

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRAZAX 75.000 SQ-T oral liyofilizat

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### 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:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral liyofilizat

Bir yüzü baskılı, beyaz ya da beyaza yakın yuvarlak oral liyofilizat.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Çim polenine özgü IgE ve/veya pozitif deri prick testiyle tanısı konulmuş ve klinik olarak ilgili semptomları olan yetişkin ve çocuklarda (5 yaş ve üstü) çim poleninin tetiklediği rinit ve konjunktivit hastalık seyrini değiştirici tedavisi.

#### 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).

Çocuklarda (5 yaşından küçük) ve yaşlılarda (65 yaş ve üstü) GRAZAX ile immünoterapiye ilişkin klinik deneyim bulunmamaktadır.

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

##### Uygulama şekli:

Oluşabilecek yan etkiler ve alınması gereken tedbirler hakkında hastaya bilgi verme olanağı sağlayacağından, ilk oral liyofilizatın tıbbi gözetim altında (20-30 dakika) alınması önerilmektedir.

Çim poleni mevsiminde çim poleni alerjik rinit ve konjunktivit üzerinde klinik etkililik ancak tedaviye çim poleni mevsimi başlangıcından en az 4 ay önce başlanırsa ve mevsim boyu devam edilirse beklenir. Eğer tedavi, mevsimden 2-3 ay önce başlatılırsa kısmi etkililik sağlanabilir. İlk polen mevsiminde semptomlarda herhangi bir düzelme gözlenmezse, tedaviye devam etme

endikasyonu bulunmamaktadır. Uzun süreli etkililik ve hastalık seyrini değiştirici etki için tedaviye günlük olarak 3 yıl süresince devam edilmesi önerilir.

GRAZAX bir oral liyofilizattır. Oral liyofilizat kuru parmaklarla blisterden alınmalıdır ve dil altında dağılacağı yere konulmalıdır.

Yaklaşık bir dakika süresince yutulmamalıdır. Bunu takip eden 5 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 ocuklarda GRAZAX ile immünoterapi üzerine klinik deneyim bulunmamaktadır.

Çocukları tedavi edecek doktorlar çocuklardaki alerjik hastalıkların tedavisinde deneyimli olmalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı ařırđ duyarlılıkta (yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız),
- Bağışıklık 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 FEV<sub>1</sub> değeri <%70, çocuklarda: yeterli farmakolojik tedavi altında beklenen FEV<sub>1</sub> değeri <%80) GRAZAX ile tedavi edilmemelidir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri**

#### *Sistemik alerjik reaksiyonlar*

Pazara verildikten sonra elde edilen deneyime göre, ciddi anafilaktik reaksiyon vakaları rapor edilmiştir. Bu bakımdan tedavinin başında tıbbi kontrol önemli bir tedbirdir. Bazı vakalardaki ciddi anafilaktik reaksiyon ilk dozdan sonraki dozlarda meydana gelmiştir.

Sistemik semptomlar, ateş basması, avuç ilerinde ve ayak tabanında ve vücudun diğer bölgelerinde yoğun kaşıntı (rtiker 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.

Ciddi anafilaktik reaksiyonlar adrenalini ile tedavi edilebilir. Trisiklik antidepresanlar ve/veya monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile tedavi gören hastalarda, adrenalini kullanımı, adrenalini'nin olası ölümcül sonuçlar doğurabilecek etkilerini artırabilir; bu durum spesifik immünoterapi başlamadan önce göz önüne alınmalıdır.

#### *Lokal alerjik reaksiyonlar*

GRAZAX tedavisinde hasta alerjik semptomlara neden olan alerjenlere maruz kalmaktadır. Dolayısıyla, tedavi süresince öncelikle 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.

#### *Oral durumlar*

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 üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklar*

Astımı olan ve beraberinde akut üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda, enfeksiyon geçinceye kadar, GRAZAX tedavisi geçici olarak kesilmelidir.

