

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Grazax 75 000 SQ-T keelealune lüofilisaat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks keelealune lüofilisaat sisaldab 75 000 SQ-T* timuti (*Phleum pratense*) õietolmu standardiseeritud allergeeni ekstrakti.

* (*standardised quality units tablet* (SQ-T))

Abiainete täielikku loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Keelealune lüofilisaat.

Valge kuni valkjask ümmargune keelealune lüofilisaat, mille ühel küljel on surutrükis kujund.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Heintaimete õietolmust tingitud riniidi ja konjunktiviidi haigust modifitseeriv ravi täiskasvanutel ja lastel (5-aastased ja vanemad), kellel on kliiniliselt olulised sümptomid ja diagnoos on kinnitatud positiivse naha torketestiga ja/või spetsiifilise IgE-testiga heintaimede õietolmule.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovituslik annus täiskasvanutele ja lastele (5-aastased ja vanemad) on üks keelealune lüofilisaat (75 000 SQ-T) päevas.

Grazaxiga peab ravi alustama arst, kellel on allergiliste haiguste ravikogemus ja oskus allergilisi reaktsioone ravida.

Eakad

Eakatel (65-aastased ja vanemad) puudub immuunravi kliiniline kogemus Grazaxiga.

Lapsed

Laste raviarst peab omama allergiliste haiguste ravi kogemust lastel. Nooremate kui 5-aastaste laste immuunravi kliinilised kogemused Grazaxiga puuduvad.

Manustamisviis

Et patsient ja arst saaksid arutada võimalike kõrvaltoimete ja nende ravi üle, on soovitatav esimene keelealune lüofilisaat võtta meditsiinilise järelevalve all (jälgimine 20...30 minutit).

Heintaimede õietolmust põhjustatud allergilisele riniidile ja konjunktiviidile võib kliinilist toimet oodata juhul, kui ravi on alustatud vähemalt neli kuud enne oodatavat heintaimede õietolmu hooaja algust ja ravi jätkatakse kogu hooaja vältel. Mõningane toime võib ilmned ka juhul, kui raviga alustatakse kaks-kolm kuud enne õietolmu hooaja algust. Kui sümptomite leevenemist ei täheldata

õietolmu leviku esimesel hooajal, siis ei ole ravi jätkamine näidustatud. Pikaajalise tõhususe ja haigust modifitseeriva toime saavutamiseks on soovituslik jätkata igapäevast ravi kolm aastat järjest.

Grazax on keelealune lüofilisaat. Keelealune lüofilisaat tuleb blisterpakendist välja võtta kuivade sõrmedega ning asetada keele alla, kus see lahustub.

Neelamist tuleb vältida ligikaudu ühe minuti vältel. Järgneva viie minuti jooksul ei tohi süüa ega juua.

Keelealune lüofilisaat tuleb võtta kohe pärast blistri avamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Pahaloomulised või süsteemsed haigused, mis mõjutavad immuunsüsteemi (nt autoimmuunhaigused, immuunkompleksi poolt vahendatud haigused ja immuunpuudulikkus).

Põletikulised haigused suuõõnes koos raskete sümptomitega, (nt suuõõne *lichen planus* haavanditega või suuõõne raske seenhaigus).

Ravile allumatu või raske astmaga patsiente (täiskasvanutel: $FEV_1 < 70\%$ eeldatav väärtus pärast adekvaatset farmakoloogilist ravi, lastel: $FEV_1 < 80\%$ eeldatav väärtus pärast adekvaatset farmakoloogilist ravi), ei tohi Grazaxiga ravida.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Masked süsteemsed allergilised reaktsioonid

Turuletulekujärgse kogemusena on teatatud rasketest anafülaktilistest reaktsioonidest, seetõttu on meditsiiniline järelevalve ravi alustamisel oluline ettevaatusabinõu. Mõningatel juhtudel on raske anafülaktiline reaktsioon ilmnenu esimesele annusele järgnevate annuste manustamisel.

Süsteemsete sümptomite hulka võivad kuuluda nahaõhetus ning peopesade, jalataldade või teiste kehapiirkondade intensiivne sügelus (sarnaneb nõgeslööbele). Ilmneda võib ka kuumatunne, üldine ebamugavustunne või agiteeritus/ärevus. Patsient peab kohe võtma ühendust arstiga raske süsteemse reaktsiooni, angioödeemi, neelamis- või hingamisraskuste, hääle muutuse, hüpotensiooni või tükitunde tekkimisel kurgus. Sellisel juhul tuleb ravi lõpetada alaliselt või seniks kuni arst soovitab. Kui kaasuva astmaga patsiendil ilmnevad sümptomid ja nähud, mis viitavad astma süvenemisele, tuleb ravi katkestada ja viivitamatult arstiga nõu pidada, et hinnata ravi jätkamise võimalust.

