 38 %]	0,0587
Hyvät päivät <sup>D</sup>	49,7 % (51,1 %)	40,0 % (32,9 %)	9,74 % [1,5 %; 17,9 %]	24 % [3 %; 52 %]	0,0203
Niiden potilaiden osuus (%) ,joilla hyviä päiviä enemmän kuin 50 % <sup>D,E</sup>	49,5 %	35,0 %	14,5 % (odds ratio <sup>F</sup> 1,8 [1,1; 3,1])	41 %	0,0280 <sup>#</sup>
Oireettomat ja lääkkeettömät päivät <sup>F</sup>	33,5 % (25,9 %)	28,0 % (18,2 %)	5,5 % [-2,4 %; 13,4 %]	20 % [-8 %; 57 %]	0,1737

\* Suhteellinen ero = absoluuttinen ero/plasebo  $\times$  odds ratio erinomaiselle kontrollille; #p-arvo odds ratiolle.

<sup>A</sup> Tutkimuksen piti suunnitelman mukaan kestää yhden vuoden. 546 alkuperäisistä 634 tutkittavasta oli mukana ensimmäisen vuoden loppuun asti. Tutkimusta jatkettiin 2 hoitovuoden ja 2 seurantavuoden ajan. 351 tutkittavista halusi osallistua jatkotutkimukseen (74:lle ei tarjottu siihen mahdollisuutta tutkimuskeskusten sulkemisen vuoksi), ja he muodostivat edustavan otoksen alun perin 634 tutkittavan ryhmästä. Kaikki analyysissä mukana olevat henkilöt pitivät päiväkirjaa heinänsiitepölykauden ajan.

<sup>B</sup> Elämänlaatu arvioitiin kyselylomakkeella ”Elämänlaatu rinokonjunktiviitissa”. Lomake sisälsi 28 kohtaa seuraavilta alueilta: toiminnanrajoitukset, univaikeudet, nenäoireet, silmäoireet, ei-nenä/silmäoireet, käytännön ongelmat sekä emotionaaliset toiminnot. Mitä korkeammat pisteet, sitä huonompi elämisen laatu. ”Elämänlaatu rinokonjunktiviitissa” -kyselylomakkeen pisteiden vaihteluväli oli 0–6. Korkein pistemäärä viittaa pitkittyneeseen, hyvin merkittävään vaikutukseen kaikissa kysytyissä kohdissa. Kaikista tutkimuksessa annetuista pisteistä 95 % oli 4 tai vähemmän.

<sup>C</sup> Kokonaisarviointi: Niiden osallistujien prosentuaalinen osuus, jotka havaitsivat hoitajakson aikana parannusta rinokonjunktiviittioireissa verrattuna muistikuviansa aikaisemmista kausista.

<sup>D</sup> Hyvät päivät: Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin tutkimukseen osallistujat eivät käyttäneet helpottavaa lääkitystä ja osallistujien ”oireiden pisteet” eivät olleet suurempia kuin 2.

<sup>E</sup> 3. hoitovuoden ja kahden seurantavuoden osalta on odds ration (ristitulosuhteen) perusteella analysoitu olleen enemmän kuin 50 % hyviä päiviä vastaavan heinänsiitepölykauden aikana.

<sup>F</sup> Oireettomat ja lääkkeettömät päivät: Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin tutkimukseen osallistujat eivät käyttäneet helpottavaa lääkitystä ja olivat oireettomia.

Tilastollisesti merkitsevä vaikutus osoitettiin kaikkiin pisteetyttyihin rinokonjunktiviittioireisiin (vuotava nenä, nenän tukkoisuus, aivastelu, nenän kutina, hiekan tunne silmissä / punaiset silmät / kutiavat silmät ja vettä valuvat silmät).

Tutkimuksessa todettiin lyhyemmällä esihoidolla oireiden ja lääkehoidon pisteissä vähemmän pienennystä. Noin 2 kuukauden Grazax-hoito ennen heinänsiitepölykautta ja sen aikana aiheutti oireiden pisteissä 16 %:n vähennyksen (p = 0,071) ja lääkehoidon pisteissä 28 % vähennyksen (p = 0,047) (koko analyysin läpikäyneet).