#### *Eozinofilik özofajit*

Pazarlama sonrası deneyimlerde, GRAZAX tedavisi ile ilişkili olarak izole eozinofilik özofajit vakaları bildirilmiştir. Disfaji veya hazımsızlık gibi şiddetli ya da sürekli gastro-özofageal semptomları olan hastalarda, GRAZAX tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

#### *Eş zamanlı aşı uygulaması*

GRAZAX tedavisi ve eş zamanlı aşı uygulaması ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır. Hastanın genel tıbbi durumu değerlendirildikten sonra GRAZAX tedavisi kesilmeden aşı uygulanabilir.

#### *Besin alerjisi*

GRAZAX balıktan elde edilmiş jelatin içerir. Mevcut veriler şiddetli balık alerjisi olan hastalardaki alerjik reaksiyonlarda bir artma riski göstermemiştir. Bununla birlikte, bu gibi hastalara GRAZAX tedavisi başlatıldığında bu durum bildirilmelidir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Semptomatik anti-alerjik ilaçlarla (örneğin, antihistaminikler, kortikosteroidler ve/veya 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.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Etkin maddenin absorbe edildiği ve dolaşım sistemine katıldığına dair kanıt olmadığından, kontraseptifler ile etkileşim potansiyeli beklenmemektedir. Tedavi sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

##### **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 olumsuz bir etki beklenmemektedir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Fertilite üzerine GRAZAX kullanımı hakkında klinik veri mevcut değildir.

#### **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**

##### *Güvenlilik profilinin özeti*

Yetişkin ve çocuk hastalarda GRAZAX tedavisinin araştırıldığı çalışmalarda, GRAZAX alan hastaların %57'sinde tedavinin ilk 3 ayı boyunca yan etki bildirilmiştir. Yan etki bildiren hastaların sayısı daha sonraki tedavi boyunca belirgin ölçüde azalmıştır.

GRAZAX ile tedavi edilen yetişkin ve çocuk hastalarda, çok yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar ağızda genellikle hafif ya da orta şiddetli lokal alerjik reaksiyonlardır. Hastaların çoğunda bu reaksiyonlar tedavi sırasında erken zamanlarda başlamış, her bir GRAZAX alımını takip eden dakikalar ila saatler içinde devam etmiş ve 1 ila 7 gün içinde kendiliğinden hafifleme eğiliminde olmuştur.

##### *Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi*

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar tablosu, çim poleninine tetiklediği hafif ve orta dereceli astımı olan hastalar dahil mevsimsel çim poleninine indüklediği rinokonjunktiviti olan yetişkin

ve çocuk hastalarda, GRAZAX'ın araştırıldığı kontrollü klinik deneylerden elde edilen verilere dayanmaktadır.

İlaca bağlı istenmeyen reaksiyonlar aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak sıklıklarına göre gruplara ayrılmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Farenjit, rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Larenjit

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Lenfadenopati

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı, parestezi, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Disguzi (tat almada bozukluk)

**Göz hastalıkları:**

Yaygın: Göz kaşıntısı, konjunktivit

Yaygın olmayan: Konjonktival hiperemi, konjonktival tahriş, sulanmada artış, gözde şişlik, göz kapağı ödemi

**Kulak ve iç kulak hastalıkları:**

Yaygın: Kulak kaşıntısı

Yaygın olmayan: Kulak rahatsızlığı, kulak ağrısı

**Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Palpitasyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Boğazda tahriş

Yaygın: Hapşırma, astım, öksürük, boğazda kuruma, dispne, burun konjesyonu, farenks ödemi, burun akıntısı, alerjik rinit, orofarenjiyal ağrı, boğazda darlık, hırıltı, nazal prurit

Yaygın olmayan: Ses kısıklığı, farenjiyal eritem, farenjiyal hipoestezi, bademcik hipertrofisi, burun rahatsızlığı, orofarenkste rahatsızlık

Seyrek: Bronkospazm

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Oral kaşıntı

Yaygın: Ağızda ödem, dudak şişmesi, oral rahatsızlık, ağızda uyuşma, stomatit, dilde şişme, yutma güçlüğü, karın ağrısı, ishal, hazımsızlık, bulantı, kusma, oral mukozal eritem, ağız ülseri, glossodini, dilde kaşınma

