

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

GRAZAX 75.000 SQ-T frostþurrkuð tungurótartafla.

2. INNIHALDSLÝSING

Staðlaður ofnæmisvakaútdráttur (extract) grasfrjókorna úr vallarfoxgrasi (Timothy (*Phleum pratense*)) 75.000 SQ-T* í hverri frostþurrkaðri tungurótartöflu.

* [Staðlaðar gæðaeiningar töflu (SQ-T)]

Magn hvers ofnæmisvaka Phl p 5 hefur verið ákvarðað sem 6 míkrogrömm að meðaltali í hverri frostþurrkaðri tungurótartöflu samkvæmt Ph. Eur. Klínísk verkun og klínískt öryggi lyfja sem innihalda ofnæmisvaka til afnæmingarmeðferðar er einnig háð öðrum þáttum, t.d. framleiðsluferli, lyfjaformi og styrkleika, samsetningu lyfsins og lyfjagjöf.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Frostþurrkuð tungurótartafla.

Hvít til beinhvít kringlótt frostþurrkuð tungurótartafla merkt með ígreyptri mynd á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sjúkdómstemprandi meðferð á nefslímubólgu og tárubólgu af völdum grasfrjókorna hjá fullorðnum og börnum (5 ára og eldri) með klínísk einkenni og hafa verið sjúkdómsgreindir með jákvæðu húðprófi og/eða sértæku IgE prófi fyrir grasfrjókornum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum og börnum (5 ára og eldri) er ein frostþurrkuð tungurótartafla (75.000 SQ-T) á dag.

Meðferð með Grazax skal eingöngu hafin af lækni með reynslu af meðferð ofnæmissjúkdóma og getu til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð.

Aldraðir

Engin klínísk reynsla er af ónæmismeðferð með Grazax hjá öldruðum (65 ára og eldri).

Börn

Læknar sem meðhöndla börn eiga að hafa reynslu í meðferð ofnæmissjúkdóma hjá börnum. Engin klínísk reynsla er af ónæmismeðferð með Grazax hjá börnum (yngri en 5 ára).

Lyfjagjöf

Til að sjúklingur og lækni geti rætt aukaverkanir og hugsanleg viðbrögð er mælt með því að fyrsta frostþurrkaða tungurótartaflan sé tekin undir eftirliti læknis (20-30 mínútur).

Gert er ráð fyrir klínískum áhrifum á nefslímubólgu og tárubólgu af völdum grasfrjókorna á grasfrjókornatímabili ef meðferð er hafin a.m.k. 4 mánuðum fyrir væntanlegt grasfrjókornatímabil og haldið áfram út tímabilið. Ef meðferð er hafin 2-3 mánuðum fyrir tímabilið getur einnig verið að einhver verkun náist. Ef enginn marktækur bati á einkennum verður á fyrsta frjókornatímabilinu á ekki að halda meðferðinni áfram. Fyrir langtímaverkun og sjúkdómstemprandi áhrif er mælt með að halda daglegri meðferð áfram 3 ár samfelld.

Grazax er frostþurrkuð tungurótartafla. Frostþurrkuðu tungurótartöfluna skal taka úr þynuspjaldinu með þurrum fingrum og setja hana undir tunguna, þar sem hún leysist upp.

Forðast skal að kyngja í u.þ.b. 1 mínútu. Ekki skal neyta matar og drykkja næstu 5 mínúturnar.

Frostþurrkuðu tungurótartöfluna skal taka strax og þynnan hefur verið rofin.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir einhverju hjálparefnanna (sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1).

Illkynja eða altækir sjúkdómar sem hafa áhrif á ónæmiskerfið t.d. sjálfsnæmis sjúkdómar, mótetnaflétta sjúkdómar eða ónæmisbrests sjúkdómar.

Bólga í munnholi með alvarlegum einkennum eins og flatskæningi í munni (oral lichen planus) með sárum eða alvarlegri sveppasýkingu í munni.

Sjúklingar með ómeðhöndlaðan eða alvarlegan astma (hjá fullorðnum: $FEV_1 < 70\%$ af áætluðu gildi eftir fullnægjandi lyfjameðferð, hjá börnum: $FEV_1 < 80\%$ af áætluðu gildi eftir fullnægjandi lyfjameðferð) á ekki að meðhöndla með Grazax.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleg altæk ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum alvarlegra bráðaofnæmisviðbragða og því er umsjón læknis með upphafi meðferðar mikilvæg varúðarráðstöfun.

Í sumum tilvikum hefur alvarlegt bráðaofnæmisviðbragð komið fram við skammta sem teknir eru á eftir upphafsskammtinum.

