

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Grazax 75.000 SQ-T liofilizzato sublinguale.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Estratto di allergeni standardizzati di polline di una pianta appartenente alla famiglia delle Graminacee, (*Phleum pratense*) 75.000 SQ-T\* per liofilizzato sublinguale.

\*(Standardised Quality Units-Tablet)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Liofilizzato sublinguale.

Liofilizzato sublinguale bianco o quasi bianco, di forma circolare, con un'immagine impressa su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento modificante il decorso della malattia delle riniti e delle congiuntiviti causate da polline di graminacee in adulti e in bambini (5 anni o più) con sintomatologia clinicamente rilevante e risultati positivi al test cutaneo (skin prick test) e/o al test delle IgE specifiche per il polline di graminacee.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata per gli adulti e i bambini (età pari o superiore a 5 anni) è un liofilizzato sublinguale (75.000 SQ-T) al giorno.

Il trattamento con Grazax deve essere iniziato esclusivamente da un medico con esperienza nel trattamento delle malattie allergiche e in grado di saper trattare le reazioni allergiche.

#### Popolazione anziana

Non sono disponibili dati clinici sull'immunoterapia con Grazax nei soggetti anziani (età pari o superiore a 65 anni).

#### Popolazione pediatrica

Nel caso di trattamento nei bambini, il medico deve avere esperienza nel trattamento delle malattie allergiche in età pediatrica.

Non sono disponibili dati clinici sull'immunoterapia con Grazax nei bambini (età inferiore a 5 anni).

#### Modo di somministrazione

Al fine di rendere possibile lo scambio di informazioni tra paziente e medico sui possibili effetti indesiderati e sui possibili provvedimenti da adottare, si raccomanda di assumere il primo liofilizzato sublinguale sotto il controllo del medico (per 20-30 minuti).

L'effetto clinico sulla rinite e congiuntivite allergica da polline di graminacee durante la stagione pollinica si ottiene se il trattamento viene iniziato almeno 4 mesi prima del previsto inizio della stagione pollinica e continuato durante la stagione. Se il trattamento viene iniziato 2-3 mesi prima della stagione pollinica si può comunque ottenere una certa efficacia. Se non si osservano miglioramenti rilevanti dei sintomi durante la prima

stagione pollinica, non c'è alcuna indicazione alla continuazione della terapia. Per una efficacia a lungo termine e l'effetto modificante della patologia, si raccomanda di continuare il trattamento quotidiano per 3 anni consecutivi.

Grazax è un liofilizzato sublinguale. Il liofilizzato sublinguale deve essere tolto dal blister con le dita asciutte e posto sotto la lingua, dove si scioglierà.

La deglutizione deve essere evitata per circa 1 minuto. Non si deve mangiare o bere per i successivi 5 minuti.

Il liofilizzato sublinguale deve essere assunto immediatamente dopo averlo tolto dal blister.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti (per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1).

Patologie tumorali o sistemiche che alterino il sistema immunitario ad esempio malattie autoimmuni, malattie da immuno-complessi o da immuno-deficienza.

Condizioni infiammatorie del cavo orale con gravi sintomi come, ad esempio, il lichen planus orale con ulcerazioni o una grave micosi orale.

I pazienti con asma grave o non controllato (in adulti:  $FEV_1 < 70\%$  del valore predittivo dopo adeguato trattamento farmacologico; in bambini:  $FEV_1 < 80\%$  del valore predittivo dopo adeguato trattamento farmacologico) non devono essere trattati con Grazax.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Gravi reazioni allergiche sistemiche

Nell'esperienza successiva alla commercializzazione sono stati riportati casi di reazioni anafilattiche gravi e per questo la supervisione del medico quando si inizia il trattamento è una precauzione importante. In alcuni casi si è verificata una reazione anafilattica seria a dosi successive a quella iniziale.

L'insorgenza di sintomi sistemici può includere: arrossamento, intenso prurito al palmo delle mani od alla pianta dei piedi ed in altre parti del corpo (come irritazione da ortica). Si può anche verificare senso di calore, malessere generale e agitazione/ansia. In caso di reazioni sistemiche gravi, angioedema, difficoltà nella deglutizione, difficoltà nella respirazione, modificazioni del tono della voce, ipotensione o sensazione di gonfiore nella gola, è necessario contattare immediatamente un medico. In questi casi il trattamento deve essere interrotto definitivamente o fino a quando indicato dal medico. Se i pazienti con asma concomitante presentano sintomi e segni che indicano un peggioramento dell'asma, il trattamento deve essere interrotto e si deve immediatamente consultare un medico per valutare l'opportunità di continuare la terapia.