Yaygın olmayan: Damakta ödem, ağız kuruluğu, dudakta kabarcık oluşması, keilitis, oral ağrı, oral bozukluk, odinofaji, tükürük bezi büyümesi, aşırı tükürük salgısı, diş eti şişliği, diş eti

ağrısı, aftöz stomatit, dilde kabarcık oluşması, dil bozukluğu, dilde iltihaplanma, gastrit, gastroözofageal reflü hastalığı, karında rahatsızlık, iştahsızlık, oral mukozada kabarcık oluşması, dil ülseri

Seyrek: Eozinofilik özofajit

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Kaşıntı, ürtiker, döküntü

Yaygın olmayan: Egzama, yüz şişmesi tarzında anjiyoödem, eritem, yüzde kızarıklık

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın: Halsizlik, göğüste rahatsızlık, ateş

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, sıcaklık hissi, kırıklık keyifsizlik, boğazda yabancı madde varlığı hissi

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

Pazara verildikten sonra elde edilen deneyime göre anafilaktik şok dahil olmak üzere ciddi anafilaktik reaksiyon vakaları rapor edilmiştir. Bu bakımdan tedavinin başında tıbbi kontrol önemli bir tedbirdir. Bazı vakalardaki ciddi anafilaktik reaksiyon ilk dozdan sonraki dozlarda meydana gelmiştir. 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 popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Pediyatrik popülasyon**

GRAZAX ile tedavi edilen çocuklar ve adölesanlarda bütün olarak yan etki profili yetişkinlerde gözlenen ile benzerdir. Pediyatrik popülasyonda öksürük, kulak ağrısı, aftöz stomatit, farenjial eritem ve egzama istenmeyen etkiler bölümünde bildirilenden daha yüksek sıklıkta görülmüştür: öksürük çok yaygın ve diğer olaylar yaygın kategorisinde olmuştur. Olaylar ağırlıklı olarak hafiften orta şiddetliye doğrudur.

##### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; fax: 0312 218 35 99)

#### **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

GRAZAX bir alerji immunoterapisidir. Alerjen ürünleri ile alerjen immünoterapisi, daha sonraki allerjen maruziyetinde semptomlarda sürekli hafifleme; ilaç kullanma gereksiniminde azalma ve yaşam kalitesinde yükselme sağlayarak alerjenlere immunolojik cevabın seyrini değiştirmek amacı ile alerjik kişilere tekrarlayan dozlarda alerjen uygulanmasıdır.

GRAZAX klinik olarak önemli semptomları olan hastalar için çim polenin indüklediği rinit ve konjunktivit hastalık seyrini değiştirici tedavidir. Yetişkinlerdeki ve çocuklardaki hastalık seyrinin değiştirilmesi, GRAZAX ile 3 yıllık tedaviden iki yıl sonra gözlenen rinokonjunktivite tedavi sonrası sürekli etki ile gösterilmektedir.

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<sub>4</sub> artışını, tedavinin 3 yılı boyunca tetiklediği görülmüştür. GRAZAX tedavisinin tamamlanmasından 2 yıl sonra spesifik IgG<sub>4</sub>teki artış hala devam etmekteydi. Bu verilerin klinik anlamlılığı kanıtlanmamıştır.

#### Yetişkinlerde klinik etkililik

Günde bir-defa GRAZAX'ın rinokonjunktivite etkililiği randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok uluslu, rinokonjunktivite yol açan çim polen alerjisi olan 634 yetişkin hastayı içeren bir çalışmada (GT-08) değerlendirilmiştir. Hastaların % 72'sinde çim poleni dışında bir ya da daha fazla alerjene karşı deri prick testi pozitif bulunmuştur. Etkililik, bir çim polen mevsimi süresince ortalama günlük rinokonjunktivit semptomuna ve tedavi puanına dayandırılmıştır. Tedavi ilk çim poleni mevsiminin beklenen başlama tarihinden en az 16 hafta önce başlatılmıştır ve bütün yıl boyunca devam etmiştir.