Upphaf altækra einkenna geta verið roði, mikill kláði í lófum og iljum og öðrum hluta líkamans (eins og ofsakláði). Hitatilfinning, almenn óþægindi og uppnám/kvíði geta einnig komið fram.

Ef um alvarleg altæk viðbrögð er að ræða, ofnæmisþjúg (angioedema), kyngingarörðugleika, öndunarerfiðleika, breytingar á rödd, lágan blóðþrýsting eða bólgutilfinningu í hálsi, skal tafarlaust leita til læknis. Í slíkum tilvikum skal stöðva meðferð varanlega eða þar til annað er ráðlagt af læknum. Ef sjúklingur sem einnig er með astma finnur fyrir versnandi astma-teiknum og einkennum, skal stöðva meðferð og hafa tafarlaust samband við lækni til þess að hægt sé að meta áframhaldandi meðferð.

Hjá sjúklingum sem áður hafa sýnt altæk viðbrögð við grasónæmismeðferð undir húð getur verið aukin hættu á alvarlegum viðbrögðum við Grazax. Aðeins skal hefja meðferð með Grazax að vandlega athuguðu máli og meðferð gegn viðbrögðum skal vera aðgengileg.

Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð má meðhöndla með adrenalíni. Hafa skal í huga hvort sjúklingurinn þoli adrenalín (t.d. meðferð með þríhringlanga þunglyndislyfjum, MAO hemlum, catechol-O-methyltransferösum (COMTI) og/eða betablokkum) þegar um er að ræða mjög sjaldgæf tilfelli alvarlegra altækra ofnæmisviðbragða.

Sjúklingar með hjartasjúkdóma geta verið í aukinni hættu ef upp koma alvarleg altæk ofnæmisviðbrögð. Takmörkuð klínísk reynsla er af meðferð með Grazax hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma.

Staðbundin ofnæmisviðbrögð

Við meðferð með Grazax er sjúklingurinn útsettur fyrir ofnæmisvakanum sem veldur ofnæmiseinkennum. Því má fyrst og fremst gera ráð fyrir vægum til miðlungs staðbundnum ofnæmisviðbrögðum á meðferðartímabilinu. Ef sjúklingur finnur fyrir verulegum staðbundnum aukaverkunum vegna meðferðarinnar, skal íhuga ofnæmislyf (t.d. andhistamín).

Kvillar í munn

Við skurðaðgerð í munn, að meðtöldum tanndrætti og missi barnatanna á að stöðva meðferð með Grazax í 7 daga til að leyfa munnholinu að gróa.

Astmi

Astmi er þekktur áhættuþáttur alvarlegra altækra ofnæmisviðbragða.

Grazax hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlegan og ómeðhöndlaðan astma.

Upplýsa skal sjúklinga með astma um að nauðsynlegt sé að leita læknishjálpar strax ef astminn versnar skyndilega.

Fresta skal að hefja meðferð með Grazax hjá sjúklingum sem eru með astma og fá bráða öndunarfærasýkingu þar til sýkingin hefur gengið til baka.

Rauðkyrningabólga í vélinda

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einstökum tilfellum af rauðkyrningabólgu í vélinda (eosinophilic esophagitis) í tengslum við meðferð með Grazax. Hafa skal í huga að stöðva meðferð með Grazax hjá sjúklingum með alvarleg eða viðvarandi einkenni frá maga eða vélinda, svo sem kyngingartregðu eða meltingartruflanir.

Bólusetning samhliða

Klínísk reynsla í tengslum við samhliða bólusetningu og meðferð með Grazax er ekki fyrir hendi.

Það má bólusetja án þess að stöðva meðferð með Grazax eftir læknisfræðilegt mat á almennu ástandi sjúklings.

Fæduofnæmi

Grazax inniheldur gelatinu sem er unnin úr fiski. Fyrirliggjandi upplýsingar hafa ekki bent til aukinnar hættu á ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum með alvarlegt ofnæmi fyrir fiski.

Þó er minnt á að gæta varúðar þegar meðferð með Grazax er hafin hjá þessum sjúklingum.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri frostþurrkaðri tungurórtartöflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum.

Samhliðameðferð við einkennum með ofnæmislyfjum (t.d. andhistamíni, barksterum og/eða lyfjum sem gera mastfrumur stöðugri) geta aukið þolstig hjá sjúklingum gagnvart ónæmismeðferðinni.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um hugsanlega áhættu við samhliða ónæmismeðferð með öðrum ofnæmisvökum meðan á Grazax meðferð stendur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um klíniska reynslu af notkun Grazax hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda ekki til hættu fyrir fóstur. Meðferð með Grazax á ekki að hefja á meðgöngu. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð stendur, má halda meðferðinni áfram eftir að almennt ástand hefur verið metið (að meðtalinni lungnastarfsemi) hjá sjúklingi og viðbrögð við fyrri gjöfum Grazax. Hjá sjúklingum sem eru með astma er nákvæmt eftirlit á meðgöngu ráðlagt.