#### Pediatriset potilaat

Grazaxin lyhytkestoista vaikutusta rinokonjunktiviittiin on tutkittu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (GT-12) 238 lapsella (5–16-vuotiaat), joilla on heinänsiitepölyn aiheuttama rinokonjunktiviitti ja astma, sekä lapsilla, joilla on heinänsiitepölyn aiheuttama rinokonjunktiviitti mutta ei astmaa. Potilaat saivat hoitoa ennen heinänsiitepölykauden alkua ja läpi koko kauden (taulukko 4).

Grazaxin pitkäkestoista vaikutusta on tutkittu satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kansainvälisessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (GT-21) 812 lapsella (5–12-vuotiaat), joilla on todettu kliinisesti merkittävä heinänsiitepölyn aiheuttama allerginen rinokonjunktiviitti mutta ei astmaa.

Kolmen vuoden päivittäinen Grazax-hoito johti siihen, että hoidon jälkeinen vaikutus rinokonjunktiviitin oireisiin oli pysyvä. Vaikutus rinokonjunktiviitin oireisiin oli selvä, kun sitä arvioitiin koko 5 vuoden jakson aikana, 2 vuoden seurantajakson aikana hoidon päättymisen jälkeen ja tutkimuksen lopussa. Tiedot kliinisestä tehosta on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4. Grazaxin vaikutus rinokonjunktiviittiin lapsilla**

	Grazax	Plasebo	Absol.ero [CI <sub>95%</sub> ]	Suhteell. ero* (%) [CI <sub>95%</sub> ]	p-arvo
<b>GT-12</b>					
Analyysiin osallistuneiden tutkittavien määrä	117	121			
<b>Ensisijaiset päätetapahtumat</b>					
Rinokonjunktiviittioireiden pisteet <sup>A</sup>	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22 % [4 %; 38 %]	0,0215
Rinokonjunktiviittilääkehoidon pisteet <sup>B</sup>	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
<b>Toissijaiset päätetapahtumat</b>					
Rinokonjunktiviittioireiden pisteet <sup>A</sup> , siitepölykauden huippu	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27 % [9 %; 43 %]	0,0059
Rinokonjunktiviittilääkehoidon pisteet <sup>B</sup> , siitepölykauden huippu	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013
Hyvät päivät <sup>C</sup>	52 %	42 %	9 % [1 %; 17 %]	22 % [3 %; 45 %]	0,0225
<b>GT-21</b>					
Koko analyysin läpikäyneiden tutkittavien määrä	398	414			
<b>Toissijainen päätetapahtuma: Vuosittaiset rinokonjunktiviitin oireet<sup>D</sup> heinänsiitepölykaudella</b>					
1. hoitovuosi	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24 %	< 0,001
2. hoitovuosi	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29 %	< 0,001
3. hoitovuosi	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30 %	< 0,001
Seuranta, 4. vuosi	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22 %	< 0,001
Seuranta, 5. vuosi	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23 %	0,002
<b>Toissijainen päätetapahtuma: Päivittaiset rinokonjunktiviitin oireet<sup>E</sup> heinänsiitepölykaudella</b>					
Seuranta, 5. vuosi	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22 %	0,005
<b>Toissijainen päätetapahtuma: Päivittäisen rinokonjunktiviittilääkityksen pisteet<sup>F</sup> heinänsiitepölykaudella</b>					
Seuranta, 5. vuosi	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27 %	< 0,001
* Suhteellinen ero =  absoluuttinen ero /plasebo					
<sup>A</sup> Oirepisteet: Jokaisen tutkimukseen osallistuneen rinokonjunktiviittioireiden päivittäiset keskiarvopisteet heinänsiitepölykaudella. Rinokonjunktiviitin oireet: vuotava nenä, nenän tukkoisuus, aivastelu, nenän kutina, hiekan tunne silmissä / punaiset silmät / kutiavat silmät ja vettä valuvat silmät. Parametrinen analyysi (neliöjuurimuunnosaineisto), takaisinmuunnoksen suhteellinen ero, vakioitu keskiarvo.					
<sup>B</sup> Lääkepisteet: Jokaisen tutkimukseen osallistuneen rinokonjunktiviittilääkehoidon päivittäiset mediaanipisteet heinänsiitepölykaudelle. Käytetyt lääkevalmisteet olivat loratadiini-tabletit, levokabastiini-silmätipat, budesonidi-nenäsumute ja prednisoloni-tabletit. Ei-parametrinen analyysi, mediaanien suhteellinen ero.					
<sup>C</sup> Hyvät päivät: Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin tutkimukseen osallistuneet eivät käyttäneet helpottavaa lääkitystä ja osallistujien ”oireiden pisteet” eivät olleet suurempia kuin 2. Parametrinen analyysi (muuntamaton aineisto), vakioitujen keskiarvojen suhteellinen ero.					
<sup>D</sup> Oireet mitattuina vuosittaisella VAS-asteikolla: Pistemäärä visuaalisella analogisella asteikolla kuvaa ”millainen tutkittavan heinänuha on ollut edellisellä viikolla” 100 mm asteikolla oireettomasta vaikeisiin oireisiin, yhden kerran arvioituna. Parametrinen analyysi, vakioitujen keskiarvojen suhteellinen ero.					

