

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GRAZAX 75000 SQ-T liofilizat sublingual

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Extract alergen standardizat din polen de graminee de la timoftică (*Phleum pratense*) 75000 SQ-T \* per liofilizat sublingual.

\* [Comprimat cu unități de calitate standardizate (SQ-T)]

Conținutul alergenului individual Phl p 5 este determinat conform Ph. Eur. și este în medie de 6 micrograme per liofilizat sublingual. Eficacitatea clinică și siguranța clinică a medicamentelor pentru imunoterapie alergică (AIT – allergy immunotherapy) depind și de alți factori, cum ar fi procesul de fabricație, formularea, compoziția medicamentului și administrarea acestuia.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Liofilizat sublingual

Liofilizat sublingual, de formă rotundă, gravat cu o imagine pe una din suprafețe, de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratament modificator al bolii pentru rinitele și conjunctivitele induse de polenul de graminee la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 5 ani sau peste), cu simptome relevante clinic și diagnosticate printr-un test de înțepare pozitiv și/sau test IgE specific polenului de graminee.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată pentru adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 5 ani sau mai mari) este un liofilizat sublingual (75000 SQ-T) zilnic.

Tratamentul cu Grazax trebuie inițiat numai de medici cu experiență în tratamentul bolilor alergice și cu capacitatea de a trata reacțiile alergice.

##### Pacienți vârstnici

Experiența terapeutică privind imunoterapia cu Grazax la pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste) este limitată.

#### Copii și adolescenți

Tratamentul la adolescenți și copii trebuie inițiat de medici cu experiență în tratamentul bolilor alergice. Experiența clinică privind imunoterapia cu Grazax la copii cu vârsta sub 5 ani este limitată.

#### Mod de administrare

Primul liofilizat sublingual trebuie luat sub supraveghere medicală și pacientul trebuie monitorizat timp 20-30 minute, pentru a permite discutarea și tratarea eventuală a oricărei reacții adverse.

Efectul clinic asupra rinitei alergice și conjunctivitei la polenul de graminee în sezonul polenului de graminee este de așteptat atunci când tratamentul este inițiat cu cel puțin 4 luni înainte de începerea preconizată a sezonului de polen de graminee și continuat pe tot parcursul sezonului. Dacă tratamentul este inițiat cu 2-3 luni înainte de sezon, se poate obține o anumită eficacitate. Dacă nu se observă o ameliorare relevantă a simptomelor în timpul primului sezon de polen, nu există nicio indicație pentru continuarea tratamentului. Pentru eficacitatea pe termen lung și un efect susținut, se recomandă continuarea tratamentului zilnic, timp de 3 ani consecutivi.

Grazax este un liofilizat sublingual. Liofilizatul sublingual trebuie luat cu degetele uscate din alveola blisterului și plasat sub limbă, unde se va dispersa.

Trebuie evitată înghițirea timp de aproximativ 1 minut. Alimentele și băuturile nu trebuie consumate în următoarele 5 minute.

Liofilizatul sublingual trebuie luat imediat după deschiderea blisterului

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienți (pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1).

Malignități sau boli sistemice care afectează sistemul imunitar, de exemplu boli autoimune, boli cu complexe imune sau imunodeficiențe.

Afecțiuni inflamatorii în cavitatea bucală cu simptome severe, cum ar fi lichen plan oral cu ulceratii sau micoză orală severă.

Pacienții cu astm bronșic necontrolat sau sever (la adulți: FEV1 <70% din valoarea estimată după tratamentul farmacologic adecvat, la copii: FEV1 <80% din valoarea estimată după tratamentul farmacologic adecvat) nu trebuie tratați cu Grazax.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții alergice sistemice severe

În experiența după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții anafilactice grave și, prin urmare, supravegherea medicală la începutul tratamentului este o măsură de precauție importantă.

În unele cazuri, reacția anafilactică gravă a apărut la administrarea de doze ulterioare, după doza inițială.

Debutul simptomelor sistemice poate include eritem facial, prurit intens la nivelul palmelor și tălpilor și în alte zone ale corpului (similar urticariei). Pot apărea, de asemenea, senzație de căldură, disconfort general și agitație/anxietate. Trebuie solicitat imediat consult medical în caz de reacții sistemice severe, angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii, hipotensiune arterială sau senzație de plenitudine în gât. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie întrerupt definitiv sau până la recomandarea

medicului. Dacă pacienții cu astm bronșic prezintă simptome și semne care indică agravarea astmului bronșic, tratamentul trebuie întrerupt și solicitat imediat consult medical, pentru a evalua continuarea tratamentului.

La pacienții care au avut anterior o reacție alergică sistemică la imunoterapia cu graminee cu administrare subcutanată riscul de a prezenta o reacție severă la Grazax poate fi crescut. Inițierea terapiei cu Grazax trebuie evaluată cu atenție și trebuie să fie disponibile măsurile pentru tratarea reacțiilor potențiale.

Reacțiile anafilactice grave pot fi tratate cu adrenalină. Medicul trebuie să ia în considerare dacă pacientul poate tolera administrarea de adrenalină (de exemplu, tratamentul cu antidrepressive triciclice, IMAO, inhibitori COMT și/sau beta-blocante) în cazul rar al unei reacții alergice sistemice severe.

