

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 semptomlara sahip 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).

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

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 1 yıllık izleme verileri mevcuttur.

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.

Uygulama şekli:

GRAZAX bir oral liyofilizattır. Oral liyofilizat kuru parmaklarla blister birimlerinden alınmalıdır ve dilaltında 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 aminoasidlere 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.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3.Kontrendikasyonlar

- Yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta (yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız),
- Başışıklık sistemini etkileyen malignite ya da otoimmün hastalıklar, immün kompleks hastalıklar veya immün 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, şiddetli sistemik alerjik reaksiyonlar çok nadir olarak rapor edilmiştir ve bu bakımdan tedavinin başında tıbbi kontrol önemli bir tedbirdir.

Sistemik semptomlar flushing, 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.

Şiddetli alerjik reaksiyonlar adrenalın ile tedavi edilebilir. Trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOIs) ile tedavi gören hastalarda, adrenalın kullanımı, adrenalın'ın olası ölümcül sonuçlar doğurabilecek etkilerini artırabilir; bu durum spesifik immünoterapi başlamadan önce göz önüne alınmalıdır.

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 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.

Özel popülasyonlar ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

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

Etkin maddelerin absorbe edildiği ve dolaşım sistemine katıldığına dair kanıt olmadığından, kontraseptifler ile etkileşim potansiyeli beklenmemektedir.

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 etki beklenmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Etkin maddelerin absorbe edildiği ve dolaşım sistemine katıldığına dair kanıt olmadığından, fertilité üzerine potansiyel bir etki beklenmemektedir.

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

Yetişkin hastalarda günlük GRAZAX tedavisinin araştırıldığı çalışmalarda, GRAZAX alan hastaların % 70'inde tedavinin ilk yılı süresince yan etki bildirilmiştir. Bu sayı tedavinin devam eden ikinci yılında belirgin ölçüde azalmıştır.

GRAZAX ile tedavi edilen mevsimsel çim polen alerjisinden kaynaklanan alerjik rinokonjunktiviti olan yetişkin 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.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler tablosu, çim polenin tetiklediği hafif ve orta dereceli astımı olan hastalar dahil mevsimsel çim polenin indüklediği rinokonjunktiviti olan yetişkin hastalarda ilk tedavi yılı süresince, 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 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), ve seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Sistemik alerjik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı, oral parestezi

Yaygın olmayan: Sersemlik

Göz hastalıkları:

Yaygın: Göz kaşıntısı, konjunktivit

Yaygın olmayan: Gözde şişlik

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Çok yaygın: Kulak kaşıntısı

Kardiyak hastalıkları:

Seyrek: Palpitasyonlar

Solunum, göğüs ve mediasten hastalıkları:

Çok yaygın: Boğazda tahriş, hapsirme

Yaygın: Öksürük, astım, farenjit, rinore, burun konjesyonu, nazal pasaj irritasyonu, rinit, boğazda darlık

Yaygın olmayan: Nazofarenjit, bronkospazm, dispne, hırıltı, ses kısılması, laringeal rahatsızlık, farenks ödemi

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Ağızda ödem, oral kaşıntı

Yaygın: Orofarenks şişmesi, dispepsi ve bulantı, oral hipoestezi veya oral rahatsızlık, ağız mukozası kabarması, dilde şişme ya da glossodini

Yaygın olmayan: Dudak blisteri, ağız yaraları, odinofaji, oral ağrı, stomatit, ağız ve boğaz kuruluğu, dil rahatsızlıkları, tükürük bezi rahatsızlıkları, karın ağrısı, disfaji, epigastrik rahatsızlık, kusma, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı, ürtiker, dudaklarda şişme

Yaygın olmayan: Yüz, oral kavite ve farenks şişmesi gibi anjiyonötik ödem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Halsizlik

Yaygın olmayan: Göğüste rahatsızlık, göğüs ağrısı, göğüs sıkışması, sıcaklık hissi, kırıklık keyifsizlik, ateş, yabancı madde hissi

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

Pazara verildikten sonra elde edilen deneyime göre, şiddetli sistemik alerjik reaksiyonlar çok nadir olarak rapor edilmiştir ve bu bakımdan tedavinin başında tıbbi kontrol önemli bir tedbirdir 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 popülasyonlar ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

GRAZAX ile tedavi edilen çocuklar ve adolosanlarda bütün olarak yan etki profili yetişkinlerde gözlenen ile benzerdir. Üst solunum yolları enfeksiyonları, karın ağrısı ve bulantı pediyatrik popülasyonda yetişkin popülasyona göre daha sıklıkla rapor edilmiştir (tümü yaygın).