Brjóstgjöf

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun Grazax við brjóstgjöf. Ekki er gert ráð fyrir áhrifum á ungbarn á brjósti.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Grazax á frjósemi. Hjá músum hafði Grazax meðferð engin áhrif á þörun eða frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Meðferð með Grazax hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Einstaklingar sem taka Grazax ættu helst að búast við vægum til miðlungs staðbundnum ofnæmisviðbrögðum snemma í meðferðinni sem hafa tilhneigingu til að dvína að sjálfu sér innan 1 til 7 daga. Þær aukaverkanir sem algengast er að tilkynnt er um eru kláði í munni, erting í hálsi og bjúgur í munni. Fyrir meirihluta aukaverkananna má búast við að viðbrögðin byrji 5 mínútum eftir inntöku Grazax þá daga sem þær koma fram og dvíni á nokkrar mínútum eða klukkustundum. Fleiri alvarleg staðbundin eða altæk ofnæmisviðbrögð geta komið fram (sjá kafla 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Tafla 1 sem sýnir aukaverkanir er byggð á upplýsingum úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á Grazax hjá börnum og fullorðnum sjúklingum með árstíðabundna nefslímu- og tárubólgu af völdum grasfrjókorna, að meðtöldum sjúklingum með vægan eða miðlungi mikinn astma af völdum grasfrjókorna sem og tilkynningum eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 1. Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	<i>Sjaldgæfar</i>	Bráðaofnæmisviðbrögð, altæk ofnæmisviðbrögð
Taugakerfi	<i>Sjaldgæfar</i>	Breytingar á bragðskyni, breytt húðskyn
Augu	<i>Algengar</i>	Augnkláði, tárubólga, þroti í augum
	<i>Sjaldgæfar</i>	Aukið blóðflæði í augum, erting í augum, aukin táraseyting
Eyru og völundarhús	<i>Mjög algengar</i>	Kláði í eyra
	<i>Sjaldgæfar</i>	Óþægindi í eyra, verkur í eyra
	<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Eyrnabólga
Hjarta	<i>Sjaldgæfar</i>	Hjartsláttarónot
	<i>Mjög algengar</i>	Ertning í hálsi

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Hnerri, hósti, þurrkur í hálsi, mæði, verkur í munn og koki, bjúgur í koki, nefrennsli, þrengsli í hálsi, kláði í nefi
	Sjaldgæfar	Tilfinningardoði í koki, stækkun hálskirtla, barkakýlisbjúgur, raddtruflanir, roði í koki
	Mjög sjaldgæfar	Berkjukrampi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kláði í munn, bjúgur í munn
	Algengar	Bólga í vörum, óþægindi í munn, breytt skyn í munn, munnbólga, kyngingarerfiðleikar, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, ógleði, uppköst, roði í munnslímhúð, sár í munn, verkur í munn, kláði í vörum
	Sjaldgæfar	Munnþurrkur, blöðrur á vörum, varaproti, sársauki við að kyngja, stækkaðir munnavatskirtlar, mikil munnavatsframleiðsla, sjúkdómur í tungu, tungubólga, magabólga, maga- vélindabakflæðisjúkdómur, óþægindi í kvið, sáramyndun á vörum, blöðrur í munnslímhúð
Húð og undirhúð	Algengar	Kláði, ofsakláði, útbrot
	Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur, húðroði
	Mjög sjaldgæfar	Rauðkyrningabólga í vélinda
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Preyta, óþægindi fyrir brjósti,
	Sjaldgæfar	Tilfinning um aðskotahlut

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ef sjúklingurinn finnur fyrir verulegum aukaverkunum vegna meðferðarinnar, skal íhuga notkun ofnæmislyfs.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum alvarlegra bráðaofnæmisviðbragða þar með talið bráðaofnæmislost. Umsjón læknis með upphafi meðferðar er því mikilvæg varúðarráðstöfun. Í sumum tilvikum hefur alvarlega bráðaofnæmisviðbragðið komið fram við skammta sem teknir eru á eftir upphafsskammtinum. Sjá kafla 4.2 og 4.4.

Ef um er að ræða alvarleg altæk viðbrögð, ofnæmisbjúg, erfiðleika við að kyngja, öndunarerfiðleika, breytingar á rödd, lágan blóðþrýsting eða fyllitilfinningu í hálsi, skal tafarlaust leita til læknis. Í slíkum tilvikum skal stöðva meðferð varanlega eða þar til annað er ráðlagt af læknum.