Pacienții cu afecțiuni cardiace pot prezenta un risc crescut în cazul apariției reacțiilor alergice sistemice. Experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu Grazax la pacienți cu afecțiuni cardiace este limitată.

#### Reacții alergice locale

Când este tratat cu Grazax, pacientul este expus la alergenul care cauzează simptomele alergice. Prin urmare, reacțiile alergice locale ușoare până la moderate sunt de așteptat în timpul perioadei de tratament. Dacă pacientul prezintă reacții adverse locale semnificative induse de tratament, trebuie luate în considerare tratamentele cu medicamente antialergice (de exemplu, antihistaminice).

#### Statusul cavității orale

În cazul unei intervenții chirurgicale orale, inclusiv extracția dentară sau după pierderea dinților la copii, tratamentul cu Grazax trebuie oprit timp de 7 zile, pentru a permite vindecarea cavității bucale.

#### Astm bronșic

Astmul bronșic este un factor de risc cunoscut pentru reacții alergice sistemice severe.

Grazax nu a fost studiat la pacienții cu astm bronșic sever și necontrolat.

Pacienții cu astm bronșic trebuie informați cu privire la necesitatea de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care astmul bronșic li se agravează brusc.

La pacienții cu astm bronșic și care prezintă o infecție acută a tractului respirator, inițierea tratamentului cu Grazax trebuie amânată până la dispariția infecției.

#### Esofagită eozinofilică

În experiența după punerea pe piață, au fost raportate cazuri izolate de esofagită eozinofilică în asociere cu tratamentul cu Grazax. La pacienții cu simptome gastro-esofagiene severe sau persistente, cum ar fi disfagia sau dispepsia, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Grazax.

#### Vaccinarea simultană

Experiența clinică în ceea ce privește vaccinarea simultană cu tratamentul cu Grazax este limitată. Vaccinarea se poate face fără întreruperea tratamentului cu Grazax, după evaluarea medicală a stării generale a pacientului.

#### Alergie la alimente

Grazax conține gelatină derivată din pește. Datele disponibile nu au indicat un risc crescut de reacții alergice la pacienții cu alergie la pește. Cu toate acestea, este recomandată precauție la inițierea tratamentului cu Grazax la acești pacienți.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii care să investigheze interacțiunile medicamentoase la oameni.

Tratamentul concomitent cu medicamente antialergice simptomatice (de exemplu antihistaminice, corticosteroizi și/sau stabilizatori mastocitari) poate crește nivelul de toleranță al pacientului la imunoterapie.

Există date limitate disponibile cu privire la posibilele riscuri ale imunoterapiei simultane cu alți alergeni în timpul tratamentului cu Grazax.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date privind experiența clinică în cazul utilizării Grazax la femeile gravide. Studiile la animale nu indică un risc crescut pentru fetus. Tratamentul cu Grazax nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, tratamentul poate continua după evaluarea stării generale (inclusiv a funcției pulmonare) a pacientei și a reacțiilor la administrarea anterioară de Grazax. La paciențele cu astm bronșic preexistent, se recomandă supravegherea atentă în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea Grazax în timpul alăptării. Nu sunt anticipate efecte asupra sugarilor alăptați.

##### Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea în cazul utilizării Grazax. La șoareci nu a existat niciun efect asupra împerecherii sau fertilității la tratamentul cu Grazax (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tratamentul cu Grazax nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Pacienții care utilizează Grazax trebuie să se aștepte, în principal, la reacții alergice locale, ușoare până la moderate, care apar preponderent la începutul tratamentului și care tind să dispară spontan în decurs de 1 până la 7 zile. Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt pruritul oral, iritația gâtului și edem la nivelul gurii. Pentru majoritatea evenimentelor, debutul reacției este anticipat în decurs de 5 minute după administrarea Grazax, în fiecare zi de apariție și este de așteptat să se reducă după câteva minute până la ore. Pot apărea reacții alergice locale sau sistemice mai severe (vezi pct. 4.4).

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 cu reacții adverse se bazează pe datele obținute din studiile clinice controlate cu placebo, care investighează utilizarea Grazax la pacienții adulți, adolescenți și copii cu rinoconjunctivită alergică sezonieră indusă de polenul de graminee, incluzând pacienții cu astm bronșic indus de polen de graminee ușor până la moderat și din raportări spontane.

Reacțiile adverse sunt împărțite în grupe conform convenției MedDRA asupra frecvenței: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

**Tabel 1. Reacții adverse**

| Aparate, sisteme și organe      | Frecvență                  | Reacție adversă                                  |
|---------------------------------|----------------------------|--|
| Tulburări ale sistemului imun   | <i>Mai puțin frecvente</i> | Reacție anafilactică, reacție alergică sistemică |
| Tulburări ale sistemului nervos | <i>Mai puțin frecvente</i> | Disgeuzie, parestezie                            |