Patsientidel, kellel on varem esinenud süsteemseid reaktsioone heintaimede subkutaansele immuunravile võib olla suurem oht raskete reaktsioonide tekkeks Grazaxiga. Ravi alustamist Grazaxiga tuleb hoolikalt kaaluda ja meetmed allergiliste reaktsioonide ravimiseks peavad olema käepärast.

Tõsiseid anafülaktilisi reaktsioone võib ravida adrenaliiniga. Kaaluda, kas harva esinevate raskete süsteemsete allergiliste reaktsioonide esienemisel talub patsient adrenaliini (nt ravi tritsükliliste antidepressantide, monoaminooksüdaasi inhibiitorite (MAOI), katehhool-O-metüültransferaasi inhibiitorite (COMTI) ja/või beetablokaatoritega).

Südamehaigustega patsientidel võib olla suurem risk raskete allergiliste reaktsioonide tekkeks. Kliinilised kogemused südamehaigustega patsientide immuunravis Grazaxiga on piiratud.

Lokaalsed allergilised reaktsioonid

Grazaxiga ravitavad patsiendid puutuvad kokku allergeeniga, mis põhjustab allergilisi sümptomeid. Seetõttu on ravi ajal oodata peamiselt kergeid või mõõdukaid lokaalseid allergilisi reaktsioone. Kui patsiendil tekivad ravi ajal märkimisväärsed lokaalsed allergilised reaktsioonid, tuleb kaaluda allergiavastaste ravimite (nt antihistamiinikumid) kasutamist.

Suuõõne seisundid

Kui patsiendile on tehtud suuõõnes kirurgilist protseduuri (sh hamba väljatõmbamine) või lapsel on ära tulnud piimahammas, tuleb ravi Grazaxiga katkestada seitsmeks päevaks ja lasta suuõõnel paraneda.

Astma

Astma on raskete süsteemsete allergiliste reaktsioonide teadaolev riskifaktor.

Grazaxi toimet ei ole uuritud raske ja ravile allumatu astmaga patsientidel.

Astmaga patsiente tuleb teavitada vajadusest pöörduda arsti poole kohe, kui nende astma ootamatult süveneb.

Astmaga patsientidel, kellel on äge hingamisteede infektsioon, tuleb Grazaxiga ravi alustamine edasi lükata, kuni infektsiooni taandumiseni.

Eosinofiilne ösofagiit

Turuletulekujärgselt on seoses Grazaxi raviga teatatud üksikjuhtudel eosinofiilsest ösofagiidist.

Raskete või püsivate gastroösofageaalsete sümptomitega (nt düsfaagia või düspepsia) patsientidel tuleb kaaluda Grazaxiga ravi katkestamist.

Samaaegne vaksineerimine

Kliinilised kogemused samaaegse vaksineerimise ja Grazaxiga ravimise kohta puuduvad. Pärast patsiendi üldseisundi meditsiinilist hindamist võib patsienti vaksineerida ilma Grazaxiga ravi katkestamist.

Toiduallergia

Grazax sisaldab kalast saadud želatiini. Teadaolevatel andmetel kalale väga allergilistel inimestel ei ole allergiliste reaktsioonide esinemise risk suurenenud. Siiski on ravi alustamisel Grazax'iga selliste patsientide puhul vajalik ettevaatus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole inimestel uuritud.

Samaaegne sümptomaatiline ravi allergiavastaste ainetega (nt antihistamiinikumid, kortikosteroidid ja/või nuumrakkude stabilisaatorid) võib suurendada patsiendi taluvusläve immuunravi suhtes.

Piiratud andmed on saadaval võimalike riskide kohta kui samaaegselt Grazaxiga tehakse immuunravi teiste allergeenidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad kliinilise kogemuse andmed Grazaxi kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed ei näita suurenenud ohtu lootele. Ravi Grazaxiga ei tohi raseduse ajal alustada. Kui naine rasestub ravi ajal, võib ravi jätkata pärast patsiendi üldseisundi (sh kopsutööd) ja varasemal Grazaxi manustamisel ilmnenud reaktsioonide hindamist. Kaasuva astmaga patsiente tuleb raseduse ajal hoolikalt jälgida.