Il rischio di manifestare una reazione grave con Grazax può essere aumentato in pazienti che hanno avuto una precedente reazione sistemica con immunoterapia sottocutanea per le graminacee. L'inizio del trattamento con Grazax deve essere considerato con attenzione e devono essere disponibili misure per trattare le reazioni.

Le reazioni anafilattiche serie devono essere trattate con adrenalina. Nel raro caso di una grave reazione allergica sistemica, valutare se il paziente è in grado di tollerare l'adrenalina (ad es. trattamento con antidepressivi triciclici, IMAO, COMTI e/o beta-bloccanti).

I pazienti con malattie cardiache possono essere a rischio aumentato nel caso di gravi reazioni allergiche sistemiche.

L'esperienza clinica sul trattamento con Grazax in pazienti con cardiopatia è limitata.

#### Reazioni allergiche locali

Durante il trattamento con Grazax il paziente è esposto all'allergene che causa i sintomi allergici. Quindi, durante il periodo di trattamento, sono da attendersi principalmente reazioni allergiche locali di gravità da lieve a moderata. Se il paziente manifesta significative reazioni avverse locali connesse al trattamento, deve essere presa in considerazione una terapia anti-allergica (per esempio antistaminici).

#### Condizioni del cavo orale

In caso di chirurgia orale, incluse estrazioni dentarie e perdita dei denti decidui nei bambini, il trattamento con Grazax deve essere interrotto per 7 giorni allo scopo di permettere la guarigione delle ferite del cavo orale.

#### Asma

L'asma è un noto fattore di rischio per gravi reazioni allergiche sistemiche.

Grazax non è stato studiato in pazienti con asma grave e non controllato.

I pazienti con asma devono essere informati della necessità di consultare immediatamente un medico se l'asma peggiora improvvisamente.

Nei pazienti con asma e con infezione acuta del tratto respiratorio, l'inizio del trattamento con Grazax deve essere posticipato fino alla risoluzione dell'infezione.

#### Esofagite eosinofila

Sono stati riportati casi isolati di esofagite eosinofila associati al trattamento con Grazax nell'esperienza successiva alla commercializzazione. L'interruzione del trattamento con Grazax deve essere presa in considerazione in pazienti che presentano sintomi gastro-esofagei gravi o persistenti come disfagia o dispepsia.

#### Vaccinazioni in corso di trattamento

Manca un'esperienza clinica circa il trattamento con Grazax contemporaneamente alla somministrazione di vaccinazioni. La vaccinazione può essere eseguita senza interrompere il trattamento con Grazax dopo una valutazione medica delle condizioni generali del paziente.

#### Allergia alimentare

Grazax contiene gelatina di pesce. I dati disponibili non indicano un aumento del rischio di reazioni allergiche nei soggetti con grave allergia al pesce. Tuttavia, è suggerita una particolare attenzione quando si inizia un trattamento con Grazax in questi pazienti.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi sulle interazioni farmacologiche nell'uomo.

La terapia concomitante con agenti sintomatici anti-allergici (es.. antistaminici, corticosteroidi e/o stabilizzatori dei mastociti) può aumentare il livello di tolleranza del paziente all'immunoterapia.

I dati disponibili sui possibili rischi di una concomitante immunoterapia con altri allergeni durante il trattamento con Grazax sono limitati.

### **4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati sull'esperienza clinica sull'uso di Grazax nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non hanno evidenziato l'aumento di rischio per il feto. Il trattamento con Grazax non deve essere iniziato durante la gravidanza. Se la gravidanza inizia durante il trattamento, la terapia può continuare dopo valutazione delle condizioni generali della paziente (compresa una valutazione della funzionalità polmonare) e delle reazioni alla precedente somministrazione di Grazax. In pazienti con asma pre-esistente è raccomandata una stretta sorveglianza durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di Grazax durante l'allattamento al seno. Non sono previsti effetti sui neonati allattati al seno.

## Fertilità

Non ci sono dati clinici riguardo alla fertilità con l'uso di Grazax. Nei topi in trattamento con Grazax non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Il trattamento con Grazax non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

I soggetti che assumono Grazax devono aspettarsi principalmente reazioni allergiche locali da lievi a moderate che si verificano nelle prime fasi della terapia e che tendono a diminuire spontaneamente entro 1 - 7 giorni. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono prurito orale, irritazione della gola ed edema alla bocca. Per la maggior parte degli eventi, ci si deve attendere che la reazione inizi entro 5 minuti dall'assunzione di Grazax in qualunque giorno in cui si è manifestata e diminuiscano dopo minuti o ore. Possono verificarsi reazioni allergiche locali o sistemiche più gravi (vedere paragrafo 4.4).