|  |                            |  |
|--|----------------------------|--|
| Tulburări oculare  | <b>Frecvente</b>           | Prurit ocular, conjunctivită, tumefiere oculară  |
|  | <b>Mai puțin frecvente</b> | Hiperemie oculară, iritație oculară, lăcrimare în exces  |
| Tulburări acustice și vestibulare                        | <b>Foarte frecvente</b>    | Prurit la nivelul urechii  |
|  | <b>Mai puțin frecvente</b> | Disconfort la nivelul urechii, durere la nivelul urechii   |
|  | <b>Rare</b>                | Tumefiere la nivelul urechii   |
| Tulburări cardiace                                       | <b>Mai puțin frecvente</b> | Palpitații   |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         | <b>Foarte frecvente</b>    | Iritație la nivelul gâtului  |
|  | <b>Frecvente</b>           | Strănut, tuse, gât uscat, dispnee, durere orofaringiană, edem faringian, rinoree, senzație de constricție la nivelul gâtului, prurit nazal   |
|  | <b>Mai puțin frecvente</b> | Hipoestezie faringiană, hipertrofie a amigdalelor, edem laringian, disfonie, eritem faringian  |
|  | <b>Rare</b>                | Bronhospasm  |
| Tulburări gastro-intestinale                             | <b>Foarte frecvente</b>    | Prurit oral, edem al cavității bucale.   |
|  | <b>Frecvente</b>           | Edem al buzelor, disconfort oral, parestezie orală, stomatită, disfagie, dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, vărsături, eritem al mucoasei bucale, ulceratii bucale, dureri la nivelul cavității bucale, prurit la nivelul buzelor.                                  |
|  | <b>Mai puțin frecvente</b> | Xerostomie, vezicule la nivelul buzelor, cheilită, odinofagie, glande salivare mărite, hipersecreție salivară, disconfort la nivelul limbii, glosită, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, disconfort abdominal, ulcerare a buzelor, vezicule la nivelul mucoasei bucale |
|  | <b>Rare</b>                | Esofagita eozinofilică   |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | <b>Frecvente</b>           | Prurit, urticarie, erupție cutanată tranzitorie  |
|  | <b>Mai puțin frecvente</b> | Angioedem, eritem  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | <b>Frecvente</b>           | Oboseală, disconfort toracic   |
|  | <b>Mai puțin frecvente</b> | Senzație de corp străin  |

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dacă pacientul prezintă reacții adverse semnificative induse de tratament, trebuie avută în vedere administrarea medicamentelor antialergice.

În cadrul experienței de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de reacții anafilactice grave, inclusiv șoc anafilactic. Supravegherea medicală la începutul tratamentului este, prin urmare, o măsură de precauție importantă. În unele cazuri, reacția anafilactică gravă a apărut la administrarea dozelor ulterioare, după doza inițială. Vezi pct. 4.2 și 4.4.

În caz de reacții sistemice severe, angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii, hipotensiune arterială sau senzație de plenitudine în gât, trebuie solicitat imediat consult medical. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie oprit permanent sau întrerupt până când medicul decide reluarea terapiei.

#### Copii și adolescenți

În general, profilul reacțiilor adverse la pacienții copii și adolescenți tratați cu Grazax a fost similar cu cel observat la adulți. Cele mai multe reacții au fost observate cu o frecvență similară la pacienții copii și adolescenți, comparativ cu adulții. La populația pediatrică, iritația ochilor, durerea la nivelul urechii, tumefierea la nivelul urechii, eritemul faringian și apariția de vezicule la nivelul mucoasei bucale sunt observate cu o frecvență mai mare decât în tabelul 1: iritația ochilor, durerea la nivelul urechii, eritemul faringian și veziculele la nivelul mucoasei bucale au fost frecvente iar tumefierea la nivelul urechii a fost mai puțin frecventă. Evenimentele au fost în primul rând ușoare până la moderate ca severitate.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1

București 011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În studiile de fază I, efectuate la pacienți adulți cu alergie la polenul de graminee, aceștia au fost expuși la doze de până la 1000000 SQ-T. Nu există date disponibile la copii cu privire la expunerea la doze mai mari decât doza zilnică recomandată de 75000 SQ-T.

Dacă se administrează doze mai mari decât doza zilnică recomandată, riscul de reacții adverse crește, inclusiv riscul de reacții alergice sistemice sau reacții alergice locale severe. În cazul reacțiilor severe, cum ar fi angioedem, dificultăți la înghițire, dificultăți la respirație, modificări ale vocii sau senzație de plenitudine în gât, este necesară o evaluare medicală imediată. Aceste reacții trebuie tratate cu medicație simptomatică relevantă.

În astfel de cazuri, tratamentul trebuie întrerupt definitiv sau până la recomandarea medicului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: extracte alergene, polen de graminee, cod ATC: V01AA02

#### Mecanism de acțiune

Grazax este un medicament pentru imunoterapia alergică. Imunoterapia alergică cu produse alergene constă din administrarea repetată de alergeni la persoanele alergice, în scopul modificării răspunsului imunologic la alergen, asigurarea ameliorării susținute a simptomelor, necesitate redusă de medicamente și îmbunătățirea calității vieții în timpul expunerii naturale ulterioare la alergeni.

Tratamentul cu Grazax influențează rinita și conjunctivita induse de polenul de graminee la pacienții cu simptome relevante clinic. Influențarea afecțiunii la adulți, adolescenți și copii este demonstrată de efectul susținut post-tratament asupra rinoconjunctivitei observat și la 2 ani după 3 ani de tratament cu Grazax.

Sistemul imunitar este ținta efectului farmacodinamic. Scopul este de a induce un răspuns imun împotriva alergenului cu care este tratat pacientul. Mecanismul complet și precis de acțiune în ceea ce privește efectul clinic nu este pe deplin înțeles și documentat.