Imetamine

Puuduvad kliinilised andmed Grazaxi kasutamise kohta imetamise ajal. Rinnaga toidetaval lapsel on toime ebatõenäoline.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed Grazaxi kasutamise kohta fertiilsusele. Hiirtel ei ilmnenud Grazaxiga ravi ajal toimet paaritumisele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Grazax ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Grazaxit võtvatel isikel tuleb eeldada, et peamiselt ravi alguses tekivad kerged kuni mõõdukad lokaalsed allergilised reaktsioonid, mis taanduvad spontaanselt 1...7 päeva jooksul.

Väga sageli teatatud kõrvaltoimeteks on sügelus suuõõnes, kurguärritus ja suuturse. Enamusel patsientidest algasid need reaktsioonid 5 minuti jooksul pärast Grazax'i igakordset annust ja taandusid iseenesest minutite kuni tundide jooksul.

Võivad ilmned rasked lokaalsed või süsteemsed allergilised reaktsioonid (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 1 esitatud kõrvaltoimed põhinevad plateebokontrolliga kliinilistest uuringutest saadud andmetel, kus Grazaxi toimet uuriti heintaimede õietolmust tingitud allergilise rinokonjunktiviidiga täiskasvanud patsientidel ning lastel, sealhulgas kaasuva heintaimede õietolmust tingitud kerge kuni mõõduka astmaga patsientidel ning spontaanselt saadud teatistest.

Kõrvaltoimed on jagatud gruppidesse MedDRA klassifikatsiooni esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Ravimi kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Anafülaktiline reaktsioon, süsteemne allergiline reaktsioon
Närvisüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Düsgeusia, paresteesia
Silma kahjustused	<i>Sage</i>	Silmasügelus, konjunktiviit, silmaturse
	<i>Aeg-ajalt</i>	Silmade hüperemia, silmärritus, suurenenud pisaravool
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Väga sage</i>	Kõrva sügelus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Ebamugavustunne kõrvas, kõrvavalu
	<i>Harv</i>	Kõrvaturse
Südame häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Palpitatsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Väga sage</i>	Kurguärritus
	<i>Sage</i>	Aevastamine, köha, kurgu kuivus, düspnoe, orofarüingealne valu, kõriturse, rinorröa, pitsitustunne kurgus, ninasügelus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Neelu hüpesteesia, kurgumandlite hüpertroofia, larüingealne turse, düsfoonia, farüingealne erütem
	<i>Harv</i>	Bronhospasm
Seedetrakti häired	<i>Väga sage</i>	Suuõõnes sügelus, suuturse
	<i>Sage</i>	Huuleturse, ebamugavustunne suus, oraalne paresteesia, stomatiit, düsfaagia, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, iiveldus, oksendamine, suuõõne limaskesta erütem, suuhaavandid, valu suuõõnes, huulesügelus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Suu kuivus, huulevill, keeliit, odünofaagia, süljenäärmete suurenemine, sülje liigeritus, keele häired, glossiit, gastriit, gastroösofageaalne refluks, ebamugavustunne kõhus, huulehaavand, suuõõne limaskesta villid
	<i>Harv</i>	Eosinofiilne ösofagiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage</i>	Sügelus, urtikaaria, lööve
	<i>Aeg-ajalt</i>	Angioödeem, erütem
	<i>Sage</i>	Väsimus, ebamugavustunne rindkeres

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Aeg-ajalt</i>	Võõrkeha tunne
---	------------------	----------------

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kui patsiendil tekib ravi ajal tõsine kõrvaltoime, tuleb kaaluda allergiavastaste ravimite kasutamist.

Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest anafülaktilistest reaktsioonidest, sh anafülaktilisest šokist. Seetõttu on meditsiiniline järelevalve ravi alustamisel oluline ettevaatusabinõu.

Mõningatel juhtudel on raske anafülaktiline reaktsioon ilmnenu esimesele annusele järgnenud annuste korral. Vt teavet lõikudes 4.2 ja 4.4.

Patsient peab kohe võtma ühendust arstiga raske süsteemse reaktsiooni, angioödeemi, neelamisraskuste, hingamisraskuste, hääle muutuste, hüpotensiooni või tükitunde tekkimisel kurgus. Sellisel juhul tuleb ravi lõpetada püsivalt või seniks kuni arst soovitab.