Yetişkinlerde GRAZAX ile 3 yıl devam eden günlük bir tedavi, tedavi tamamlandıktan sonraki sürekli bir etki ile gösterildiği gibi (1 ve 2 yıl takip süresinin sonrasında gösterilen etki), hastalığın seyrinin değişmesiyle sonuçlanmıştır. Etkinin büyüklüğü, 2. sezondaki pik ve 3. sezondan 5. sezona kadar kademeli bir azalmaya yönelik olası bir eğilim ile 5 sezon boyunca değişmiştir (1 ek tedavi sezonu + 2 tedavisiz takip sezonu). Tedavi etkinliğinde meydana gelen değişiklik, çim polenine maruz kalma değişimini takip etmiştir. Bununla birlikte, 3. ve 5. sezonlarda görülen tedavi etkisinin kademeli olarak azalmasına yönelik olası eğilimin tek açıklamasının çim polenlerine maruziyete azalma olup olmadığı halen belirlenmemiştir.

Çim polen mevsiminde, çim poleni dışında başka alerjenlerden kaynaklı anlamlı alerjik semptomları olan hastalarda GRAZAX'ın etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

3 yıl devam eden günlük GRAZAX tedavisi (1-3 yıl) ve 2 yıllık takip (4.-5. yıl) sonrasındaki yetişkinlerdeki sonuçlar tablo 1 ve tablo 2'de verilmiştir:

**Tablo 1 – Yetişkinlerde birincil etkililik sonlanım noktaları (1-5 yıl)**

	Tedavi 1. yıl	Tedavi 2. yıl	Tedavi 3. yıl	Takip 4. yıl	Takip 5. yıl
Analize dahil edilmiş deneklerin sayısı <sup>A</sup>					
Grazax	282	172	160	142	137
Plasebo	286	144	127	115	104
<b>Rinokonjunktivit semptom puanı<sup>B</sup></b>					
Grazax: Ortalama (Medyan)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Plasebo: Ortalama (Medyan)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Ortalamalardaki fark					
Mutlak	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]
Rölatif plasebo (%)	%31	%36	%29	%26	%25
[CI %95]	[%22;%41]	[%23;%49]	[%14;%43]	[%11;%41]	[%9;%37]
p-değeri ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Ortalamalardaki fark					
Mutlak	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Rölatif plasebo (%)	%32	%44	%37	%31	%31
<b>Rinokonjunktivit tedavi puanı<sup>C</sup></b>					
Grazax: Ortalama (Medyan)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Plasebo: Ortalama (Medyan)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Ortalamalardaki fark					
Mutlak	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]
Rölatif plasebo (%)	%39	%46	%40	%29	%20
[CI %95]	[%24;%54]	[%24;%68]	[%17;%63]	[%4;%53]	[%-8;%40]
p-değeri ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Ortalamalardaki fark					
Mutlak	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Rölatif plasebo (%)	%55	%73	%60	%52	%21
<p><sup>A</sup> 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 deneğin bir temsilci alt grubu olmuştur. Analizlerdeki deneklerin sayısı çim poleni mevsimi süresince günlük verileri sağlayan bütün deneklerdir.</p> <p><sup>B</sup> Semptom puanı Çim polen mevsimi için her bir deneğin ortalama günlük rinokonjunktivit semptom puanı. Burun akması, burun tıkanıklığı, hapşırma, burun kaşınması, gözde kum hissi/kırmızı göz /gözde kaşıntı 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 azıdır.</p> <p><sup>C</sup> Tedavi puanı: Çim polen mevsimi için her bir deneğin ortalama günlük rinokonjunktivit tedavi puanı. Kullanılan ilaçlar loratadin (tablet başına 6 puan), olopatadin göz damlası (her damla 1,5 puan) (sadece 2-5. yıl), budesonid burun spreyi (fıslama başına 1 puan) ve prednison 5 mg'dı (tablet başına 1,6 puan). Rinokonjunktivit tedavi puanı</p>					



aralığı 0-36'dır, üst değer bahsi geçen maddelerin yüksek dozları için uzamış ihtiyacı içerir. Çalışmadaki tüm kayıtların %95'i 11 ya da daha azıdır.