Tratamentul cu Grazax a arătat că induce un răspuns sistemic de anticorpi competitiv față de graminee și provoacă o creștere a IgG4 specifice pe parcursul a 3 ani de tratament. La 2 ani după terminarea tratamentului

cu Grazax, creșterea IgG4 specifice era încă prezentă. Semnificația clinică a acestor constatări nu a fost stabilită.

#### Eficacitatea clinică și siguranța la adulți

Eficacitatea Grazax administrat o dată pe zi asupra rinoconjunctivitei a fost investigată într-un studiu clinic multinațional randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GT-08), incluzând 634 de pacienți adulți cu rinoconjunctivită indusă de polenul de graminee. 72% dintre pacienți au avut teste cutanate pozitive la unul sau mai mulți alergeni, în afară de polenul de graminee. Eficacitatea a fost stabilită pe baza mediei scorului zilnic al simptomelor și a scorului de medicație în timpul unui sezon de polen de graminee. Tratamentul a fost inițiat cu cel puțin 16 săptămâni înainte de începerea anticipată a primului sezon de polen de graminee și a fost continuat pe tot parcursul anului.

Tratamentul zilnic cu Grazax la pacienții adulți, timp de 3 ani, a dus la influențarea afecțiunii, după cum s-a demonstrat printr-un efect susținut după finalizarea tratamentului (efect demonstrat după 1 și 2 ani de urmărire). Amploarea efectului a variat pe parcursul celor 5 sezoane, cu un vârf în sezonul 2 și o posibilă tendință către o scădere treptată de la sezonul 3 la sezonul 5 (1 sezon de tratament suplimentar + 2 sezoane de urmărire fără tratament). Variația efectului tratamentului a urmat variației expunerii la polenul de graminee. Cu toate acestea, în prezent nu se poate stabili dacă scăderea expunerii la polenul de graminee este singura explicație pentru posibilă tendință spre o scădere treptată a efectului de tratament observată în sezoanele 3-5.

Eficacitatea și siguranța Grazax nu au fost stabilite la pacienții cu simptome alergice semnificative în sezonul polenului de graminee cauzate de alți alergeni decât polenul de graminee.

Rezultatele după 3 ani de tratament zilnic cu Grazax (anul 1-3) și 2 ani de urmărire (anul 4-5) la adulți sunt prezentate în tabelele 2 și 3.

**Tabel 2. Criterii principale de eficacitate între 1-5 ani la adulți**

|   | Tratament<br>Anul 1 | Tratament<br>Anul 2 | Tratament<br>Anul 3 | Urmărire<br>Anul 4 | Urmărire<br>Anul 5 |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Numărul de subiecți din analiză <sup>A</sup>                  |                     |                     |                     |                    |                    |
| Grazax  | 282                 | 172                 | 160                 | 142                | 137                |
| Placebo   | 286                 | 144                 | 127                 | 115                | 104                |
| <b>Scorul simptomelor de rinoconjunctivită<sup>B</sup></b>    |                     |                     |                     |                    |                    |
| Grazax: medie (mediană)                                       | 2,85 (2,6)          | 2,40 (1,94)         | 2,56 (2,04)         | 2,68 (2,27)        | 2,56 (2,18)        |
| Placebo: medie (mediană)                                      | 4,14 (3,8)          | 3,6 (3,45)          | 3,59 (3,23)         | 3,63 (3,27)        | 3,40 (3,15)        |
| Diferența medie   |                     |                     |                     |                    |                    |
| Absolută  | 1,29                | 1,36                | 1,04                | 0,95               | 0,84               |
| [Î <sup>95%</sup> ]   | [0,90; 1,68]        | [0,86; 1,86]        | [0,52; 1,56]        | [0,40; 1,50]       | [0,28; 1,41]       |
| Relativă la placebo (%)                                       | 31%                 | 36%                 | 29%                 | 26%                | 25%                |
| [Î <sup>95%</sup> ]   | [22%; 41%]          | [23%; 49%]          | [14%; 43%]          | [11%; 41%]         | [9%; 37%]          |
| p-valoare ANOVA   | <0,0001             | <0,0001             | 0,0001              | 0,0007             | 0,0037             |
| Diferența mediană   |                     |                     |                     |                    |                    |
| Absolută  | 1,2                 | 1,51                | 1,19                | 1,00               | 0,97               |
| Relativă la placebo (%)                                       | 32%                 | 44%                 | 37%                 | 31%                | 31%                |
| <b>Scorul medicației pentru rinoconjunctivită<sup>C</sup></b> |                     |                     |                     |                    |                    |
| Grazax: medie (mediană)                                       | 1,65 (1,0)          | 1,74 (0,46)         | 1,82 (0,82)         | 2,32 (1,23)        | 2,42 (1,62)        |
| Placebo: medie (mediană)                                      | 2,68 (2,2)          | 3,19 (1,71)         | 3,04 (2,07)         | 3,25 (2,58)        | 3,04 (2,06)        |
| Diferența medie   |                     |                     |                     |                    |                    |
| Absolută  | 1,03                | 1,45                | 1,22                | 0,93               | 0,62               |
| [Î <sup>95%</sup> ]   | [0,63; 1,44]        | [0,75; 2,16]        | [0,52; 1,92]        | [0,14; 1,72]       | [-0,15; 1,38]      |
| Relativă la placebo (%)                                       | 39%                 | 46%                 | 40%                 | 29%                | 20%                |
| [Î <sup>95%</sup> ]   | [24%; 54%]          | [24%; 68%]          | [17%; 63%]          | [4%; 53%]          | [-8%; 40%]         |
| p-valoare ANOVA   | <0,0001             | <0,0001             | 0,0007              | 0,0215             | 0,1136             |

