

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GRAZAX 75.000 SQ-T liofilizado sublingual.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Extracto alérgico estandarizado de polen de la gramínea *Phleum pratense* (Hierba Timotea), 75.000 SQ-T* por liofilizado sublingual.

* [Liofilizado sublingual en unidades de Calidad Estandarizada (SQ-T)].

El contenido del alérgeno individual Phl p 5, el cual se determina de acuerdo a la Ph. Eur. son 6 microgramos de media por liofilizado sublingual. La eficacia clínica y la seguridad clínica de los productos de inmunoterapia específica con alérgenos (AIT), también dependen de otros factores, por ejemplo, el proceso de fabricación, formulación, composición del producto y administración.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado sublingual.

Liofilizado sublingual redondo, de color blanco o blanquecino, con una marca gráfica grabada en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento que modifica el curso de la rinitis y conjuntivitis inducida por polen de gramíneas en adultos y niños (de 5 años o mayores) con síntomas clínicamente relevantes y diagnosticados mediante prueba cutánea de prick positiva y/o test de IgE específica a polen de gramíneas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada en adultos y niños (de 5 años o mayores) es de un liofilizado sublingual (75.000 SQ-T) al día.

El tratamiento con Grazax debe ser iniciado únicamente por médicos especialistas en el tratamiento de enfermedades alérgicas y con capacidad para tratar reacciones alérgicas.

Población de edad avanzada

No hay experiencia clínica sobre inmunoterapia con GRAZAX en personas de edad avanzada (65 años o mayores).

Población pediátrica

Para el tratamiento en niños, el médico debe tener experiencia en el tratamiento de enfermedades alérgicas en niños.).

No hay experiencia clínica sobre inmunoterapia con GRAZAX en niños menores de 5 años.

Forma de administración

Se recomienda tomar el primer liofilizado sublingual bajo supervisión médica (20-30 minutos), con el fin de permitir que el paciente y el médico puedan comentar cualquier reacción adversa y las posibles medidas a tomar.

Se espera un efecto clínico sobre la rinitis y conjuntivitis alérgica inducidas por polen de gramíneas durante la temporada de polinización de gramíneas cuando se inicia el tratamiento al menos 4 meses antes del comienzo previsto de la época de polinización de gramíneas y se continúa a lo largo de la misma. Si se inicia el tratamiento 2-3 meses antes, también se podrá obtener cierta eficacia. Si durante la primera estación polínica no se observa una mejoría relevante de los síntomas, no estaría indicado continuar el tratamiento. Para lograr una eficacia a largo plazo y un efecto modificador de la enfermedad, se recomienda continuar el tratamiento diario durante 3 años consecutivos.

Grazax es un liofilizado sublingual. Se debe sacar el liofilizado sublingual del blister con los dedos secos, y colocarlo debajo de la lengua, donde se dispersará.

Se debe evitar tragar durante aproximadamente 1 minuto. No se deben tomar alimentos o bebidas durante los siguientes 5 minutos.

Se debe tomar el liofilizado sublingual inmediatamente tras abrir el blister.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes (para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1).

Tumores malignos o enfermedades sistémicas que afectan al sistema inmunológico, por ej. enfermedades autoinmunes, enfermedades por inmunocomplejos o inmunodeficiencias.

Alteraciones inflamatorias de la cavidad oral con síntomas severos, como liquen plano oral con ulceraciones o micosis oral severa.

Los pacientes con asma no controlado o severo (en adultos: VEMS < 70% del valor teórico tras un tratamiento farmacológico adecuado, en niños: VEMS < 80% del valor teórico tras un tratamiento farmacológico adecuado) no deben ser tratados con Grazax.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas sistémicas severas

Durante la etapa de post-comercialización se han notificado casos de reacciones anafilácticas graves. Por ello, como medida de precaución importante el comienzo del tratamiento debe ser supervisado por un médico. En algunos casos la reacción anafiláctica grave se ha producido en dosis posteriores a la inicial.

El inicio de los síntomas sistémicos puede incluir sofocos, picor intenso en las palmas de las manos o plantas de los pies, y otras partes del cuerpo (como urticaria). También puede producirse sensación de calor, malestar general y agitación/ansiedad. Se debe contactar con un médico inmediatamente en caso de reacciones sistémicas severas, angioedema, dificultad al tragar, dificultad al respirar, cambios de voz,

hipotensión, o sensación de oclusión de la garganta. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente, o hasta que el médico lo recomiende. Si un paciente con asma concomitante experimenta síntomas o signos que indican un empeoramiento del asma, se debe interrumpir el tratamiento y consultar a un médico inmediatamente con el fin de evaluar la continuación del tratamiento.