**Tablo 2 – Yetişkinlerde ikincil etkililik sonlanım noktaları (1-5. yıl)**

	Grazax Ortalama (Medyan)	Plasebo Ortalama (Medyan)	Mutlak fark [CI %95]	Rölatif Fark* (%) Ortalama [CI %95]	p-değeri ANOVA
<b>1. tedavi yılı</b>					
Deneklerin sayısı <sup>A</sup>	282	286			
Yaşam kalitesi puanı <sup>B</sup>	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	%26 [%16; %36]	<0,0001
Global değerlendirme <sup>C</sup>	%82	%55	%27 [%20; %34]	%49 [%36; %63]	<0,0001
“İyi” olunan günler <sup>D</sup>	%45 (%40)	%33 (%22)	%12 [%8; %17]	%38 [%23; %53]	<0,0001
%50'den fazla “iyi günü olan” <sup>D</sup> hastaların yüzdesi	%40	%24	%16 [%8; %24]	%66 [%34; %98]	<0,0001
<b>2. tedavi yılı</b>					
Deneklerin sayısı <sup>A</sup>	172	144			
Yaşam kalitesi puanı <sup>B</sup>	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	%33 [%18; %49]	<0,0001
“İyi” olunan günler <sup>D</sup>	%49,6 (%47,5)	%33,4 (%26,5)	%16,2 [%9,4- %22,9]	%48 [%28; %69]	<0,0001
%50'den fazla “iyi günü olan” <sup>D</sup> hastaların yüzdesi	%47,1	%28,5	%18,6 [7,5; 29,7]	%65 [%26; %104]	0,0008
Semptomsuz ve ilaçsız günler <sup>F</sup>	%45,8 (%42,6)	%31,7 (%24,1)	%14,2 [%6,0; %20,5]	%45 [%19; %65]	<0,0001
<b>3. tedavi yılı</b>					
Deneklerin sayısı <sup>A</sup>	160	127			
Yaşam kalitesi puanı <sup>B</sup>	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07; 0,40]	%23 [%7; %40]	0,0058
“İyi” olunan günler <sup>D</sup>	%43,0 (%41,0)	%30,4 (%22,0)	%12,6 [%5,6; %19,7]	%41 [%18; %65]	0,0004
%50'den fazla “iyi günü olan” hastaların yüzdesi <sup>DE</sup>	%43	%24	%19 (fark oranı* 2,4 [1,4; 4,0])	%79	0,0011 <sup>#</sup>
Semptomsuz ve ilaçsız günler <sup>F</sup>	%34,1 (%26,6)	%24,1 (%14,8)	%10,0 [%3,3; %16,7]	%41,7 [%14; %69]	0,0035
<b>4. takip yılı</b>					
Deneklerin sayısı <sup>A</sup>	142	115			
Yaşam kalitesi puanı <sup>B</sup>	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08; 0,41]	%23 [%7; %38]	0,0041
“İyi” olunan günler <sup>D</sup>	%50,0 (%51,9)	%38,1 (%31,6)	%11,9 [%4,4; %19,4]	%31 [%12; %50]	0,0020
%50'den fazla “iyi günü olan” hastaların yüzdesi <sup>DE</sup>	%53,1	%34,0	%19,1 (fark oranı* 2,2	%56	0,0031 <sup>#</sup>

			[1,3; 3,7]		
Semptomsuz ve ilaçsız günler <sup>F</sup>	%35,2 (%25,7)	%27,6 (%17,2)	%7,6 [%0,41; %14,8]	%27 [%1; %54]	0,0384
<b>5. takip yılı</b>					
Deneklerin sayısı <sup>A</sup>	137	104			
Yaşam kalitesi puanı <sup>B</sup>	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	%19 [%-2; %38]	0,0587
“İyi” olunan günler <sup>D</sup>	%49,7 (%51,1)	%40,0 (%32,9)	%9,74 [%1,5; %17,9]	%24 [%3; %52]	0,0203
%50’den fazla “iyi günü olan” hastaların yüzdesi <sup>DE</sup>	%49,5	%35,0	%14,5 (k oranı 1,8* [1,1;3,1])	%41	0,0280 <sup>#</sup>
Semptomsuz ve ilaçsız günler <sup>F</sup>	%33,5 (%25,9)	%28,0 (%18,2)	%5,5 [%-2,4; %13,4]	%20 [%-8; %57]	0,1737