|                         |     |      |      |      |      |
|-------------------------|-----|------|------|------|------|
| Diferența mediană       |     |      |      |      |      |
| Absolută                | 1,2 | 1,25 | 1,25 | 1,35 | 0,44 |
| Relativă la placebo (%) | 55% | 73%  | 60%  | 52%  | 21%  |

<sup>A</sup> Studiul a fost inițial planificat ca un studiu de 1 an. 546 din cei 634 de subiecți inițiali au finalizat studiul în primul an. Studiul a fost prelungit cu încă 2 ani de tratament și 2 ani de urmărire. La includerea în extensie, 351 subiecți au ales să se înroleze (74 nu au fost înrolați din cauza închiderii centrelor), iar aceștia erau un subgrup reprezentativ al celor 634 subiecți inițiali. Numărul de subiecți din analize sunt toți subiecții care furnizează date în jurnal în timpul anotimpurilor polenului de graminee.

<sup>B</sup> Scorul simptomelor: scorul mediu zilnic al simptomelor rinoconjunctivitei pentru fiecare subiect pentru sezonul polenului de graminee. Simptomele rinoconjunctivitei includ secreție nazală, nas înfundat, strănut, prurit nazal, senzație de corp străin/ochi roșii/prurit ocular și lăcrimare. Intervalul scorului simptomelor rinoconjunctivitei a fost 0-18, valoarea superioară indică simptome foarte severe prelungite în toate categoriile menționate. În proces, 95% din toate înregistrările au fost de 9 sau mai puțin.

<sup>C</sup> Scorul medicației: scorul mediu zilnic al medicației pentru rinoconjunctivită pentru fiecare subiect pentru sezonul polenului de graminee. Medicamentele care puteau fi folosite au fost loratadină (6 puncte per comprimat), olopatadină picături oftalmice (1,5 punct per picătură) (numai 2-5 ani), budesonidă spray nazal (1 punct per puf) și prednison 5 mg (1,6 punct per comprimat). Intervalul scorului medicației rinoconjunctivitei a fost de 0 - 36, valoarea superioară indică necesitatea prelungită a dozelor mari din toate substanțele menționate. În studiu, 95% din toate înregistrările au fost de 11 sau mai puțin.

**Tabel 3. Criterii secundare de eficacitate între 1-5 ani la adulți**

|   | Grazax<br>Medie<br>(Mediană<br>) | Placebo<br>Medie<br>(Mediană<br>) | Diferența<br>absolută<br>Medie<br>[Î <sub>95%</sub> ] | Diferența<br>relativă*<br>[Î <sub>95%</sub> ] | p-valoare<br>ANOVA |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|---|---|--------------------|
| <b>Tratament Anul 1</b>   |                                  |                                   |   |   |                    |
| Număr subiecți <sup>A</sup>   | 282                              | 286                               |   |   |                    |
| Scorul calității vieții <sup>B</sup>                                  | 1,03<br>(0,9)                    | 1,40<br>(1,4)                     | 0,37<br>[0,23; 0,50]                                  | 26%<br>[16%; 36%]                             | <0,0001            |
| Evaluare globală <sup>C</sup>   | 82%                              | 55%                               | 27%<br>[20%; 34%]                                     | 49%<br>[36%; 63%]                             | <0,0001            |
| Zile bune <sup>D</sup>  | 45%<br>(40%)                     | 33%<br>(22%)                      | 12%<br>[8%; 17%]                                      | 38%<br>[23%; 53%]                             | <0,0001            |
| Procentul de pacienți<br>cu mai mult de 50%<br>zile bune <sup>D</sup> | 40%                              | 24%                               | 16%<br>[8%; 24%]                                      | 66%<br>[34%; 98%]                             | <0,0001            |
| <b>Tratament Anul 2</b>   |                                  |                                   |   |   |                    |
| Număr subiecți <sup>A</sup>   | 172                              | 144                               |   |   |                    |
| Scorul calității vieții <sup>B</sup>                                  | 0,85<br>(0,63)                   | 1,26<br>(1,05)                    | 0,41<br>[0,23; 0,59]                                  | 33%<br>[18%; 49%]                             | <0,0001            |
| Zile bune <sup>D</sup>  | 49,6%<br>(47,5%)                 | 33,4%<br>(26,5%)                  | 16,2%<br>[9,4% -22,9%]                                | 48%<br>[28%; 69%]                             | <0,0001            |
| Procentul de pacienți<br>cu mai mult de 50%<br>zile bune <sup>D</sup> | 47,1%                            | 28,5%                             | 18,6%<br>[7,5; 29,7]                                  | 65%<br>[26%; 104%]                            | 0,0008             |
| Zile fără simptome și<br>medicamente <sup>F</sup>                     | 45,8%<br>(42,6%)                 | 31,7%<br>(24,1%)                  | 14,2%<br>[6,0%; 20,5%]                                | 45%<br>[19%; 65%]                             | <0,0001            |
| <b>Tratament Anul 3</b>   |                                  |                                   |   |   |                    |
| Număr subiecți <sup>A</sup>   | 160                              | 127                               |   |   |                    |
| Scorul calității vieții <sup>B</sup>                                  | 0,78<br>(0,60)                   | 1,01<br>(0,92)                    | 0,23<br>[0,07;0,40]                                   | 23%<br>[7%; 40%]                              | 0,0058             |
| Zile bune <sup>D</sup>  | 43,0%<br>(41,0%)                 | 30,4%<br>(22,0%)                  | 12,6%<br>[5,6%; 19,7 %]                               | 41%<br>[18%; 65%]                             | 0,0004             |