### Elenco tabulare delle reazioni avverse

La tabella 1, che mostra le reazioni avverse, si basa su dati provenienti dagli studi clinici controllati verso placebo che hanno valutato l'efficacia di Grazax nei pazienti adulti e pediatrici con rinocongiuntivite stagionale indotta da polline di graminacee, inclusi anche pazienti con concomitante asma da lieve a moderato indotto da polline di graminacee e da segnalazioni spontanee.

In accordo alla classificazione MedDRA, gli effetti indesiderati sono suddivisi in ordine di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 1. Reazioni Avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa del medicinale</b>
Disturbi del sistema immunitario	<b>Non comune</b>	Reazione anafilattica, reazione allergica sistemica
Patologie del sistema nervoso	<b>Non comune</b>	Disgeusia, parestesia
Patologie dell'occhio	<b>Comune</b>	Prurito agli occhi, congiuntivite, gonfiore agli occhi
	<b>Non comune</b>	Iperemia oculare, irritazione agli occhi, aumentata lacrimazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<b>Molto comune</b>	Prurito all'orecchio
	<b>Non comune</b>	Fastidio all'orecchio, otalgia
	<b>Raro</b>	Gonfiore all'orecchio
Patologie cardiache	<b>Non comune</b>	Palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<b>Molto comune</b>	Irritazione della gola
	<b>Comune</b>	Starnuti, tosse, gola secca, dispnea, dolore orofaringeo, edema faringeo, rinorrea, sensazione di costrizione alla gola, prurito nasale
	<b>Non comune</b>	Ipoestesia della faringe, ipertrofia delle tonsille, edema della laringe, disфонia, eritema della faringe
	<b>Rare</b>	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	<b>Molto comune</b>	Prurito del cavo orale, edema della bocca

	<b>Comune</b>	Tumefazione delle labbra, fastidio orale, parestesia orale, stomatite, disfagia, dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea, vomito, eritema della mucosa orale, ulcere della bocca, dolore del cavo orale, prurito delle labbra.
	<b>Non comune</b>	Bocca secca, formazione di vescicole sulle labbra, cheilite, odinofagia, ingrossamento delle ghiandole salivari, ipersecrezione salivare, disturbi della lingua, glossite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, dolori addominali, ulcerazione delle labbra, vescicole della mucosa orale
	<b>Rare</b>	Esofagite eosinofila
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<b>Comune</b>	Prurito, orticaria, eruzione cutanea
	<b>Non comune</b>	Angioedema, eritema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<b>Comune</b>	Affaticamento, malessere toracico
	<b>Non comune</b>	Sensazione di corpo estraneo

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Se durante il trattamento il paziente presenta una reazione avversa rilevante, è opportuno valutare la somministrazione di farmaci anti-allergici.

Nell'esperienza post commercializzazione sono stati riportati casi di reazioni anafilattiche serie, incluso lo shock anafilattico. La supervisione del medico quando si inizia il trattamento è pertanto una precauzione importante. In alcuni casi la reazione anafilattica seria è avvenuta a dosi successive a quella iniziale. Vedere i paragrafi 4.2 e 4.4.

In caso di reazioni sistemiche gravi, angioedema, difficoltà nella deglutizione, difficoltà nella respirazione, modificazioni del tono della voce, ipotensione o sensazione di gonfiore nella gola, contattare immediatamente un medico. In questi casi il trattamento deve essere interrotto definitivamente o fino a quando indicato dal medico.

#### Popolazione pediatrica

In generale, il profilo degli eventi avversi nei pazienti pediatrici trattati con Grazax è risultato simile a quello osservato negli adulti. La maggior parte degli eventi è stata osservata con una categoria di frequenza simile per i pazienti pediatrici rispetto agli adulti. Nella popolazione pediatrica, l'irritazione oculare, il dolore all'orecchio, il gonfiore all'orecchio, l'eritema faringeo e le vescicole della mucosa orale si presentano con una frequenza maggiore rispetto a quella riportata nella tabella 1: l'irritazione oculare, il dolore all'orecchio, l'eritema della faringe e le vescicole della mucosa orale erano comuni e il gonfiore all'orecchio era non comune. Gli eventi erano principalmente di gravità da lieve a moderata.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi di fase I i pazienti adulti allergici al polline di graminacee sono stati esposti a dosi fino a 1.000.000 SQ-T. Non sono disponibili, riguardo ai bambini, dati sulle esposizioni a dosi superiori a quella raccomandata giornaliera di 75.000 SQ-T.