\*Rölatif fark= Mutlak fark/plasebo;

\*olasılık oranı mükemmel kontrolü sağlamak içindir;

# Olasılık oranı için p-değeri

<sup>A</sup> 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 denegın bir temsilci alt grubu olmuştur. Analizlerdeki deneklerin sayısı çim poleni mevsimi süresince günlük verileri sağlayan bütün deneklerdir.

<sup>B</sup> Yaşam kalitesi, domain aktivite limitindeki 28 maddenin, uyku problemleri, burun semptomları, göz semptomları, burun/göz dışı semptomları, pratik problemler ve duygusal fonksiyon dahil Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Anketiyle değerlendirilmiştir. Yüksek puan daha kötü bir yaşam kalitesini yansıtmaktadır. Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Anketi puan aralığı 0-6’dır, üst değer bahsi geçen kategorilerde uzamış çok şiddetli etkileri içerir. Çalışmadaki tüm kayıtların %95’i 4 ya da daha azıdır.

<sup>C</sup> Global değerlendirme: Daha önceki mevsimlere kıyasla tedavi mevsiminde rinokonjunktivit semptomlardaki düzelme gözlenen deneklerin yüzdesi

<sup>D</sup> “İyi”olunan günler: Deneklerin hiçbir kurtarma ilacı kullanmadığı ve semptom puanlarının 2’den daha fazla olmadığı günlerin yüzdesi.

<sup>E</sup> Üçüncü yıl ve 2 takip yılı için, sözü geçen çim poleni mevsimi süresince %50 den fazla “iyi günü olan” ların fark oranı yoluyla analiz edilmiştir.

<sup>F</sup> Semptom ve ilaçsız günler: Deneklerin hiçbir ilaç kullanmadığı ve semptomlarının olmadığı günlerin yüzdesi

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 puanlarında 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 puanında %28'lik (p=0,047) bir azalma ile sonuçlanmıştır (tam analiz seti).

#### Çocuklarda klinik etkililik

GRAZAX'ın rinokonjunktivit üzerindeki kısa dönem etkililiği, çim polenin tetiklediği astımlı veya astımsız rinokonjunktiviti olan 238 çocuğu içeren (5-16 yaş) randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma (GT-12) ile araştırılmıştır. Hastalar tedaviye çim poleni mevsiminden önce başlamış ve tüm mevsim süresince devam etmiştir (tablo 3).

GRAZAX'ın uzun dönem etkililiği, klinik olarak önemli çim poleni alerjik rinokonjunktivit geçmişi olan ve astım geçmişi olmayan 812 çocuğu içeren (5-12 yaş) randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada (GT-21) araştırıldı.

GRAZAX ile 3 yıllık tedavi rinokonjunktivit semptomlarında tedavi sonrası sürekli etki ile sonuçlandı. 5 yıllık çalışma süresince, tedavinin tamamlanması sonrasında 2-yıllık takip süresince ve çalışmanın sonunda değerlendirildiğinde rinokonjunktivit semptomları üzerindeki etki açıktır. Klinik etkililik üzerine olan sonuçlar tablo 3'de gösterilmektedir.