Börn

Aukaverkanir sem greint var frá hjá börnum sem fengu meðferð með Grazax voru sambærilegar við þær sem greint var frá hjá fullorðnum. Flestar aukaverkanir voru í sama tíðniflokki hjá börnum og fullorðnum. Hjá börnum er tíðni ertingar í augum, eyrnaverks, eyrnabólgu, roða í koki og blaðra í munnslímhúð hærri en í töflu 1: erting í augum, eyrnaverkur, roði í koki og blöðrur í munnslímhúð voru algengar og eyrnabólga var sjaldgæf. Aukaverkanirnar voru aðallega vægar til miðlungs alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtum

Í fasa I rannsóknum voru fullorðnir sjúklingar með grasfrjókorna ofnæmi útsettir fyrir allt að 1.000.000 SQ-T skömmtum. Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar er varða útsetningu hjá börnum fyrir stærri skömmtum en ráðlögðum sólarhringsskammti 75.000 SQ-T.

Ef skammtar stærri en ráðlagður dagsskammtur eru teknir, getur hætta á aukaverkunum aukist, að meðtalinni hættu á altækum ofnæmisviðbrögðum eða alvarlegum staðbundnum ofnæmisviðbrögðum. Ef um er að ræða alvarleg viðbrögð eins og ofnæmisbjúg, kyngingarerfiðleika, öndunarerfiðleika, breytingar á rödd eða fyllitilfinningu í hálsi, þarf læknisfræðilegt mat án tafar. Þessi viðbrögð skal meðhöndla með viðeigandi lyfjum við einkennum.

Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð varanlega þar til annað er ráðlagt af læknum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ofnæmisvakaútdrættir, grasfrjó, ATC-flokkur: V01AA02

Verkunarháttur

Grazax er afnæmingarmeðferð. Afnæmingarmeðferð með ofnæmisvaldandi efnum er endurtekin gjöf ofnæmisvaka hjá einstaklingum með ofnæmi í þeim tilgangi að breyta ónæmissvörun við mótefnavakanum, draga viðvarandi úr einkennum, draga úr þörf fyrir lyf og bæta lífsgæði þegar einstaklingar verða síðar meir útsettir fyrir náttúrulegum ofnæmisvökum.

Grazax er sjúkdómstemprandi meðferð hjá sjúklingum með nefslímu- og tárubólgu af völdum grasfrjókorna með veruleg klínísk einkenni. Sýnt hefur verið fram á sjúkdómstemprun hjá fullorðnum og börnum með viðvarandi áhrif á nefslímu- og tárubólgu 2 árum eftir þriggja ára meðferð með Grazax.

Lyfhrif beinast að ónæmiskerfinu. Markmiðið er að valda ónæmissvari við ofnæmisvökum sem sjúklingurinn fær meðferð með. Alger og nákvæmur verkunarmáti varðandi klínísk áhrif sértækrar ónæmismeðferðar er hvorki skilinn að fullu né skjalfestur. Sýnt hefur verið að meðferð með Grazax veldur altæku samkeppnis mótefnasvari við grasi og veldur aukningu á sértæku IgG₄ yfir 3 ára meðferðartíma. Tveimur árum eftir lok Grazax meðferðar var aukningin á sértæku IgG₄ enn til staðar. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er óstaðfest.

Verkun og öryggi hjá fullorðnum

Verkun Grazax við gjöf einu sinni á dag við nefslímu- og tárubólgu var metin í slembiráðaðri, tvíblindri, fjölþjóða samanburðarrannsókn með lyfleysu (GT-08) hjá 634 fullorðnum sjúklingum með nefslímu- og tárubólgu af völdum grasfrjókorna. 72% sjúklinga voru með jákvæð húðpróf fyrir einum eða fleiri ofnæmisvökum öðrum en grasfrjókornum. Verkun var byggð á meðal daglegum einkennum nefslímu- og tárubólgu og lyfjaskori fyrir eitt grasfrjókornatímabil. Meðferð var hafin að minnsta kosti 16 vikum fyrir fyrirsjáanlegt upphaf fyrsta grasfrjókornatímabils og var haldið áfram allt árið.