Con l'assunzione di dosi più elevate rispetto alla dose giornaliera raccomandata, può aumentare il rischio di eventi avversi, incluso il rischio di reazioni allergiche sistemiche o reazioni allergiche locali gravi. In caso di reazioni avverse gravi come l'angioedema, difficoltà nella deglutizione, difficoltà nella respirazione, modificazioni del tono della voce o sensazione di gonfiore nella gola è necessaria un'immediata valutazione medica. Queste reazioni richiedono un trattamento con adeguati farmaci sintomatici.

In questi casi il trattamento deve essere interrotto definitivamente o fino a quando diversamente indicato dal medico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estratti di allergeni, polline di Graminacee

Codice ATC: V01AA02.

#### Meccanismo di azione

Grazax è un'immunoterapia allergica. L'immunoterapia allergica con prodotti costituiti da allergeni consta di ripetute somministrazioni di allergeni in individui allergici allo scopo di modificare la risposta immunologica nei confronti dell'allergene, fornendo un sollievo prolungato dai sintomi, una ridotta necessità di assunzione di farmaci e un miglioramento della qualità della vita durante la successiva esposizione naturale all'allergene.

Grazax è un trattamento modificante il decorso della malattia relativo alla rinite e congiuntivite allergica da polline di graminacee, per pazienti con sintomi clinicamente rilevanti. La modificazione del decorso della malattia in adulti e bambini è dimostrata da un sostenuto effetto post-trattamento sulla rinocongiuntivite, osservato 2 anni dopo la fine di un trattamento di 3 anni con Grazax.

Il sistema immunitario è il bersaglio dell'effetto farmacodinamico. Lo scopo è indurre una risposta immunitaria contro l'allergene con il quale il paziente è in trattamento. Il meccanismo di azione completo e preciso riguardante l'effetto clinico di una specifica immunoterapia non è completamente noto e documentato. Il trattamento con Grazax ha dimostrato di indurre una risposta anticorpale sistemica competitiva contro gli allergeni delle graminacee e di indurre inoltre un aumento delle IgG<sub>4</sub> specifiche per oltre i 3 anni di trattamento. 2 anni dopo la fine del trattamento con Grazax l'aumento delle IgG<sub>4</sub> specifiche era ancora presente. Non è ancora stato stabilito il significato clinico di questi aspetti.

#### Efficacia clinica e sicurezza negli adulti

L'efficacia di Grazax, assunto una volta al giorno, sulla rinocongiuntivite è stato indagato in uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (GT-08), che ha incluso 634 pazienti adulti con rinocongiuntivite indotta da polline di graminacee. Il 72% dei pazienti presentava una positività ai prick test cutanei ad uno o più allergeni oltre alle graminacee. L'efficacia è stata misurata sulla media giornaliera del punteggio dei sintomi rinocongiuntivali e dell'uso dei farmaci sintomatici, durante una stagione pollinica.

Il trattamento veniva iniziato almeno 16 settimane prima del previsto inizio della prima stagione pollinica ed era continuato per tutto l'anno.

Il trattamento quotidiano con Grazax nei pazienti adulti per un periodo di 3 anni ha portato ad una modificazione del decorso della malattia, come dimostrato da un effetto che si è mantenuto dopo la fine del trattamento (effetto dimostrato dopo 1 e 2 anni di follow-up). L'entità dell'effetto variava nel corso delle 5 stagioni con un picco nella stagione 2 ed un possibile trend verso una graduale riduzione dalla stagione 3 alla stagione 5 (1 ulteriore stagione di trattamento + 2 stagioni di follow-up prive di trattamento). La variazione nell'effetto del trattamento ha seguito la variazione di esposizione al polline di graminacee.

Ciononostante, al momento non si può stabilire se la riduzione nell'esposizione al polline di graminacee rappresenti l'unica spiegazione per il possibile trend verso una graduale riduzione dell'effetto del trattamento emerso nelle stagioni 3-5.

L'efficacia e la sicurezza di Grazax non è stata stabilita in pazienti con sintomi allergici significativi durante la stagione pollinica delle graminacee causati da altri allergeni distinti da quelli delle graminacee.