Lapsed

Üldiselt oli Grazaxiga ravitud lastel samasugune kõrvaltoimete profiil kui täiskasvanutel. Enamusel juhtudest täheldati lastel sarnast kõrvaltoimete esinemissagedust võrreldes täiskasvanutega. Lastel täheldati silmaärritust, kõrvavalu, kõrvaturset, neelu punetust ja suuõõne limaskestast vilti sagedamini kui tabelis 1 esitatud sagedusega: silmaärritust, kõrvavalu, neelu punetust ja suuõõne limaskestast vilti esines sageli ja kõrvaturset aeg-ajalt. Kõrvaltoimed olid peamiselt kerged kuni mõõdukad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

I faasi uuringutes täiskasvanutega said heintaimede õietolmu allergiaga patsiendid annuseid kuni 1 000 000 SQ-T. Laste puhul andmed suuremate annuste manustamise kohta, kui soovitatav päevane annus 75 000 SQ-T, puuduvad.

Kui võetakse soovitatud ööpäevasest annusest suuremaid annuseid võib kõrvaltoimete risk suurened (sealhulgas süsteemsete allergiliste reaktsioonide ja raskete lokaalsete allergiliste reaktsioonide risk). Meditsiiniline hindamine on vajalik kohe raskete reaktsioonide tekkimisel, nagu angioödem, neelamisraskused, hingamisraskused, hääle muutused, tükitunne kurgus. Neid reaktsioone tuleb sümptomaatiliselt ravida.

Sellisel juhul tuleb ravi lõpetada alaliselt või seniks kuni arst soovitab.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: allergeenide ekstraktid, heintaimede õietolm.

ATC-kood: V01AA02.

Toimemehhanism

Grazax on mõeldud allergia immuunoteraapiaks. Allergia immuunoteraapia allergeeniga on allergeenide korduv manustamine allergiaga isikutele, et muuta immuunsüsteemi vastust allergeenile, tagada sümptomite kestev leevendus, vähendada vajadust ravimite järele ja parandada elukvaliteeti allergeenidega kokkupuude ajal.

Grazaxit kasutatakse heintaimede õietolmust tingitud riniidi ja konjunktiividi haigust modifitseerivaks raviks patsientidele, kellel esinevad kliiniliselt olulised sümptomid. Haiguse modifitseerumist on näidatud täiskasvanutel ja lastel ravijärgse püsiva toimega rinokonjunktiividile, mis püsis kaks aastat pärast kolmeaastase ravikuuri lõppemist Grazaxiga.

Farmakodünaamilise toime sihtmärgiks on immuunsüsteem. Eesmärk on tekitada immuunvastus selle allergeeni vastu, millega patsienti ravitakse. Spetsiifilise immuunravi kliinilise toime täielik ja täpnet toimemehhanism ole veel selge ja dokumenteeritud. On näidatud, et ravi Grazaxiga tekitab kolmeaastase ravikuuri ajal süsteemse konkureeriva antikehareaktsiooni heintaimede õietolmu vastu ja see indutseerib spetsiifiliste IgG₄ antikehade hulga suurenemist. Spetsiifiliste IgG₄ antikehade hulk oli organismis suurenenud ka kaks aastat pärast Grazaxiga ravi lõppemist. Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole teada.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus täiskasvanutel

Platseebkontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud mitmerahvuselises uuringus (GT-08) hinnati 1 kord ööpäevas manustatud Grazaxi efektiivsust heintaimede õietolmust tingitud rinokonjunktiividiga 634-1 täiskasvanud patsiendil. 72% patsientidest oli lisaks heintaimede õietolmule nahatorketest positiivne ühele või enamale allergeenile. Efektiivsuse hindamise aluseks olid rinokonjunktiividi igapäevased sümptomid ja raviskoor heintaimede ühe õietolmuhooja jooksul. Ravi alustati vähemalt 16 nädalat enne esimest oodatavat heintaimede õietolmuhooja algust ja jätkati kogu aasta.

Igapäevane ravi Grazaxiga täiskasvanud patsientidel 3 aasta jooksul tekitas haiguse modifitseerumise, mida näitas püsiv toime pärast ravi lõppu (toime ilmnes pärast 1 ja 2 aastat järelkontrolli). Toime ulatus varieerus viie hooaja jooksul, see oli maksimaalne 2. hooajal ja vähenes järgnevalt 3. hooajast 5. hooajani (1 täiendav ravihooaeg + 2 ravivaba hooaega). Ravi toime erinevused järgisid erinevusi kokkupuutes rohttaimede õietolmuga. Praeguseks ei ole siiski võimalik kindlaks teha, kas vähenev kokkupuude heintaimede õietolmuga on ainus põhjus, miks hooaegadel kolm kuni viis võis täheldada ravi toime järk-järgulist vähenemist.