Dagleg meðferð með Grazax hjá fullorðnum sjúklingum í 3 ár leiddi til réunar sjúkdómsins sem sýndi sig með viðvarandi áhrifum eftir lok meðferðar (sýnt var fram á verkun við eftirfylgni eftir 1 ár og eftir 2 ár). Áhrifin voru breytileg yfir tímabilin 5, með hámarksáhrif á tímabili 2 og mögulegri tilhneigingu til minnkandi verkunar smám saman frá tímabili 3 til 5 (1 meðferðartímabil til viðbótar + 2 tímabil eftirfylgni án meðferðar, sjá töflu fyrir neðan). Breytingarnar á áhrifum meðferðarinnar fylgdu breytingum á útsetningu fyrir grasfrjókornum. Samt sem áður er ekki enn hægt að staðfesta að minni útsetning fyrir grasfrjókornum sé eina ástæðan fyrir mögulegri tilhneigingu til verkunar sem minnkar smám saman á tímabilum 3-5.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Grazax hjá sjúklingum með marktæk ofnæmiseinkenni á grasfrjókornatímabilinu af völdum annarra ofnæmismikroba en grasfrjókorna.

Niðurstöður liggja fyrir eftir þriggja ára daglega meðferð með Grazax (ár 1-3) og eftirfylgni í 2 ár (ár 4-5) hjá fullorðnum í töflu 2 og töflu 3.

Tafla 2. Aðalendapunktur ár 1-5 hjá fullorðnum

	Meðferð 1. ár	Meðferð 2. ár	Meðferð 3. ár	Eftirfylgni 4. ár	Eftirfylgni 5. ár
Fjöldi einstaklinga sem tóku þátt ^A					
Grazax	282	172	160	142	137
Lyfleysa	286	144	127	115	104
Skor fyrir einkenni nefslímu- og tárubólgu ^B					
Grazax: meðaltal (miðgildi (median))	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Lyfleysa: meðaltal (miðgildi (median))	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Munur sem miðgildi					
Alger	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]
Í hlutfalli við lyfleysu (%)	31%	36%	29%	26%	25%
[CI _{95%}]	[22%; 41%]	[23%; 49%]	[14%; 43%]	[11%; 41%]	[9%; 37%]
p-gildi ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Munur sem miðgildi					
Alger	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Í hlutfalli við lyfleysu (%)	32%	44%	37%	31%	31%
Skor fyrir lyf við nefslímu- og tárubólgu ^C					
Grazax: meðaltal (miðgildi (median))	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Lyfleysa: meðaltal (miðgildi (median))	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Munur sem miðgildi					
Alger	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]
Í hlutfalli við lyfleysu (%)	39%	46%	40%	29%	20%
[CI _{95%}]	[24%; 54%]	[24%; 68%]	[17%; 63%]	[4%; 53%]	[-8%; 40%]
p-gildi ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Munur sem miðgildi					
Alger	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Í hlutfalli við lyfleysu (%)	55%	73%	60%	52%	21%

^A Rannsóknin var upphaflega ráðgerð sem 1 árs rannsókn. 546 af þeim 634 einstaklingum sem byrjuðu tóku þátt allt árið. Rannsóknin var framlengd og bætt við 2 meðferðarárum og 2 eftirfylgniárum. 351 einstaklingar kusu að halda áfram í framhaldsrannsókninni (74 var ekki boðið að taka þátt þar sem rannsóknarsetrum var lokað). Þessir 351 voru undirhópur upphaflegu 634 þátttakendanna. Fjöldi sjúklinga í greiningunni eru allir sjúklingar sem skiluðu niðurstöðum úr dagbókarfærslum á grasfrjókornatímabilinu.

^B Einkennaskor: Meðalskor á dag fyrir einkenni nefslímu- og tárubólgu fyrir hvern einstakling á grasfrjókornatímabilinu. Einkenni nefslímu- og tárubólgu voru m.a. nefrennsli, nefstífla, hnerri, kláði í nefi, sendin tilfinning/roði/kláði í augum og tárivot augu. Einkennaskor nefslímu- og tárubólgu var frá 0 – 18, hærra skor gefur til kynna langvarandi, mjög alvarleg einkenni í öllum flokkum. 95% skora í rannsókninni voru 9 eða lægri.

^C Skor fyrir lyf: Meðalskor á dag fyrir lyf við nefslímu- og tárubólgu fyrir hvern einstakling á grasfrjókornatímabilinu. Lyf sem *mátti nota* voru lóratadín, (6 stig fyrir hverja töflu), ólópatadín augndropar, (1,5 stig fyrir hvern dropa) (aðeins ár 2-5) búdesóníð nefúðalyf (1 stig fyrir hvern úða) og prednisón 5 mg (1,6 stig fyrir hverja töflu).

Skor fyrir lyf við nefslímu- og tárubólgu var frá 0 – 36, hærra skor gefur til kynna langvarandi þörf fyrir háa skammta af öllum umræddum lyfjum. 95% skora í rannsókninni voru 11 eða lægri.