Nelle tabelle 2 e 3 sono disponibili i risultati di 3 anni di trattamento giornaliero con Grazax (anni 1-3) e di 2 anni di follow up (anno 4 - 5) negli adulti:

**Tabella 2. Endpoint primari di efficacia negli adulti anni 1-5**

	Trattamento Anno 1	Trattamento Anno 2	Trattamento Anno 3	Follow up Anno 4	Follow up Anno 5
Numero di soggetti nell'analisi <sup>A</sup>					
Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
<b>Punteggio dei sintomi della rinocongiuntivite <sup>B</sup></b>					
Grazax: media (mediana)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo: media (mediana)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Differenza delle medie Assoluta	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]
Rispetto al placebo (%)	31%	36%	29%	26%	25%
[CI 95%]	[22%; 41%]	[23%; 49%]	[14%; 43%]	[11%; 41%]	[9%; 37%]
Valore di p ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Differenza delle mediane Assoluta	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Rispetto al placebo (%)	32%	44%	37%	31%	31%
<b>Punteggio dei farmaci per rinocongiuntivite <sup>C</sup></b>					
Grazax: media (mediana)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo: media (mediana)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Differenza delle medie Assoluta	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]
Rispetto al placebo (%)	39%	46%	40%	29%	20%
[CI 95%]	[24%; 54%]	[24%; 68%]	[17%; 63%]	[4%; 53%]	[-8%; 40%]
Valore di p ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Differenza delle mediane Assoluta	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Rispetto al placebo (%)	55%	73%	60%	52%	21%

<sup>A</sup> Lo studio fu inizialmente pianificato per la durata di un anno. 546 dei 634 soggetti di partenza hanno completato il primo anno. Lo studio è stato poi prolungato di ulteriori 2 anni di trattamento e 2 anni di follow-up. Nel prolungamento dello studio, 351 soggetti hanno deciso di partecipare (74 non hanno partecipato a seguito della chiusura dei centri). Questi 351 soggetti comunque sono risultati essere un sottogruppo rappresentativo dei 634 soggetti iniziali. Il numero dei soggetti considerati nell'analisi sono tutti i soggetti che hanno fornito dati raccolti in un diario durante le stagioni polliniche delle graminacee.

<sup>B</sup> Punteggio dei sintomi: Punteggio medio giornaliero dei sintomi della rinocongiuntivite per ciascun soggetto durante la stagione pollinica delle graminacee. I sintomi della rinocongiuntivite includevano: rinorrea, naso chiuso, starnuti, prurito al naso, senso di presenza corpo estraneo/pizzicore/arrossamento agli occhi e lacrimazione. L'intervallo del punteggio dei sintomi della rinocongiuntivite è stato 0 – 18, il valore più alto indica sintomi prolungati molto gravi in tutte le categorie citate. Nello studio il 95% di tutti i punteggi registrati è stato 9 o meno.

<sup>C</sup> Punteggio uso di farmaci: Punteggio medio giornaliero dell'uso dei farmaci sintomatici per la rinocongiuntivite per ciascun soggetto durante la stagione pollinica delle graminacee. I farmaci che potevano

essere utilizzati sono stati: loratadina (6 punti per compressa), olopatadina gocce oculari (1,5 punti per goccia) (solo anni 2-5), budesonide spray per via nasale (1 punto per ogni erogazione dello spray) e prednisone 5 mg (1,6 punti per ogni compressa). L'intervallo del punteggio dell'uso dei farmaci sintomatici per la rinocongiuntivite è stato 0 – 36, il valore più alto indica un prolungato fabbisogno di alte dosi di tutte le sostanze citate. Nello studio il 95% di tutti i punteggi registrati è stato 11 o meno.

**Tabella 3. Endpoint secondari di efficacia negli adulti anni 1-5**

	<b>Grazax Media (Mediana)</b>	<b>Placebo Media (Mediana)</b>	<b>Differenza Assoluta Media [CI<sub>95%</sub>]</b>	<b>Differenza Relativa* [CI<sub>95%</sub>]</b>	<b>Valore di p ANOVA</b>
<b>Trattamento anno 1</b>					
Numero di soggetti <sup>A</sup>	282	286			
Punteggio Qualità della vita <sup>B</sup>	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26% [16%; 36%]	<0,0001
Valutazione globale <sup>C</sup>	82%	55%	27% [20%; 34%]	49% [36%; 63%]	<0,0001
Giorni di "benessere" <sup>D</sup>	45% (40%)	33% (22%)	12% [8%; 17%]	38% [23%; 53%]	<0,0001
Percentuale di pazienti con più del 50% di giorni di "benessere" <sup>D</sup>	40%	24%	16% [8%; 24%]	66% [34%; 98%]	<0,0001
<b>Trattamento anno 2</b>					
Numero di soggetti <sup>A</sup>	172	144			
Punteggio Qualità della vita <sup>B</sup>	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33% [18%; 49%]	<0,0001
Giorni di "benessere" <sup>D</sup>	49,6% (47,5%)	33,4% (26,5%)	16,2% [9,4%;22,9%]	48% [28%; 69%]	<0,0001
Percentuale di pazienti con più del 50% di giorni di "benessere" <sup>D</sup>	47,1%	28,5%	18,6% [7,5; 29,7]	65% [26%;104%]	0,0008
Giorni senza sintomi e senza farmaci <sup>F</sup>	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0%; 20,5%]	45% [19%; 65%]	<0,0001
<b>Trattamento anno 3</b>					
Numero di soggetti <sup>A</sup>	160	127			
Punteggio Qualità della vita <sup>B</sup>	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07; 0,40]	23% [7%; 40%]	0,0058
Giorni di "benessere" <sup>D</sup>	43,0% (41,0%)	30,4% (22,0%)	12,6% [5,6%; 19,7%]	41% [18%; 65%]	0,0004
Percentuale di pazienti con più del 50% di giorni di "benessere" <sup>DE</sup>	43%	24%	19% (odds ratio <sup>□</sup> 2,4 [1,4; 4,0])	79%	0,0011 <sup>#</sup>
Giorni senza sintomi e senza farmaci <sup>F</sup>	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3%; 16,7%]	41,7% [14%; 69%]	0,0035
<b>Follow up anno 4</b>					
Numero di soggetti <sup>A</sup>	142	115			