En aquellos pacientes que hayan sufrido previamente una reacción sistémica a la inmunoterapia subcutánea frente a gramíneas el riesgo de sufrir una reacción severa a Grazax puede verse aumentado. El comienzo del tratamiento con Grazax debe ser evaluado cuidadosamente y debe disponerse de los medios para tratar reacciones.

Se pueden tratar las reacciones anafilácticas graves con adrenalina. Debe evaluar si su paciente podría tolerar la adrenalina (por ejemplo, si está en tratamiento con antidepresivos tricíclicos, IMAOs, ICOMTs y/o betabloqueantes) en el raro supuesto de que sufriera una reacción alérgica sistémica severa.

Los pacientes con una enfermedad cardíaca pueden ser de mayor riesgo en caso de reacciones alérgicas sistémicas severas. La experiencia clínica en el tratamiento con GRAZAX de pacientes con enfermedad cardíaca es limitada.

Reacciones alérgicas locales

Al ser tratado con Grazax, el paciente está expuesto al alérgeno que causa los síntomas alérgicos. Por lo tanto, cabe esperar que se produzcan principalmente reacciones alérgicas locales, leves o moderadas, durante el período de tratamiento. Si el paciente experimenta reacciones locales adversas significativas por el tratamiento, se debe considerar el uso de medicación antialérgica (por ej. antihistamínicos).

Afecciones de la cavidad oral

En caso de cirugía oral, incluyendo las extracciones dentales, y la caída de la primera dentición en niños, debe interrumpirse el tratamiento con Grazax durante 7 días, para permitir la cicatrización de la cavidad oral.

Asma

El asma es un factor de riesgo conocido para las reacciones alérgicas sistémicas severas.

GRAZAX no ha sido estudiado en pacientes con asma severa y no controlado.

Los pacientes asmáticos deben ser informados de la necesidad de buscar atención médica inmediatamente si su asma empeora repentinamente.

En aquellos pacientes con asma y que además presentan una infección aguda del tracto respiratorio, el inicio del tratamiento con GRAZAX se debe posponer hasta que la infección se haya resuelto.

Esofagitis eosinofílica

Se han notificado casos aislados de esofagitis eosinofílica asociados al tratamiento con GRAZAX en la etapa de post comercialización. En pacientes con síntomas gastroesofágicos severos o persistentes como disfagia o dispepsia, deberá considerarse el discontinuar el tratamiento con GRAZAX.

Vacunación simultánea

No hay experiencia clínica respecto al tratamiento con Grazax y la vacunación simultánea. Se podrá administrar una vacuna sin interrumpir el tratamiento con Grazax tras una evaluación médica del estado general del paciente.

Alergias alimentarias

Grazax contiene gelatina derivada de pescado. Los datos disponibles no indican un aumento del riesgo de reacciones alérgicas en pacientes con alergia grave al pescado. Sin embargo, se sugiere tenerlo en cuenta al iniciar el tratamiento con Grazax en estos pacientes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos en humanos.

El tratamiento concomitante con fármacos antialérgicos sintomáticos (por ej. antihistamínicos, corticosteroides y/o estabilizadores de los mastocitos) puede aumentar el nivel de tolerancia del paciente a la inmunoterapia.

Los datos disponibles sobre los posibles riesgos de la inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con Grazax son limitados.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos de experiencia clínica sobre la utilización de Grazax en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran un aumento del riesgo para el feto. No se debe iniciar el tratamiento con Grazax durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, se podrá continuar con el mismo tras una evaluación del estado general del paciente (incluida la función pulmonar), y de las reacciones experimentadas con la administración previa de Grazax. En pacientes con asma preexistente, se recomienda un seguimiento estrecho durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de Grazax durante la lactancia. No se prevén efectos en los lactantes.

Fertilidad

No hay datos clínicos al respecto de la fertilidad para el uso de Grazax. En ratones no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad con el tratamiento con Grazax (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del tratamiento con Grazax sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o despreciable.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes que tomen Grazax deben esperar principalmente que se produzcan reacciones alérgicas locales de leves a moderadas al comienzo de la terapia, las cuales tienden a remitir espontáneamente al cabo de 1 a 7 días. Las reacciones adversas que se reportan con más frecuencia son el prurito oral, irritación en la garganta y edema de boca. En la mayoría de los casos, se espera que la reacción comience durante los primeros 5 minutos tras la toma de Grazax, cada día que se tome, y que remita en minutos u horas. Se pueden producir reacciones alérgicas locales o sistémicas más severas (ver sección 4.4).

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1, que muestra las reacciones adversas, está basada en datos de ensayos clínicos controlados con placebo donde se investigó Grazax en pacientes adultos y niños con rinoconjuntivitis estacional por polen de gramíneas, incluyendo pacientes con asma coexistente, de leve a moderado, inducido por polen de gramíneas, así como en datos procedentes de la notificación espontánea.