Tafla 3. Síðari endapunktur ár 1-5 hjá fullorðnum

	Grazax Meðaltal Miðgildi (median)	Lyfleysa Meðaltal miðgildi (median)	Alger mism. Meðaltal [CI _{95%}]	Hlutfallsl. mism.* [CI _{95%}]	p-gildi ANOVA
Meðferðarár 1					
Fjöldi einstaklinga ^A	282	286			
Skor fyrir lífsgæði ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26% [16%; 36%]	<0,0001
Víðtækt mat ^C	82%	55%	27% [20%; 34%]	49% [36%; 63%]	<0,0001
Góðir dagar ^D	45% (40%)	33% (22%)	12% [8%; 17%]	38% [23%; 53%]	<0,0001
Hlutfall sjúklinga með meira en 50% góða daga ^D	40%	24%	16% [8%; 24%]	66% [34%; 98%]	<0,0001
Meðferðarár 2					
Fjöldi einstaklinga ^A	172	144			
Skor fyrir lífsgæði ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33% [18%; 49%]	<0,0001
Góðir dagar ^D	49,6% (47,5%)	33,4% (26,5%)	16,2% [9,4%; 22,9%]	48% [28%; 69%]	<0,0001
Hlutfall sjúklinga með meira en 50% góða daga ^D	47,1%	28,5%	18,6% [7,5; 29,7]	65% [26%; 104%]	0,0008
Einkenna- og lyfjalausir dagar ^F	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0%; 20,5%]	45% [19%; 65%]	<0,0001

Meðferðarár 3					
Fjöldi einstaklinga ^A	160	127			
Skor fyrir lífsgæði ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07;0,40]	23% [7%; 40%]	0,0058
Góðir dagar ^D	43,0% (41,0%)	30,4% (22,0%)	12,6% [5,6%;19,7 %]	41% [18 %;65%]	0,0004
Hlutfall sjúklinga með meira en 50% góða daga ^{DE}	43%	24%	19% (hlutfallslíkur [□] 2,4 [1,4; 4,0])	79%	0,0011 [#]
Einkenna- og lyfjalausir dagar ^F	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3%;16,7%]	41,7% [14%;69%]	0,0035
Eftirfylgni, ár 4					
Fjöldi einstaklinga ^A	142	115			
Skor fyrir lífsgæði ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08;0,41]	23% [7%; 38%]	0,0041
Góðir dagar ^D	50,0% (51,9%)	38,1% (31,6%)	11,9% [4,4%;19,4%]	31% [12%;50%]	0,0020
Hlutfall sjúklinga með meira en 50% góða daga ^{DE}	53,1%	34,0%	19,1% (hlutfallslíkur [□] 2,2 [1,3; 3,7])	56%	0,0031 [#]
Einkenna- og lyfjalausir dagar ^F	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41%; 14,8%]	27% [1%; 54%]	0,0384
Eftirfylgni, ár 5					
Fjöldi einstaklinga ^A	137	104			
Skor fyrir lífsgæði ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19% [-2%; 38%]	0,0587
Góðir dagar ^D	49,7% (51,1%)	40,0% (32,9%)	9,74% [1,5%; 17,9%]	24% [3%; 52%]	0,0203
Hlutfall sjúklinga með meira en 50% góða daga ^{DE}	49,5%	35,0%	14,5% (hlutfallslíkur [□] 1,8 [1,1; 3,1])	41%	0,0280 [#]
Einkenna- og lyfjalausir dagar ^F	33,5% (25,9%)	28,0% (18,2%)	5,5% [-2,4%; 13,4%]	20% [-8%; 57%]	0,1737
*Hlutfallslegur munur = Alger munur /lyfleysa; □ hlutfallslíkur á að hafa ágæta stjórn; # p-gildi hlutfallslíka					
^A Rannsóknin var upphaflega ráðgerð sem 1 árs rannsókn. 546 af þeim 634 einstaklingum sem byrjuðu tóku þátt allt árið. Rannsóknin var framlengd og bætt við 2 meðferðarárum og 2 eftirfylgniárum. 351 einstaklingar kusu að halda áfram í framhaldsrannsókninni (74 var ekki boðið að taka þátt þar sem rannsóknarsetrum var lokað). Þessir 351 voru undirhópur upphaflegu 634 þátttakendanna.					
Fjöldi sjúklinga í greiningunni eru allir sjúklingar sem skiluðu niðurstöðum úr dagbókarfærslum á grasfrjókornatímabilinu.					
^B Lífsgæði voru metin með nefslímu- og tárubólgu lífsgæða spurningalista sem innihélt meðal annars 28 atriði varðandi skerðingu á getu til að sinna hversdagslegum athöfnum, vandamál varðandi svefn, einkenni frá nefi, einkenni frá augum, önnur einkenni en frá nefi/augum, raunhæf vandamál og tilfinningalega starfsemi. Hærra skor endurspeglar verri lífsgæði.					
Skor nefslímhimnu- og tárabólgu lífsgæða spurningalistans var frá 0 – 6, hærra skor gefur til kynna langvarandi, mjög alvarleg áhrif á alla þætti. 95% skora í rannsókninni voru 4 eða lægri.					
^C Víðtækt mat: hlutfall einstaklinga með framfarir á einkennum nefslímu- og tárabólgu á meðferðartímabilinu borið saman við fyrri árstíð.					
^D Góðir dagar: Hlutfall daga þar sem einstaklingar notuðu engin hjálparlyf og skor fyrir einkenni var ekki hærra en 2.					
^E Fyrir 3. árið og tvö eftirfylgniár, greint eftir meðaltölum á hlutfallslíkum á því að eiga meira en 50% góða daga á viðkomandi grasfrjókornatímabili.					
^F Einkenna- og lyfjalausir dagar: Hlutfall daga þar sem einstaklingar notuðu engin hjálparlyf voru einkennalausir.					