	<b>Grazax Media (Mediana)</b>	<b>Placebo Media (Mediana)</b>	<b>Differenza Assoluta Media [CI 95%]</b>	<b>Differenza Relativa* [CI 95%]</b>	<b>Valore di p ANOVA</b>
Punteggio Qualità della vita <sup>B</sup>	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08; 0,41]	23% [7%; 38%]	0,0041
Giorni di "benessere" <sup>D</sup>	50,0% (51,9%)	38,1% (31,6%)	11,9% [4,4%; 19,4%]	31% [12%; 50%]	0,0020
Percentuale di pazienti con più del 50% di giorni di "benessere" <sup>DE</sup>	53,1%	34,0%	19,1% (odds ratio <sup>E</sup> 2,2 [1,3; 3,7])	56%	0,0031 <sup>#</sup>
Giorni senza sintomi e senza farmaci <sup>F</sup>	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41%-14,8%]	27% [1%-54%]	0,0384
<b>Follow up anno 5</b>					
Numero di soggetti <sup>A</sup>	137	104			
Punteggio Qualità della vita <sup>B</sup>	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19% [-2%; 38%]	0,0587
Giorni di "benessere" <sup>D</sup>	49,7% (51,1%)	40,0% (32,9%)	9,74% [1,5%; 17,9%]	24% [3%; 52%]	0,0203
Percentuale di pazienti con più del 50% di giorni di "benessere" <sup>DE</sup>	49,5%	35,0%	14,5% (odds ratio <sup>E</sup> 1,8 [1,1; 3,1])	41%	0,0280 <sup>#</sup>
Giorni senza sintomi e senza farmaci <sup>F</sup>	33,5% (25,9%)	28,0% (18,2%)	5,5% [-2,4%; 13,4%]	20% [-8%; 57%]	0,1737

\* Differenza Relativa = Differenza Assoluta/Placebo; □ odds ratio per avere un eccellente controllo; # p-value per la odds ratio.

<sup>A</sup> Lo studio fu inizialmente pianificato per la durata di un anno. 546 dei 634 soggetti di partenza hanno completato il primo anno. Lo studio è stato poi prolungato di ulteriori 2 anni di trattamento e 2 anni di follow-up. Nel prolungamento dello studio, 351 soggetti hanno deciso di partecipare (74 non hanno partecipato a seguito della chiusura dei centri). Questi 351 soggetti comunque sono risultati essere un sottogruppo rappresentativo dei 634 soggetti iniziali. Il numero dei soggetti considerati sono tutti i soggetti che hanno fornito dati raccolti in un diario durante le stagioni polliniche delle graminacee.

<sup>B</sup> La qualità della vita è stata valutata tramite il Questionario della Qualità della Vita della Rinocongiuntivite che comprendeva 28 voci che riguardavano i seguenti ambiti: limitazione di attività, problemi del sonno, sintomi al naso, sintomi agli occhi, sintomi né al naso né agli occhi, problemi pratici e funzione emotiva. Un punteggio elevato è indicativo di una peggiore qualità della vita. L'intervallo del punteggio del Questionario della Qualità della Vita della Rinocongiuntivite è stato 0-6, il valore più alto indica un impatto prolungato molto grave su tutte le voci. Nello studio il 95% di tutti i punteggi registrati è stato 4 o meno.

<sup>C</sup> Valutazione globale: percentuale di soggetti che hanno notato un miglioramento nei sintomi della rinocongiuntivite durante la stagione del trattamento in confronto al loro ricordo delle stagioni precedenti.