Las reacciones adversas se dividen en grupos, según la Convención MedDra sobre frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Reacciones adversas

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción Adversa al Medicamento |
|---|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Reacción anafiláctica, reacción alérgica sistémica |
| Trastornos del sistema nervioso | Poco frecuentes | Disgeusia, parestesia |
| Trastornos oculares | Frecuentes Poco frecuentes | Prurito ocular, conjuntivitis, hinchazón ocular Hiperemia ocular, irritación ocular, aumento del lagrimeo |
| Trastornos del oído y del laberinto | Muy frecuentes Poco frecuentes Raras | Prurito ótico Molestias en el oído, dolor ótico Hinchazón del oído |
| Trastornos cardíacos | Poco frecuentes | Palpitaciones |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras | Irritación de garganta Estornudos, tos, garganta seca, disnea, dolor orofaríngeo, edema faríngeo, rinorrea, sensación de opresión en la garganta, prurito nasal. Hipoestesia faríngea, hipertrofia de amígdalas, edema laríngeo, disfonía, eritema faríngeo Broncoespasmo |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras | Prurito oral, edema de la boca Hinchazón labial, molestias en la boca, parestesia oral, estomatitis, disfagia, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, eritema en la mucosa oral, ulceración de la boca, dolor oral, prurito labial Boca seca, ampollas labiales, queilitis, odinofagia, aumento de tamaño de la glándula salival, hipersecreción salival, trastorno de la lengua, glositis, gastritis, reflujo gastroesofágico, molestia abdominal, ulceración labial, ampollas en la mucosa oral Esofagitis eosinofílica |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes Poco frecuentes | Prurito, urticaria, erupción Angioedema, eritema |

| | | |
|---|------------------------|-----------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Fatiga, malestar torácico |
| | Poco frecuentes | Sensación de cuerpo extraño |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Si el paciente experimenta reacciones adversas importantes a raíz del tratamiento, se debe considerar el uso de medicación antialérgica.

En la etapa de post comercialización se notificaron casos de reacciones anafilácticas graves, incluido el shock anafiláctico. Por ello, como medida de precaución importante el comienzo del tratamiento debe ser supervisado por un médico. En algunos casos la reacción anafiláctica grave se ha producido en dosis posteriores a la dosis inicial. Por favor, ver sección 4.2 y 4.4.

Se deberá contactar con un médico inmediatamente en caso de reacciones sistémicas severas, angioedema, dificultad al tragar, dificultad al respirar, cambios de voz, hipotensión o sensación de oclusión de la garganta. En estos casos, se debe suspender el tratamiento de forma permanente, o hasta que el médico le recomiende.

Población pediátrica

En general, el perfil de acontecimientos adversos observado en pacientes pediátricos tratados con Grazax fue similar a aquél observado en adultos. La mayoría de los eventos en la población pediátrica se observaron en una categoría de frecuencia similar, en comparación con los adultos. En la población pediátrica la irritación ocular, el dolor de oído, la hinchazón de oído, el eritema faríngeo y las ampollas en la mucosa oral se producen con una mayor frecuencia que en la tabla 1: la irritación ocular, el dolor de oído, el eritema faríngeo y las ampollas en la mucosa oral fueron frecuentes y la hinchazón de oído fue poco frecuente. Dichos eventos fueron, en severidad, fundamentalmente de leves a moderados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En los estudios en fase I, los pacientes adultos alérgicos a polen de gramíneas fueron expuestos a dosis de hasta 1.000.000 SQ-T. No hay datos disponibles en niños en relación a la exposición a dosis mayores a la dosis diaria recomendada de 75.000 SQ-T.

Si se toman dosis superiores a la dosis diaria recomendada, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, incluyendo el riesgo de reacciones alérgicas sistémicas o reacciones alérgicas locales severas. En caso de reacciones severas como angioedema, dificultad al tragar, dificultad al respirar, cambios de voz, o sensación de oclusión de la garganta, será necesaria una evaluación médica inmediata. Estas reacciones deben ser tratadas con la medicación sintomática correspondiente.

En estos casos, se debe suspender el tratamiento de forma permanente, o hasta que el médico le recomiende.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Extractos alergénicos, Polen de gramíneas.

Código ATC: V01AA02

Mecanismo de acción

GRAZAX es inmunoterapia para la alergia. La inmunoterapia para la alergia con productos alergénicos consiste en la administración repetida de alérgenos en individuos alérgicos con el objetivo de modificar la respuesta inmunológica al alérgeno, ofreciendo así un alivio mantenido de los síntomas, una menor necesidad de medicación, y una mejora de su calidad de vida en una posterior exposición natural al alérgeno.

Grazax es un tratamiento que modifica el curso de la enfermedad en pacientes con rinitis y conjuntivitis causada por polen de gramíneas con síntomas clínicamente relevantes. La modificación de la enfermedad en adultos y niños queda demostrada por el efecto mantenido que se observa en la rinoconjuntivitis 2 años después de terminar el tratamiento de 3 años con GRAZAX.