Sýnt var fram á marktæk áhrif hvað varðar skor fyrir hvert einkenni nefslímu- og tárubólgu (nefrennsli, nefstífla, hnerri, kláði í nefi, tilfinningum korn í auga/roði/kláði í augum og tárivot augu).

Í rannsókn með stuttri formeðferð, kom fram minni minnkun á einkennum og skori fyrir lyf: Grazax meðferð um 2 mánuðum fyrir og meðan á grasfrjókornatímabilinu stóð, leiddi til 16% lækkunar á einkennaskori ($p=0,071$) og 28% lækkunar á lyfjaskori ($p=0,047$) (heildarþýði).

Börn

Skammtímaverkun Grazax á nefslímu-tárubólgu var metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (GT-12) hjá 238 börnum (5-16 ára) með nefslímu-tárubólgu af völdum grasfrjókorna með og án astma. Sjúklingar fengu meðferð áður en grasfrjókornatímabilið hófst og var haldið áfram út allt tímabilið (tafla 4).

Langtímaverkun Grazax var metin í slembiraðaðri, tvíblindri fjölpjóða samanburðarrannsókn með lyfleysu (GT-21) með 812 börnum (5-12 ára) með sögu um verulega nefslímu-tárubólgu af völdum grasfrjókorna án sögu um astma.

Dagleg meðferð með Grazax í 3 ár leiddi til viðvarandi áhrifa eftir lok meðferðar á einkenni nefslímu-tárubólgu. Áhrif á nefslímu-tárubólgu voru greinileg við mat á öllu 5 ára tímabilinu, meðan á 2 ára eftirfylgnitímabilinu stóð eftir að meðferð var lokið. Niðurstöður um klínísk áhrif eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4. Áhrif Grazax á nefslímu- og tárubólgu hjá börnum

	Grazax	Lyfleysa	Algildur munur [CI _{95%}]	Hlutfallslegur munur (%) [*] [CI _{95%}]	p-gildi
GT-12					
Fjöldi einstaklinga sem tóku þátt	117	121			
Aðalendapunktur					
Skor fyrir einkenni nefslímu- og tárubólgu ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%; 38%]	0,0215
Skor fyrir lyf við nefslímu- og tárubólgu ^B	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
Síðari endapunktur					
Skor fyrir einkenni nefslímu- og tárubólgu ^A grasfrjókorn í hámarki	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%; 43%]	0,0059
Skor fyrir lyf við nefslímu- og tárubólgu ^B grasfrjókorn í hámarki	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
Góðir dagar ^C	52%	42%	9% [1%; 17%]	22% [3%; 45%]	0,0225
GT-21					
Fjöldi einstaklinga sem tóku þátt	398	414			
Síðari endapunktur: Árleg einkenni^D nefslímu- og tárubólgu á grasfrjókornatímabilinu					
Meðferðarár 1	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24%	<0,001
Meðferðarár 2	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29%	<0,001
Meðferðarár 3	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30%	<0,001
Eftirfylgni, ár 4	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22%	<0,001
Eftirfylgni, ár 5	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23%	0,002