<sup>E</sup> Oireet mitattuina päivittäisellä VAS-asteikolla: Keskimääräinen päivittäinen pistemäärä visuaalisella analogisella asteikolla siitä, ”millainen tutkitavan heinänuha on ollut tänään?” 100 mm asteikolla oireettomasta vaikeisiin oireisiin 14 päivän jakson aikana. Parametrinen analyysi (neliöjuurimuunnosaineisto), takaisinmuunnettujen vakioitujen keskiarvojen suhteellinen ero.

<sup>F</sup> Lääkityksen pisteet: Keskimääräinen päivittäinen lääkityksen pistemäärä 14 päivän jakson aikana. Parametrinen analyysi (neliöjuurimuunnosaineisto), takaisinmuunnettujen vakioitujen keskiarvojen suhteellinen ero.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Pääosa Grazaxin allergeeneista on polypeptidejä ja proteiineja, joiden oletetaan hajoavan aminohapoiksi ja pieniksi polypeptideiksi maha-suolikanavan lumenissa ja kudoksissa. Grazaxin allergeenien ei oleteta imeytyvän merkittävässä määrin verisuonistoon, joten farmakokineettisiä tutkimuksia eläimillä tai kliinisiä tutkimuksia Grazaxin farmakokineettisestä profiilista tai metaboliasta ei ole tehty.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaiset hiirillä tehdyt tutkimukset yleisestä toksisuudesta eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille. Toksisuustutkimuksissa, joissa koirat saivat Grazaxia päivittäin 52 viikon ajan, uroksiin liitettiin verisuonitulehdus/verisuonen ympärystulehdus, narttuihin ei. Ihmisillä ei oleteta olevan riskiä verisuonitulehduksen/verisuonen ympärystulehduksen kehittymiseen. Hiirillä tehdyssä yhdistetyssä hedelmällisyystutkimuksessa ja alkion ja sikiön kehitystutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen tai haitallisia vaikutuksia sikiöön. Pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa hiirten kehitys oli normaalia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Liivate (kalaperäinen)  
Mannitoli  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiiniset läpipainopakkaukset, joissa on irrotettava alumiinifoliotausta. Läpipainopakkaukset on pakattu ulkopakkaukseen. Yksi läpipainopakkaus sisältää 10 kylmäkuivattua tablettia.

Pakkauskoot: 30 (3 x 10), 90 (9 x 10) ja 100 (10 x 10) kylmäkuivattua tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ALK-Abelló A/S  
Bøge Allé 6-8  
2970 Hørsholm  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

22041

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.11.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.4.2020