Grazaxi efektiivsust ja ohutust ei ole hinnatud patsientide, kelle märkimisväärsed allergilised sümptomid on heintaimede õitsemise hooajal põhjustatud muudest allergeenidest kui heintaimede õietolm.

Tulemused pärast kolmeaastast igapäevast ravi Grazaxiga (1...3 aasta) ja kaheaastast järeljälgimist (4...5 aasta) täiskasvanutel on toodud tabelites 2 ja 3.

Tabel 2. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad 1...5 aastal täiskasvanutel

	1. raviaasta	2. raviaasta	3. raviaasta	Järelkontroll 4. aasta	Järelkontroll 5. aasta
Analüüsi kaasatud osalejate arv ^A					
Grazax	282	172	160	142	137
Platseebo	286	144	127	115	104
<i>Rinokonjunktiividi sümptomite skoor^B</i>					
Grazax: keskmine (mediaan)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Platseebo: keskmine (mediaan)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Keskmine erinevus					
Absoluutne	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]
Platseeboga võrreldes (%)	31%	36%	29%	26%	25%
[CI _{95%}]	[22%; 41%]	[23%; 49%]	[14%; 43%]	[11%; 41%]	[9%; 37%]

p-väärtus ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Mediaanide erinevus					
Absoluutne	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Platseeboga võrreldes (%)	32%	44%	37%	31%	31%
Rinokonjunktiviidi raviskoor^C					
Grazax: keskmine (mediaan)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Platseebo: keskmine (mediaan)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Keskmine erinevus					
Absoluutne	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]
Platseeboga võrreldes (%)	39%	46%	40%	29%	20%
[CI _{95%}]	[24%; 54%]	[24%; 68%]	[17%; 63%]	[4%; 53%]	[-8%; 40%]
p-väärtus ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Mediaanide erinevus					
Absoluutne	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Platseeboga võrreldes (%)	55%	73%	60%	52%	21%
<p>^A Uuring oli algselt kavandatud 1-aastasena. Esimese aasta läbisid 546 patsienti 634-st. Uuringut pikendati veel kahe ravიაasta ja kahe jälgimisaastaga. 351 isikut nõustusid jätkama pikendatud uuringuga (74 isikule ei pakutud osalemist uuringukeskuste sulgemise tõttu) ning nende näol oli tegemist algset 634 isikut esindava alagrupiga. Analüüsid toodud osalejate arv hõlmab kõiki osalejaid, kes heintaimede öietolmuhooyal päevikuandmeid esitasid.</p> <p>^B Sümptomite skoor: iga uuringus osaleja rinokonjunktiviidi sümptomite igapäevane keskmine skoor heintaimede öietolmuhooja jooksul. Rinokonjunktiviidi sümptomite hulka kuulusid vesine nina, kinnine nina, aevastamine, sügelev nina, torkiv tunne silmas/punased/sügelevad silmad ja vesised silmad. Rinokonjunktiviidi sümptomite skoori vahemik oli 0–18, ülemine väärtus näitab püsivat väga raskete sümptomite esinemist kõigis kategooriates. Uuringus oli 95% kõikidest dokumenteeritud skooridest 9 või vähem.</p> <p>^C Raviskoor: iga uuringus osaleja igapäevane ravi keskmine skoor heintaimede öietolmuhooja jooksul. Kasutatavateks ravimiteks olid loratadiin (6 punkti tableti kohta), olopatadiini silmatilgad (1,5 punkti tilga kohta) (ainult 2...5. aastal), budesoniidi ninasprei (1 punkt ühe pihustuse kohta) ja 5 mg prednisoonitabeltid (1,6 punkti tableti kohta). Rinokonjunktiviidi raviskoori vahemik oli 0–36, ülemine väärtus näitab kõikide loetletud ainete suurte annuste pikaegset vajadust. Uuringus oli 95% kõikidest dokumenteeritud skooridest 11 või vähem.</p>					

Tabel 3. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad 1...5 aastal täiskasvanutel