**Tablo 3. Çocuklarda GRAZAX'ın rinokonjunktivit üzerindeki etkililiği**

	GRAZAX	Plasebo	Mutlak fark [CI %95]	Rölatif Fark* (%) [CI %95]	p-değeri
<b>GT-12</b>					
Tüm analize katılan deneklerin sayısı	117	121			
<b>Birincil sonlanım noktaları</b>					
Rinokonjunktivit semptom puanı <sup>A</sup>	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	%22 [%4; %38]	0,0215
Rinokonjunktivit tedavi puanı <sup>B</sup>	0,78	1,19	0,41	%34	0,0156
<b>Anahtar ikincil sonlanım noktaları</b>					
Rinokonjunktivit semptom puanı <sup>A</sup> , Pik çim poleni mevsimi	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	%27 [%9; %43]	0,0059
Rinokonjunktivit tedavi puanı <sup>B</sup> , Pik çim poleni mevsimi	0,87	2,40	1,53	%64	0,0013
"İyi" olunan günler <sup>C</sup>	%52	%42	%9 [%1; %17]	%22 [%3; %45]	0,0225
<b>GT-21</b>					
Tüm analize katılan deneklerin sayısı	398	414			
<b>İkincil sonlanım noktası: Çim polen mevsiminde yıllık rinokonjunktivit semptomları<sup>D</sup></b>					
Tedavi yılı 1	19,4	25,5	6,1 [2,7;9,4]	%24	<0,001
Tedavi yılı 2	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	%29	<0,001

Tedavi yılı 3	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	%30	<0,001
Tedavi yılı 4	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	%22	<0,001
Tedavi yılı 5	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	%23	0,002
<b>İkincil sonlanım noktası: Çim polen mevsiminde günlük rinokonjunktivit semptomları<sup>E</sup></b>					
Takip yılı 5	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,4]	%22	0,005
<b>İkincil sonlanım noktası: Çim polen mevsiminde günlük rinokonjunktivit tedavi puanı<sup>F</sup></b>					
Takip yılı 5	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	%27	<0,001
*Rölatif fark =   Mutlak fark   /Plasebo					
A Semptom puanı: Çim polen mevsimi için her bir deneğin ortalama günlük rinokonjunktivit semptom puanı. Burun akması, burun tıkanıklığı, hapşırma, burun kaşınması, gözde kum hissi/kırmızı göz /gözde kaşıntı ve göz sulanması gibi rinokonjunktivit semptomları. Parametrik analiz (kare-kök transforme veriler), geri döndürülmüş rölatif farkı, ayarlanmış ortalama sonuçlar					
B Tedavi puanı: Çim polen mevsimi için her bir deneğin <u>medyan</u> günlük rinokonjunktivit tedavi puanı. Kullanılan ilaçlar loratadin tabletler, levocabastin göz damlası, budesonid burun spreyi, prednisolon tabletlerdir. Non-parametrik analiz, medyanların rölatif farkı					
C “İyi” olunan 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					
D Yıllık VAS (görsel analog ölçek) puanı ile ölçülen semptomlar: bir defa değerlendirilen, hiç semptom olmamasından ciddi semptomla değişen 100 mm’lik bir ölçekte “deneğin saman nezlesi bugün nasıl”ın görsel analog ölçek puanı. Parametrik analiz, ayarlanmış ortalama rölatif farkı.					
E Günlük VAS puanı ile ölçülen semptomlar: 14 günlük süreçte değerlendirilen, hiç semptom olmamasından ciddi semptomla değişen 100 mm’lik bir ölçekte “deneğin saman nezlesi bugün nasıl”ın ortalama günlük görsel analog ölçek puanı. Parametrik analiz (dönüştürülmüş verilerin kare kökü), geri dönüştürülmüş ayarlanmış ortalama rölatif farkı.					
F Tedavi puanı: 14-günlük bir süreç sırasındaki ortalama günlük rinokonjunktivit tedavi puanı. Parametrik analiz (kare-kök transforme veriler), geri döndürülmüş rölatif farkı, ayarlanmış ortalama sonuçlar					

## 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 güvenlilik 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

Sodyum hidroksit (pH düzenleyicisi)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Bu tıbbi ürünün herhangi bir özel saklama talimatı yoktur.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Dış karton kutuda, çıkarılabilir alüminyum folyolu alüminyum blister kartlar. Her bir blister kart 10 oral liyofilizat içerir.

Ambalaj büyüklükleri: 30 (3x10) oral liyofilizat ve 100 (10x10) 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**

ALK İlaç ve Alerji Ürünleri Ticaret Anonim Şirketi

Sahrayıcedid Mahallesi Halk Sokak, No:42/A Kadıköy-İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/800

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 06.11.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**