|  |                  |                  |  |                     |                     |
|--|------------------|------------------|--|---------------------|---------------------|
| Procentul de pacienți cu mai mult de 50% zile bune <sup>D</sup>  | 43%              | 24%              | 19%<br>(odds ratio <sup>□</sup><br>2.4 [1,4; 4,0])   | 79%                 | 0,0011 <sup>#</sup> |
| Zile fără simptome și medicamente <sup>F</sup>   | 34,1%<br>(26,6%) | 24,1%<br>(14,8%) | 10,0%<br>[3,3%;16,7%]                                | 41,7%<br>[14%; 69%] | 0,0035              |
| <b>Urmărire, Anul 4</b>  |                  |                  |  |                     |                     |
| Număr subiecți <sup>A</sup>  | 142              | 115              |  |                     |                     |
| Scorul calității vieții <sup>B</sup>   | 0,82<br>(0,64)   | 1,07<br>(0,97)   | 0,25<br>[0,08;0,41]                                  | 23%<br>[7%; 38%]    | 0,0041              |
| Zile bune <sup>D</sup>   | 50,0%<br>(51,9%) | 38,1%<br>(31,6%) | 11,9%<br>[4,4%;19,4%]                                | 31%<br>[12%; 50%]   | 0,0020              |
| Procentul de pacienți cu mai mult de 50% zile bune <sup>D</sup>  | 53,1%            | 34,0%            | 19,1%<br>(odds ratio <sup>□</sup><br>2,2 [1,3; 3,7]) | 56%                 | 0,0031 <sup>#</sup> |
| Zile fără simptome și medicamente <sup>F</sup>   | 35,2%<br>(25,7%) | 27,6%<br>(17,2%) | 7,6%<br>[0,41%; 14,8%]                               | 27%<br>[1%; 54%]    | 0,0384              |
| <b>Urmărire, Anul 5</b>  |                  |                  |  |                     |                     |
| Număr subiecți <sup>A</sup>  | 137              | 104              |  |                     |                     |
| Scorul calității vieții <sup>B</sup>   | 0,69<br>(0,56)   | 0,85<br>(0,85)   | 0,16<br>[-0,01; 0,33]                                | 19%<br>[-2%; 38%]   | 0,0587              |
| Zile bune <sup>D</sup>   | 49,7%<br>(51,1%) | 40,0%<br>(32,9%) | 9,74%<br>[1,5%; 17,9%]                               | 24%<br>[3%; 52%]    | 0,0203              |
| Procentul de pacienți cu mai mult de 50% zile bune <sup>D</sup>  | 49,5%            | 35,0%            | 14,5%<br>(odds ratio <sup>□</sup><br>1,8 [1,1; 3,1]) | 41%                 | 0,0280 <sup>#</sup> |
| Zile fără simptome și medicamente <sup>F</sup>   | 33,5%<br>(25,9%) | 28,0%<br>(18,2%) | 5,5%<br>[-2,4%; 13,4%]                               | 20%<br>[-8%; 57%]   | 0,1737              |
| * Diferența relativă =  Diferența absolută /Placebo; □ odds ratio pentru a deține un control excelent; # p-valoare pentru odds ratio.  |                  |                  |  |                     |                     |
| <sup>A</sup> Studiul a fost inițial planificat ca un studiu de 1 an; 546 din cele 634 de subiecți inițiali au finalizat studiul în primul an. Studiul a fost prelungit cu încă 2 ani de tratament și 2 ani de urmărire. La includerea în extensie, 351 de subiecți au ales să se înroleze (74 nu au fost înrolați din cauza închiderii centrelor), iar aceștia erau un subgrup reprezentativ al celor 634 subiecți inițiali. Numărul de subiecți este dat de subiecții care furnizează date în jurnal în timpul anotimpurilor polenului de graminee.   |                  |                  |  |                     |                     |
| <sup>B</sup> Calitatea vieții a fost evaluată prin chestionarul privind Rinoconjunctivita și calitatea vieții, incluzând 28 de aspecte privind limitarea activității, probleme de somn, simptome nazale, simptome oculare, simptome non-nazale/oculare, probleme practice și funcția emoțională. Un scor mai mare reflectă o calitate mai slabă a vieții. Intervalul de scor al chestionarului privind Rinoconjunctivita și calitatea vieții a fost de 0 - 6, valoarea superioară indicând un impact foarte sever prelungit asupra tuturor aspectelor. În proces, 95% din toate înregistrările au fost de 4 sau mai puțin. |                  |                  |  |                     |                     |
| <sup>C</sup> Evaluare globală: procentul subiecților care au observat o îmbunătățire a simptomelor rinoconjunctivitei în sezonul de tratament comparativ cu amintirile lor din anotimpurile anterioare.  |                  |                  |  |                     |                     |
| <sup>D</sup> Zile bune: procentul de zile în care subiecții nu au folosit niciun medicament de urgență și au avut un scor simptomatic nu mai mare de 2.  |                  |                  |  |                     |                     |
| <sup>E</sup> Pentru anul 3 și cei 2 ani de urmărire, analizați cu ajutorul odds ratio pentru a avea mai mult de 50% zile bune în timpul sezonului de polen de graminee corespunzător.  |                  |                  |  |                     |                     |
| <sup>F</sup> Zile fără simptome și medicamente: procentul de zile în care subiecții nu au folosit niciun medicament de urgență și nu au avut simptome.   |                  |                  |  |                     |                     |