Síðari endapunktur: Dagleg einkenni^E nefslímu- og tárubólgu á grasfrjókornatímabilinu					
Eftirfylgni, ár 5	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22%	0,005
Síðari endapunktur: Dagleg skor fyrir lyf við nefslímu- og tárubólgu^F á grasfrjókornatímabilinu					
Eftirfylgni, ár 5	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27%	<0,001
* *Hlutfallslegur munur = Alger munur /lyfleysa.					
^A Einkennaskor: Meðalskor á dag fyrir einkenni nefslímu- og tárubólgu fyrir hvern einstakling á grasfrjókornatímabilinu. Einkenni nefslímu- og tárubólgu voru m.a. nefrennsli, nefstífla, hnerri, kláði í nefi, sendin tilfinning /roði/kláði í augum og tárivot augu. Þýðisbundin greining á ummyndun gagna með kvaðratrót, hlutfallslegur munur á bakfærðri ummyndun á leiðréttu meðaltali (parametric analysis (square-root-transformed data), relative difference of back-transformed, adjusted means).					
^B Skor fyrir lyf: Miðgildi skors fyrir lyf við nefslímu- og tárubólgu fyrir hvern einstakling á grasfrjókornatímabilinu. Lyf sem voru notuð voru lóratadin töflur, levocabastine augndropar, búdesóníð nefúðalyf og prednisólón töflur. Óþýðisbundin greining, hlutfallslegur munur miðgildis (non-parametric analysis, relative difference of means).					
^C Góðir dagar: Hlutfall daga þar sem einstaklingar notuðu engin hjálparlyf og voru með skor fyrir einkenni ekki hærra en 2. Þýðisbundin greining án ummyndunar gagna, hlutfallslegur munur á leiðréttingu meðaltals (parametric analysis (untransformed data), relative difference of adjusted means).					
^D Einkenni mæld samkvæmt árlegu VAS (visual analogue scale) skori: VAS skor lýsir því „hvernig hefur tiltekinn einstaklingur verið af frjókornaofnæmi s.l. viku“ á 100 mm skala frá því að vera án einkenna til verulegra einkenna, metið í eitt skipti. Þýðisbundin greining, hlutfallslegur munur aðlagaðs miðgildis (parametric analysis, relative difference of adjusted means).					
^E Einkenni mæld samkvæmt daglegu VAS skori: Meðalskor VAS á dag fyrir „hvernig hefur tiltekinn einstaklingur verið af frjókornaofnæmi í dag“ á 100 mm skala frá því að vera án einkenna til verulegra einkenna á 14 daga tímabili. Þýðisbundin greining á ummyndun gagna með kvaðratrót, hlutfallslegur munur á bakfærðri ummyndun á leiðréttu meðaltali (parametric analysis (square-root-transformed data), relative difference of back-transformed, adjusted means).					
^F Skor fyrir lyf: Meðalskor á dag fyrir lyf við nefslímu-tárubólgu á 14 daga tímabili. Þýðisbundin greining á ummyndun gagna með kvaðratrót, hlutfallslegur munur á bakfærðri ummyndun á leiðréttu meðaltali.					

5.2 Lyfjahvörf

Meginhluti ofnæmisvaka í Grazax eru fjölpeptíð og prótein, sem gert er ráð fyrir að brotni niður í amínósýrur og lítil fjölpeptíð í meltingarvegi og vefjum. Gert er ráð fyrir að ofnæmisvakar úr Grazax frásogist ekki í æðakerfið í marktæku magni. Því hafa hvorki verið gerðar lyfjahvarfarannsóknir hjá dýrum né klínískar rannsóknir til athugunar á lyfjahvörfum og umbrotum Grazax.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum á erfðæfni hjá músum sýndu enga sérstaka áhættu fyrir menn. Í rannsóknum á eituráhrifum hjá hundum var dagleg skömmtun í 52 vikur tengd við æðabólgu/útæðbólgu hjá hundum en ekki tókum. Ekki er gert ráð fyrir að það sé hættu á að æðabólga/útæðbólga þróist hjá mönnum. Í samsettri frjósemis- og fósturvísis-fósturþroska rannsókn hjá músum sáust engin áhrif á þörun og frjósemi og niðurstöður sýndu engin skaðleg áhrif á fóstur. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu reyndist þroski músa vera eðlilegur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Gelatína (úr fiski)
Mannítól
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Álþynnuspjald með rifgataðri álþynnu í ytri öskju. Hvert þynnuspjald inniheldur 10 frostþurrkaðar tungurótartöflur.

Pakkningastærðir: 10 (1x10) frostþurrkaðar tungurótartöflur, 30 (3x10) frostþurrkaðar tungurótartöflur, 90 (9x10) frostþurrkaðar tungurótartöflur og 100 (10x10) frostþurrkaðar tungurótartöflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/06/019/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. nóvember 2006.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. september 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. mars 2026.