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 ürünlerine 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 3 yıl süresince devam eden günlük GRAZAX tedavisi, tedavi tamamlandıktan sonraki sürekli etki ile gösterildiği gibi, hastalığın seyrinin değişmesiyle sonuçlanmıştır (etki bir yıllık takip süresinde gösterilmiştir)

GRAZAX çim polenin 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 IgG artışını, tedavinin 3 yılı boyunca sürekli olarak tetiklediği görülmüştür. 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 GRAZAX tedavisi (1-3 yıl) ve 1 yıllık takip (4. yıl) sonrasındaki sonuçlar aşağıda verilmiştir:

Birincil etkinlik sonlanım noktaları (1-4.yıllar)

	Tedavi 1.yıl	Tedavi 2.yıl	Tedavi 3.yıl	Takip 4.yıl
Analize dahil edilmiş deneklerin sayısı ^A				
Grazax	282	172	160	142
Plasebo	286	144	127	115
Rinokonjunktivit semptom skoru^B				
Grazax: Ortalama (Medyan)	2,85 (2.6)	2.40 (1.94)	2.56 (2.04)	2.68 (2.27)
Plasebo: Ortalama (Medyan)	4.14 (3.8)	3.76 (3.45)	3.59 (3.23)	3.63 (3.27)
Ortalamalardaki fark				
Mutlak	1.29	1.36	1.04	0.95
[CI %95]	[0.90;1.68]	[0.86; 186]	[0.52;1.56]	[0.40;1.50]
Rölatif plasebo (%)	%31	%36	%29	%26
[CI %95]	[%22; %41]	[%23; %49]	[%14; %43]	[%11; %41]
p-değeri ANOVA	<0.0001	<0.0001	0.0001	0.0007
Ortalamalardaki fark				
Mutlak	1.2	1.51	1.19	1.00
Rölatif plasebo (%)	%32	%44	%37	%31
Rinokonjunktivit tedavi skoru^C				
Grazax: Ortalama (Medyan)	1,65 (1.0)	1.74 (0.46)	1.82 (0.82)	2.32 (1.23)
Plasebo: Ortalama (Medyan)	2.68 (2.2)	3.19 (1.71)	3.04 (2.07)	3.25 (2.58)
Ortalamalardaki fark				
Mutlak	1.03	1.45	1.22	0.93
[CI %95]	[0.63;1.44]	[0.75; 2.16]	[0.52;1.92]	[0.14; 1.72]
Rölatif plasebo (%)	%39	%46	%40	%29
[CI %95]	[%24; %54]	[%24; %68]	[%17; %63]	[%4; %53]
p-değeri ANOVA	<0.0001	<0.0001	0.0007	0.0215
Ortalamalardaki fark				
Mutlak	1.2	1.25	1.25	1.35
Rölatif plasebo (%)	%55	%73	%60	%52
<p>^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.</p> <p>^B Semptom skoru Çim polen mevsimi için her bir denegin ortalama günlük rinokonjunktivit semptom puanı. Burun akması, burun tıkanıklığı, hapşırma, burun kaşınması, gözde kum hissi/kırmızı göz /gözde kaşınma 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 azdır.</p> <p>^C Tedavi skoru: Çim polen mevsimi için her bir denegin ortalama günlük rinokonjunktivit tedavi skoru. Kullanılan ilaçlar loratadin (tablet başına 6 puan), olopatadin göz damlası (her damla 1.5 puan) (sadece 2-4. 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 azdır.</p>				