	Grazax keskmine (mediaan)	Platseebo keskmine (mediaan)	Absoluutne erinevus keskmine [CI _{95%}]	Suhteline erinevus* [CI _{95%}]	p-väärtus ANOVA
1. ravიაasta					
Osalejate arv ^A	282	286			
Elukvaliteedi skoor ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26% [16%; 36%]	<0,0001
Üldine hindamine ^C	82%	55%	27% [20%; 34%]	49% [36%; 63%]	<0,0001
Head päevad ^D	45% (40%)	33% (22%)	12% [8%; 17%]	38% [23%; 53%]	<0,0001
Patsientide protsent, kellel oli häid päevi rohkem kui 50% ^D	40%	24%	16% [8%; 24%]	66% [34%; 98%]	<0,0001
2. ravიაasta					
Osalejate arv ^A	172	144			
Elukvaliteedi skoor ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33% [18%; 49%]	<0,0001
Head päevad ^D	49,6%	33,4%	16,2%	48%	<0,0001

	(47,5%)	(26,5%)	[9,4% -22,9%]	[28%; 69%]	
Patsientide protsent, kellel oli häid päevi rohkem kui 50% ^D	47,1%	28,5%	18,6% [7,5; 29,7]	65% [26%; 104%]	0,0008
Sümptomite ja ravi- mite vabad päevad ^F	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0%; 20,5%]	45% [19%; 65%]	<0,0001
3. raviaasta					
Osalejate arv ^A	160	127			
Elukvaliteedi skoor ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07;0,40]	23% [7%; 40%]	0,0058
Head päevad ^D	43,0% (41,0%)	30,4% (22,0%)	12,6% [5,6%; 19,7 %]	41% [18%; 65%]	0,0004
Patsientide protsent, kellel oli häid päevi rohkem kui 50% ^{DE}	43%	24%	19% (riskisuhe [⌘] 2,4 [1,4; 4,0])	79%	0,0011 [#]
Sümptomite ja ravi- mite vabad päevad ^F	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3%;16,7%]	41,7% [14%; 69%]	0,0035
Järeldajlgimine, 4. aasta					
Osalejate arv ^A	142	115			
Elukvaliteedi skoor ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08;0,41]	23% [7%; 38%]	0,0041
Head päevad ^D	50,0% (51,9%)	38,1% (31,6%)	11,9% [4,4%;19,4%]	31% [12%; 50%]	0,0020
Patsientide protsent, kellel oli häid päevi rohkem kui 50% ^{DE}	53,1%	34,0%	19,1% (riskisuhe [⌘] 2,2 [1,3; 3,7])	56%	0,0031 [#]
Sümptomite ja ravi- mite vabad päevad ^F	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41%; 14,8%]	27% [1%; 54%]	0,0384
Järeldkontroll, 5. aasta					
Osalejate arv ^A	137	104			
Elukvaliteedi skoor ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19% [-2%; 38%]	0,0587
Head päevad ^D	49,7% (51,1%)	40,0% (32,9%)	9,74% [1,5%; 17,9%]	24% [3%; 52%]	0,0203
Patsientide protsent, kellel oli häid päevi rohkem kui 50% ^{DE}	49,5%	35,0%	14,5% (riskisuhe [⌘] 1,8 [1,1; 3,1])	41%	0,0280 [#]
Sümptomite ja ravi- mite vabad päevad ^F	33,5% (25,9%)	28,0% (18,2%)	5,5% [-2,4%; 13,4%]	20% [-8%; 57%]	0,1737
* Suhteline erinevus = absoluutne erinevus /platseebo; ⌘ suurepärase kontrolli omamise riskitiheduste suhe; # tõenäosussuhte p-väärtus.					
^A Uuringu kestuseks planeeriti algul üks aasta; esimese aasta läbisid 546 patsienti 634-st. Uuringut pikendati veel kahe raviaasta ja kahe jälgimisaasta võrra. 351 isikut nõustusid jätkama pikendatud uuringuga (74 isikule ei pakutud osalemist uuringukeskuste sulgemise tõttu) ja nende näol oli tegemist algset 634 isikut esindava alagrupiga. Osalejate arv hõlmab kõiki osalejaid, kes heintaimede õietolmuhoogajal päevikuandmeid esitasid.					
^B Elukvaliteeti hinnati, kasutades rinokonjunktiviidi elukvaliteedi küsimustikku (<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ</i>). Küsimustik hõlmas 28 üksust valdkondades, milleks olid koduste tegevuste piiratus, uneprobleemid, nina sümptomid, silmade sümptomid, nina ja silmadega mitteseotud sümptomid, praktilised probleemid ja emotsionaalsus. Kõrgem skoor näitab halvemat elukvaliteeti. Rinokonjunktiviidi elukvaliteedi küsimustiku skoori vahemik oli 0–6, ülemine väärtus näitab kõigi tegurite pikaajalist ja tugevat mõju. Uuringus oli 95% kõikidest dokumenteeritud skooridest 4 või vähem.					
^C Üldine hindamine: nende osalejate osakaal protsentides, kes märkasid rinokonjunktiviidi sümptomite leevenemist ravihoogajal võrrelduna varasemate perioodidega ^D Head päevad: nende päevade osakaal protsentides, mil osalejad ei kasutanud ühtegi hädaabiravimit ning nende sümptomite skoor ei olnud suurem kui 2.					