S-a demonstrat un efect semnificativ statistic pentru fiecare dintre simptomele rinoconjunctivitei analizate (secreție nazală, nas înfundat, strănut, prurit nazal, senzație de corp străin/ochi roșii/prurit ocular și lăcrimare).

Într-un studiu cu pre-tratament mai scurt, s-au constatat mai puține reduceri ale scorurilor simptomelor și medicamentelor; tratamentul cu Grazax cu aproximativ 2 luni înainte și în timpul sezonului de polen de graminee a dus la o reducere a scorului simptomelor de 16% ( $p = 0,071$ ) și o reducere a scorului medicamentelor de 28% ( $p = 0,047$ ) (set de analize complete).

#### Copii și adolescenți

Eficacitatea pe termen scurt a Grazax asupra rinoconjunctivitei a fost investigată într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GT-12), care a inclus 238 de copii și adolescenți (5-16 ani) cu rinoconjunctivă indusă de polen de graminee cu/fără astm bronșic. Pacienții au utilizat tratamentul înaintea de începerea sezonului de polen de graminee și au continuat terapia pe tot parcursul sezonului (tabelul 4).

Eficacitatea pe termen lung a Grazax a fost investigată într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multinațional (GT-21), care a inclus 812 copii (5-12 ani) cu antecedente relevante clinic de rinoconjunctivă alergică la polenul de graminee și fără antecedente medicale de astm bronșic.

Tratamentul zilnic cu Grazax timp de 3 ani a dus la un efect susținut post-tratament asupra simptomelor rinoconjunctivitei. Efectul asupra simptomelor rinoconjunctivitei a fost evident atunci când a fost evaluat pe parcursul întregii perioade de studiu de 5 ani, în perioada de urmărire de 2 ani după finalizarea tratamentului și la sfârșitul studiului. Datele privind eficacitatea clinică sunt prezentate în tabelul 4.

**Tabel 4. Eficacitatea clinică a Grazax în rinoconjunctivă la copii**

|   | Graza<br>x | Placebo | Diferența<br>absolută<br>[Î 95%] | Diferența<br>relativă* (%)<br>[Î 95%] | p-valoare |
|---|------------|---------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| <b>GT-12</b>  |            |         |                                  |                                       |           |
| Număr subiecți incluși în analiză   | 117        | 121     |                                  |                                       |           |
| <b>Criterii principale</b>  |            |         |                                  |                                       |           |
| Scorul simptomelor rinoconjunctivitei <sup>A</sup>  | 2,18       | 2,80    | 0,62<br>[0,10; 1,15]             | 22%<br>[4%; 38%]                      | 0,0215    |
| Scorul medicației pentru rinoconjunctivă <sup>B</sup>   | 0,78       | 1,19    | 0,41                             | 34%                                   | 0,0156    |
| <b>Criterii secundare cheie</b>   |            |         |                                  |                                       |           |
| Scorul simptomelor rinoconjunctivitei <sup>A</sup> , vârful sezonului polenului de graminee                       | 2,84       | 3,91    | 1,07<br>[0,32; 1,81]             | 27%<br>[9%; 43%]                      | 0,0059    |
| Scorul medicației rinoconjunctivitei <sup>B</sup> , vârful sezonului polenului de graminee                        | 0,87       | 2,40    | 1,53                             | 64%                                   | 0,0013    |
| Zile bune <sup>C</sup>  | 52%        | 42%     | 9%<br>[ 1%; 17%]                 | 22%<br>[3%; 45%]                      | 0,0225    |
| <b>GT-21</b>  |            |         |                                  |                                       |           |
| Numărul de subiecți incluși în setul complet de analiză   | 398        | 414     |                                  |                                       |           |
| <b>Criteriu secundar: Simptome anuale de rinoconjunctivă<sup>D</sup> în timpul sezonului de polen de graminee</b> |            |         |                                  |                                       |           |
| Tratament anul 1  | 19,4       | 25,5    | 6,1<br>[2,7; 9,4]                | 24%                                   | <0,001    |
| Tratament anul 2  | 20,3       | 28,8    | 8,4                              | 29%                                   | <0,001    |

|   |      |      |                     |     |        |
|---|------|------|---------------------|-----|--------|
|   |      |      | [5,0; 11,9]         |     |        |
| Tratament anul 3  | 21,9 | 31,1 | 9,23<br>[5,7; 12,8] | 30% | <0,001 |
| Urmărire, anul 4  | 23,5 | 30,3 | 6,7<br>[3,1; 10,3]  | 22% | <0,001 |
| Urmărire, anul 5  | 19,6 | 25,5 | 5,8<br>[2,2; 9,4]   | 23% | 0,002  |
| <b><i>Criteriu secundar: Simptome zilnice de rinoconjunctivă<sup>E</sup> în sezonul polenului de graminee</i></b> |      |      |                     |     |        |
| Urmărire, anul 5  | 15,2 | 19,5 | 4,4<br>[1,35; 7,40] | 22% | 0,005  |