<sup>D</sup> Giorni di "benessere": percentuale di giorni nei quali i soggetti non hanno assunto alcun farmaco al bisogno e il punteggio dei sintomi risultava non superiore a 2.

<sup>E</sup> Per l'anno 3 e per i 2 anni di follow up, analizzati tramite odds ratio per avere più del 50% di giorni di "benessere" durante la corrispondente stagione pollinica delle graminacee.

<sup>F</sup> Giorni senza sintomi e senza farmaci: percentuale di giorni in cui i soggetti non hanno fatto uso di alcun farmaco al bisogno e non hanno avuto sintomi.

Un effetto statisticamente significativo è stato dimostrato per ognuno dei sintomi di rinocongiuntivite valutati (rinorrea, naso chiuso, starnuti, prurito al naso, senso di presenza corpo estraneo/pizzicore/arrossamento agli occhi e lacrimazione).

In uno studio con un più breve pre-trattamento, si sono osservati minori riduzioni nei punteggi dei sintomi e dell'uso di farmaci; il trattamento con Grazax eseguito almeno 2 mesi prima dell'inizio e durante la stagione dei pollini di graminacee ha portato a una riduzione del punteggio dei sintomi del 16% (p=0,071) e una riduzione del punteggio dell'uso di farmaci del 28% (p=0,047) (analisi "full set").

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia a breve termine di Grazax sulla rinocongiuntivite è stata indagata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (GT-12), che ha incluso 238 bambini (5-16 anni) con rinocongiuntivite indotta da polline di graminacee con o senza asma. I pazienti hanno ricevuto il trattamento prima dell'inizio della stagione pollinica e lo hanno continuato durante tutta la stagione pollinica (tabella 4).

L'efficacia a lungo termine di Grazax è stata indagata in uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (GT-21) che ha incluso 812 bambini (5-12 anni) con una storia clinica rilevante di rinocongiuntivite allergica da polline di graminacee e nessuna storia di asma.

Il trattamento quotidiano con Grazax per 3 anni ha determinato un sostenuto effetto post-trattamento sui sintomi della rinocongiuntivite. Gli effetti sui sintomi della rinocongiuntivite erano evidenti quando valutati durante l'intero periodo di studio pari a 5 anni e durante il periodo di 2 anni di follow-up svolto dopo la fine del trattamento e alla fine dello studio. I dati sull'efficacia clinica sono mostrati nella tabella 4.

**Tabella 4. Efficacia di Grazax sulla rinocongiuntivite nei bambini.**

	<b>Grazax</b>	<b>Placebo</b>	<b>Differenza Assoluta</b> [CI 95%]	<b>Differenza Relativa*</b> (%) [CI 95%]	<b>Valore di p</b>
<b>GT-12</b>					

Numero di soggetti inclusi nell'analisi	117	121			
<b>Endpoint Primari</b>					
Punteggio dei sintomi della rinocongiuntivite <sup>A</sup>	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%; 38%]	0,0215
Punteggio dei farmaci per rinocongiuntivite <sup>B</sup>	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
<b>Endpoint secondari chiave</b>					
Punteggio dei sintomi della rinocongiuntivite <sup>A</sup> , picco della stagione pollinica delle graminacee	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%; 43%]	0,0059
Punteggio dei farmaci per rinocongiuntivite <sup>B</sup> , picco della stagione pollinica delle graminacee	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
Giorni di "benessere" <sup>C</sup>	52%	42%	9% [1%; 17%]	22% [3%; 45%]	0,0225
<b>GT-21</b>					
Numero di soggetti inclusi nel "full analysis set"	398	414			
<i>Endpoint secondario: sintomi annuali della rinocongiuntivite<sup>D</sup> durante la stagione pollinica delle graminacee</i>					
Trattamento Anno 1	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24%	<0,001
Trattamento Anno 2	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29%	<0,001
Trattamento Anno 3	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30%	<0,001
Follow-up Anno 4	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22%	<0,001
Follow-up Anno 5	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23%	0,002
<i>Endpoint secondario: sintomi giornalieri della rinocongiuntivite<sup>E</sup> durante la stagione pollinica delle graminacee</i>					
Follow-up Anno 5	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22%	0,005
<i>Endpoint secondario: Medication score giornaliero della rinocongiuntivite<sup>E</sup> durante la stagione pollinica delle graminacee</i>					
Follow-up Anno 5	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27%	<0,001

\* Differenza relativa = |Differenza assoluta|/Placebo.