^E Kolmanda raviaastaks ja sellele järgnenud kahe jälgimise aasta analüüs põhineb riskide suhtel, mille alusel on osalejatel vastaval heintaimede õietolmuhooyal oli häid päevi rohkem kui 50%.

^D Süptomite ja ravimite vabad päevad: nende päevade osakaal protsentides, mil osalejad ei kasutanud ühtegi hädaabiravimit ega esinenud ühtegi sümptomit.

Statistiliselt olulist toimet näidati rinokonjunktiviidi kõigi hinnatud sümptomite korral (vesine nina, kinnine nina, aevastamine, sügelev nina, torkiv tunne silmas/punased/sügelevad silmad ja vesised silmad).

Lühikese eelraviga uuringus täheldati sümptomite ja raviskooride väiksemat langust; kui Grazaxiga ravi alustati ligikaudu kaks kuud enne heintaimede õietolmuhooga ja seda jätkati kogu õietolmuhooja vältel, vähenes sümptomite skoor 16% ($p = 0,071$) ja raviskoor 28% ($p = 0,047$) (kõik osalejad, keda oli võimalik analüüsi kaasata).

Lapsed

Grazaxi lühiaegset efektiivsust rinokonjunktiviidi suhtes hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (GT-12), mis hõlmas 238 last (vanuses 5...16 aastat), kellel oli heintaimede õietolmust tingitud rinokonjunktiviit astmaga või astmata. Patsiendid said ravi enne heintaimede õietolmuhooja algust ning kogu hooaja vältel (tabel 4).

Grazaxi pikaajast efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmerahvuselise uuringus (GT-21), mis hõlmas 812 last (vanuses 5...12 aastat), kelle anamneesis esinenud allergiline rinokonjunktiviit oli kliiniliselt oluline ning puudus astma anamneesis.

Igapäevase Grazax-raviga kolme aasta jooksul kaasnes püsiv ravijärgne toime rinokonjunktiviidi sümptomitele. Kogu viieaastase uuringuperioodi, ravi lõpetamise järgse kahe jälgimisaasta jooksul ja uuringu lõpetamisel oli toime rinokonjunktiviidi sümptomitele ilmne. Kliinilise efektiivsuse andmed on toodud tabelis 4.

Tabel 4. Grazaxi efektiivsus rinokonjunktiviidiga lastel

	Grazax	Platseebo	Absoluutne erinevus [CI 95%]	Suhteline erinevus* (%) [CI 95%]	p-väärtus
GT-12					
Analüüsi kaasatud osalejate arv	117	121			
Esmased tulemusnäitajad					
Rinokonjunktiviidi sümptomite skoor ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%; 38%]	0,0215
Rinokonjunktiviidi raviskoor ^B	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
Peamised teised tulemusnäitajad					
Rinokonjunktiviidi sümptomite skoor ^A heintaimede õietolmuhooja hooajal	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%; 43%]	0,0059
Rinokonjunktiviidi raviskoor ^B heintaimede õietolmuhooja hooajal	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
Head päevad ^C	52%	42%	9% [1%; 17%]	22% [3%; 45%]	0,0225
GT-21					
Kõikide osalejate arv, keda oli võimalik analüüsi kaasata	398	414			