İkincil etkinlik sonlanım noktaları (1-4.yıllar)

	Grazax Ortalama (Medyan)	Plasebo Ortalama (Medyan)	Mutlak fark Ortalama [CI %95]	Rölatif Fark* (%) [CI %95]	p-değeri ANOVA
İkincil sonlanım noktaları, 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 günler ^D	%45 (%40)	%33 (%22)	%12 [%8;%17]	%38 [%23; %53]	<0.0001
%50'den fazla iyi gün^D olan hastaların yüzdesi	%40	%24	%16 [%8;%24]	%66 [%34; %98]	<0.0001
İkincil sonlanım noktaları 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 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 gün^D olan 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
Anahtar ikincil sonlanım noktaları, 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 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 gün olan 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
Anahtar ikincil sonlanım noktaları, 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 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 gün olan 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- 14.77]	%27 [1; 54]	0.0384
<p>* Rölatif fark= Mutlak fark/plasebo</p> <p># Fark oranı için p-değeri</p> <p>^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.</p> <p>^B Yaşam kalitesi, domain aktivite limitindeki 28 maddenin, uyku problemleri, burun semptomları, göz semptomları, non burun/göz 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.</p> <p>^C Global değerlendirme: Daha önceki mevsimlere kıyasla tedavi mevsiminde rinokonjunktivit semptomlardaki düzelme gözlenen deneklerin yüzdesi</p> <p>^D İyi günler: Deneklerin hiçbir kurtarma ilacı kullanmadığı ve semptom puanlarının 2'den daha fazla olmadığı günlerin yüzdesi.</p> <p>^E Üçüncü yıl ve takip yılı için, sözü geçen çim poleni mevsimi süresince %50 den fazla iyi günü olanların fark oranı yoluyla analiz edilmiştir.</p> <p>^F Semptom ve ilaçsız günler: Deneklerin hiçbir ilaç kullanmadığı ve semptomlarının olmadığı günlerin yüzdesi</p>					

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 rinokonjunktiviti 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 rinokonjunktivit 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					
Rinokonjuktivit semptom skoru ^A	2.18	2.80	0.62 [0.10;1.15]	%22 [%4;%38]	0.0215
Rinokonjuktivit tedavi skoru ^B	0.78	1.19	0.41	%34	0.0156
Anahtar ikincil sonlanım noktaları					
Rinokonjuktivit semptom skoru ^A , Pik çim poleni mevsimi	2.84	3.91	1.07 [0.32;1.81]	%27 [%9;%43]	0.0059
Rinokonjuktivit tedavi skoru ^B , Pik çim poleni mevsimi	0.87	2.40	1.53	%64	0.0013
İyi günler ^C	%52	%42	%9 [%1; %17]	%22 [%3; %45]	0.0225
^A Semptom skoru: Çim polen mevsimi için her bir deneğin ortalama günlük rinokonjuktivit semptom puanı. Burun akması, burun tıkanıklığı, hapşırma, burun kaşınması, gözde kum hissi/kırmızı göz /gözde kaşıntı ve göz sulanması gibi rinokonjuktivit semptomları. Parametrik analiz (kare-kök transforme veriler), geri döndürülmüş rölatif farkı, ayarlanmış ortalama sonuçlar ^B Tedavi skoru: Çim polen mevsimi için her bir deneğin ortalama günlük rinokonjuktivit tedavi skoru. Kullanılan ilaçlar loratadin tabletler, levocabastin göz damlası, budesonid burun spreyi, prednisolon tabletlerdir. Non-parametrik analiz, medyanların rölatif farkı ^C İyi 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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; PVC/PA/AL-PET/AL blister

Ambalaj büyüklükleri: 30 oral liyofilizat ve 100 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

ANKofis Danışmanlık Eğitim Tıbbi Ürünler Limited Şirketi
Atatürk Bulvarı No: 167/3 Kavaklıdere/ Çankaya/ ANKARA
Tel: 0312 417 40 71
Faks: 0312 417 40 72
e-mail: info@ankofis.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2014/449

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 26.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