<sup>A</sup> Punteggio dei sintomi: Punteggio medio giornaliero dei sintomi della rinocongiuntivite per ciascun soggetto durante la stagione pollinica. I sintomi della rinocongiuntivite includevano: rinorrea, naso chiuso, starnuti, prurito al naso, senso di presenza corpo estraneo/ pizzicore/arrossamento agli occhi e lacrimazione. Analisi di tipo parametrico (trasformazione tramite radice quadrata dei dati), differenza relativa dopo procedura di "back-transformation", delle medie aggiustate.

<sup>B</sup> Punteggio uso di farmaci: Punteggio mediano giornaliero dell'uso dei farmaci al bisogno per la rinocongiuntivite per ciascun soggetto durante la stagione pollinica da graminacee. I farmaci utilizzati sono stati: compresse di loratadina, gocce oculari di levocabastina, budesonide spray nasale, compresse di prednisolone. Analisi di tipo non parametrico, differenza relativa delle mediane.

<sup>C</sup> Giorni di "benessere": percentuale di giorni nei quali i soggetti non hanno assunto nessun farmaco al bisogno e il punteggio dei sintomi risultava uguale od inferiore a 2. Analisi di tipo parametrico (dati non trasformati), differenza relativa delle medie aggiustate.

<sup>D</sup> Sintomi misurati come punteggio VAS annuale: il punteggio della scala analogico visiva, ricavato dalla risposta alla domanda: "come è stato il raffreddore allergico la scorsa settimana?", su una scala di 100 mm (da nessun sintomo a sintomi gravi), misurato una volta. Analisi parametrica, differenza relativa delle medie aggiustate.

<sup>E</sup> Sintomi misurati con punteggio VAS giornaliero: punteggio medio giornaliero della scala analogico visiva, ricavato dalla risposta alla domanda "come sono stati i sintomi della rinite oggi?", su una scala di 100 mm (da nessun sintomo a sintomi gravi), misurato per 14 giorni. Analisi parametrica (dati trasformati in radice quadrata), differenza relativa delle medie aggiustate e sottoposte a back-transformation.

<sup>F</sup> Punteggio dei farmaci. Media del punteggio giornaliero dei farmaci durante un periodo di 14 giorni. Analisi parametrica (dati trasformati in radice quadrata), differenza relativa delle medie aggiustate e sottoposte a back-transformation.

## 5.2 Proprietà Farmacocinetiche

La maggior parte degli allergeni presenti in Grazax fanno parte della classe dei polipeptidi e delle proteine, che vengono metabolizzati in aminoacidi e in catene polipeptidiche di basso peso molecolare nel lume e nei tessuti del tratto gastrointestinale. Ci si attende che gli allergeni contenuti in Grazax non vengano assorbiti all'interno del sistema vascolare a livelli di concentrazione significativi. Perciò non sono stati condotti studi farmacocinetici sugli animali o studi clinici nell'uomo per valutare il profilo farmacocinetico e il metabolismo di Grazax.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali di tossicità generale nei topi non hanno rilevato particolari rischi per l'uomo. Negli studi tossicologici condotti sui cani è stata osservata, a seguito della somministrazione giornaliera per 52 settimane, l'insorgenza di vasculiti/perivasculiti in quelli di sesso maschile ma non in quelli di sesso femminile. Non ci si attende un rischio di vasculite/perivasculite nell'uomo. In uno studio combinato sulla fertilità e sullo sviluppo embrio-fetale nei topi, le prestazioni di accoppiamento e la fertilità non sono state influenzate e non sono stati rilevati risultati avversi fetali. In uno studio di sviluppo pre/postnatale, lo sviluppo del topo era normale.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina (ottenuta da pesce)

Mannitolo

Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile

### 6.3 Periodo di validità

5 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto dei contenitori**

Blister in alluminio con un foglio rimovibile di alluminio, in una scatola di cartone. Ogni blister contiene 10 liofilizzati sublinguali.

Confezioni: 30 (3x10), 90(9x10) e 100(10x10) liofilizzati sublinguali.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ALK-Abelló A/S  
Bøge Allé 6-8  
2970 Hørsholm  
Danimarca

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n.037610019: "75.000 SQ-T Liofilizzato sublinguale" 30 liofilizzati sublinguali in blister AL/AL  
AIC n.037610021: "75.000 SQ-T Liofilizzato sublinguale" 100 liofilizzati sublinguali in blister AL/AL  
AIC n.037610033: "75.000 SQ-T Liofilizzato sublinguale" 90 liofilizzati sublinguali in blister AL/AL

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 14 marzo 2006  
Data dell'ultimo rinnovo: 14 marzo 2011

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**