Teisene tulemusnäitaja: iga-aastased rinokonjunktiviidi sümptomid^D heintaimede õietolmu-hooajal					
1. raviaasta	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24%	<0,001
2. raviaasta	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29%	<0,001
3. raviaasta	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30%	<0,001
Järeljälgimine, 4. aasta	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22%	<0,001
Järeljälgimine, 5. aasta	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23%	0,002
Teisene tulemusnäitaja: igapäevased rinokonjunktiviidi sümptomid^E heintaimede õietolmu-hooajal					
Järeljälgimine, 5. aasta	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22%	0,005
Teisene tulemusnäitaja: igapäevane rinokonjunktiviidi raviskoor^F heintaimede õietolmu-hooajal					
Järeljälgimine, 5. aasta	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27%	<0,001
* Suhteline erinevus = absoluutne erinevus /platseebo.					
^A Sümptomite skoor: iga uuringus osaleja rinokonjunktiviidi igapäevane keskmine sümptomite skoor heintaimede õietolmu hooaja jooksul. Rinokonjunktiviidi sümptomid on vesine nina, kinnine nina, aevastamine, sügelev nina, torkiv tunne silmas/punased/sügelevad silmad ja vesised silmad. Parameetiline analüüs (ruutjuure abil teisendatud algandmed), tagasi teisendatud keskmiste suhteline erinevus.					
^B Raviskoor: iga uuringus osaleja igapäevane ravi keskmine skoor heintaimede õietolmu hooaja jooksul. Kasutatud ravimiteks olid loratadiinipildid, levokabastiini silmatilgad, budesoniidi ninasprei ja prednisolooni tabletid. Mittepameetiline analüüs, mediaanide suhteline erinevus.					
^C Head päevad: nende päevade protsent, mil osalejad ei kasutanud ühtegi hädaabiravimit ning nende sümptomite skoor ei olnud suurem kui 2. Parameetiline analüüs (teisendamata andmed), kohandatud keskmiste suhteline erinevus.					
^D Iga-aastase VAS-skooriga mõõdetud sümptomid: visuaalse analoogskaala skoor ühe korra hinnatuna. Skoor kirjeldab „kuidas uuringus osaleja heinapalavik kulges eelmisel nädalal“ 100 mm skaalal, kus skaala ulatub sümptomite puudumisest raskete sümptomiteni. Mittepameetiline analüüs, kohandatud keskmiste suhteline erinevus.					
^E Igapäevase VAS-skooriga mõõdetud sümptomid: keskmine väärtus igapäevase visuaalse analoogskaala skoorist 14-päevase perioodi jooksul. Skoor kirjeldab „kuidas uuringus osaleja heinapalavik kulgeb täna“ 100 mm skaalal, kus skaala ulatub sümptomite puudumisest raskete sümptomiteni. Parameetiline analüüs (ruutjuure abil teisendatud algandmed), tagasiteisendatud ja kohandatud keskmiste suhteline erinevus.					
^F Raviskoor: igapäevase rinokonjunktiviidi raviskoori keskmine väärtus 14-päevase perioodi jooksul. Parameetiline analüüs (ruutjuure abil teisendatud algandmed), tagasiteisendatud ja kohandatud keskmiste suhteline erinevus.					

5.2 Farmakokineetilised omadused

Grazaxis sisalduvate allergeenide põhilise osa moodustavad polüpeptiidid ja valgud, mis seedetrakti valendikus ja kudedes lagunevad eeldatavasti aminohapeteks ja väikesteks polüpeptiidideks. Eeldatavasti ei imendu Grazaxis sisalduvad allergeenid märkimisväärses koguses vereringesse. Seega ei ole Grazaxi farmakokineetilise profiili ja metabolismi uurimiseks läbi viidud farmakokineetilisi uuringuid loomadel või kliinilisi uuringuid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel läbi viidud konventsionaalsetes uuringutes ei ilmnenud kahjulikku toimet inimesele. Koortel läbi viidud toksikoloogilistes uuringutes seostati 52 nädala pikkust manustamist isasloomadel vaskuliidi/perivaskuliidi tekkega, kuid emasloomadel mitte. Inimesel ei ole vaskuliidi/perivaskuliidi

tekkerisk tõenäoline. Hiirtel läbi viidud fertiilsuse ja embrüo-loote arengu kombineeritud uuringul ei ilmnenud mõju paaritumisvõimele ega fertiilsusele, samuti puudusid lootekahjustused. Uuringus, mis vaatles pre-/postnataalset arengut, ei leitud arengus kõrvalekaldeid hiirtel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Želatiin (kalast)
Mannitool
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eemaldatava alumiiniumfooliumist kattega alumiiniumblistrite ribad pappkarbis. Iga blister sisaldab 10 keelealust lüofilisaati.

Pakendi suurused: 30 (3 x 10) keelealust lüofilisaati, 90 (9 x 10) keelealust lüofilisaati ja (10 x 10) keelealust lüofilisaati.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

1039221

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2022