***Criteriu secundar: Scorul zilnic al medicamentelor pentru rinoconjunctivă<sup>F</sup> în sezonul polenului de graminee***

O  
b  
i  
e  
c  
t  
i  
v  
s  
e  
c  
u  
n  
d  
a  
r:  
S  
c  
o  
r  
u  
l  
z  
i  
l  
n  
i  
c  
d  
e  
m  
e  
d  
i  
c  
a  
m  
e  
n  
t  
e  
p  
e  
n  
t  
r  
u

|                  |     |     |                   |     |        |
|------------------|-----|-----|-------------------|-----|--------|
| Urmărire, anul 5 | 4,9 | 6,7 | 1,8<br>[0,9; 2,7] | 27% | <0,001 |
|------------------|-----|-----|-------------------|-----|--------|

\* Diferența relativă = |Diferența absolută|/Placebo.

<sup>A</sup> Scorul simptomelor: Scorul mediu zilnic al simptomelor de rinoconjunctivă pentru fiecare subiect în sezonul polenului de graminee. Simptomele de rinoconjunctivă includ secreție nazală, nas înfundat, strănut, prurit nazal, senzație de corp străin/ochi roșii/prurit ocular și lăcrimare. Analiza parametrică (date transformate cu rădăcină pătrată), diferența relativă a căilor transformate înapoi, ajustate.

<sup>B</sup> Scorul medicației: scor mediu zilnic al medicației pentru rinoconjunctivă pentru fiecare subiect în sezonul polenului de graminee. Medicamentele utilizate au fost loratadină comprimate, levocabastină picături oftalmice, budesonidă spray nazal, prednisolon comprimate. Analiză non-parametrică, diferența relativă a medianelor.

<sup>C</sup> Zile bune: procentul de zile în care subiecții nu au folosit niciun medicament de urgență și au avut un scor simptomatic nu mai mare de 2. Analiza parametrică (date netransformate), diferența relativă a mediilor ajustate.

<sup>D</sup> Simptome măsurate după scorul VAS anual: scorul vizual la scară analogică care descrie „cum a fost febra fânului subiectului în ultima săptămână”, pe o scară de 100 mm de la lipsa simptomelor la simptome severe, evaluată o singură dată. Analiza parametrică, diferența relativă a mediilor ajustate.

<sup>E</sup> Simptome măsurate prin scorul VAS zilnic: scorul mediu zilnic la scară analogică vizuală a „cum a fost febra fânului subiectului astăzi?”, Pe o scară de 100 mm de la lipsa simptomelor la simptome severe, pe parcursul unei perioade de 14 zile. Analiza parametrică (date transformate cu rădăcină pătrată), diferența relativă a căilor transformate înapoi, ajustate.

<sup>F</sup> Scorul medicației: scorul mediu zilnic al medicației pentru rinoconjunctivită pe o perioadă de 14 zile. Analiza parametrică (date transformate cu rădăcină pătrată), diferența relativă a căilor transformate înapoi, ajustate.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Principalele componente ale alergenilor din Grazax sunt polipeptide și proteine, care se așteaptă să fie descompuse în aminoacizi și polipeptide mici în lumenul tractului gastro-intestinal și în țesuturi. Se așteaptă ca alergenii din compoziția Grazax să nu fie absorbiți în sistemul vascular într-o măsură semnificativă. Ca urmare, nu au fost efectuate studii farmacocinetice la animale sau studii clinice care să investigheze profilul farmacocinetic și metabolizarea Grazax.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale privind toxicitatea generală efectuate la șoareci nu au evidențiat niciun risc special pentru om. În studiile toxicologice efectuate la câini, administrarea zilnică timp de 52 de săptămâni a fost asociată cu vasculită/perivasculită la masculi, dar nu și la femele. Nu este de așteptat să existe riscul apariției vasculitei/perivasculitei la om. Într-un studiu combinat asupra fertilității și dezvoltării embriofetale efectuat la șoareci, performanța împerecherii și fertilitatea nu au fost afectate și nu au existat efecte adverse fetale. Într-un studiu de dezvoltare pre/postnatal, dezvoltarea șoarecilor a fost normală.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Gelatină (sursă din pește)

Manitol

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare..

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere tip card din aluminiu, cu folie de aluminiu detașabilă. Fiecare blister conține 10 liofilizate sublinguale.

Mărimi de ambalaj: 30 (3x10) liofilizate sublinguale, 90 (9x10) liofilizate sublinguale și 100 (10x10) liofilizate sublinguale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16602/2026/01-03

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/ REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Octombrie 2021  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2026

### **10. DATA REVIZUII TEXTULUI**

Mai 2026