El sistema inmune es el órgano diana para el efecto farmacodinámico. El objetivo es inducir una respuesta inmune frente al alérgeno con el que se está tratando al paciente. El mecanismo de acción completo y exacto respecto al efecto clínico de la inmunoterapia específica no se conoce completamente, ni está bien documentado. Se ha demostrado que el tratamiento con Grazax induce una respuesta sistémica competitiva de anticuerpo frente a gramíneas, e induce un aumento de IgG específica a lo largo de 3 años de tratamiento. 2 años después de haber completado el tratamiento con Grazax, el incremento en IgG₄ específica se mantuvo. No se ha establecido el significado clínico de estos hallazgos.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia clínica y seguridad en adultos

La eficacia de GRAZAX administrado una vez al día en la rinoconjuntivitis fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, multinacional (GT-08) en el que se incluyeron 634 pacientes adultos con rinoconjuntivitis inducida por polen de gramíneas. El 72% de los pacientes presentaban pruebas cutáneas de prick positivas a uno o más alérgenos aparte del polen de gramíneas. La eficacia se basó en la puntuación media diaria de síntomas de rinoconjuntivitis y de consumo de medicación durante una época de polinización de gramíneas. El tratamiento se inició al menos 16 semanas antes del comienzo previsto de la primera época de polinización de gramíneas, y fue continuado durante todo el año.

El tratamiento diario con GRAZAX en pacientes adultos durante 3 años resultó en la modificación de la enfermedad, demostrado por el efecto sostenido tras completar el tratamiento (efecto demostrado tras 1 y 2 años de seguimiento). La magnitud del efecto varió a lo largo de las 5 estaciones, con un pico en la estación 2 y una posible tendencia hacia una disminución gradual desde la estación 3 a la 5 (1 estación adicional de tratamiento + 2 estaciones de seguimiento sin tratamiento). La variación en el efecto del tratamiento siguió a la variación en la exposición al pólen de gramíneas. Sin embargo, actualmente no se puede establecer que el descenso en la exposición al pólen de gramíneas sea la única explicación para la posible tendencia hacia la disminución gradual en el efecto del tratamiento que se observó en las estaciones 3-5.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Grazax en pacientes con síntomas alérgicos importantes en la época de polinización de gramíneas, causados por alérgenos distintos al polen de gramíneas.

Los resultados después 3 años de tratamiento diario con Grazax (Años 1-3) y tras 2 años de seguimiento (Año 4-5) en adultos están recogidos en las tablas 2 y 3:

Tabla 2. Variables principales de eficacia (Años 1-5) en adultos

| | Tratamiento Año 1 | Tratamiento Año 2 | Tratamiento Año 3 | Seguimiento Año 4 | Seguimiento Año 5 |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Número de pacientes incluidos en el análisis global ^A | | | | | |
| Grazax | 282 | 172 | 160 | 142 | 137 |
| Placebo | 286 | 144 | 127 | 115 | 104 |
| Puntuación de síntomas de rinoconjuntivitis ^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) |
| Diferencias en las medias: | | | | | |
| Absoluta | 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] |
| Relativa a placebo (%) | 31% | 36% | 29% | 26% | 25% |
| [CI _{95%}] | [22%; 41%] | [23%; 49%] | [14%; 43%] | [11%; 41%] | [9%; 37%] |
| p-valor ANOVA | <0.0001 | <0.0001 | 0.0001 | 0.0007 | 0.0037 |
| Diferencias en las medianas | | | | | |
| Absoluta | 1.2 | 1.51 | 1.19 | 1.00 | 0.97 |
| Relativa a placebo (%) | 32% | 44% | 37% | 31% | 31% |
| Puntuación de consumo de medicación para la rinoconjuntivitis ^C | | | | | |
| 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) |
| Diferencias en las medias: | | | | | |
| Absoluta | 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] |
| Relativa a placebo (%) | 39% | 46% | 40% | 29% | 20% |
| [CI _{95%}] | [24%; 54%] | [24%; 68%] | [17%; 63%] | [4%; 53%] | [-8%; 40%] |
| p-valor ANOVA | <0.0001 | <0.0001 | 0.0007 | 0.0215 | 0.1136 |
| Diferencias en las medianas | | | | | |
| Absoluta | 1.2 | 1.25 | 1.25 | 1.35 | 0.44 |
| Relativa a placebo (%) | 55% | 73% | 60% | 52% | 21% |
| ^A El ensayo se planeó inicialmente como un ensayo de un año de duración. 546 de los 634 sujetos originales completaron el primer año. El ensayo se extendió a dos años más de tratamiento y dos años de seguimiento. 351 sujetos eligieron incluirse a la extensión del ensayo (a 74 no se les ofreció debido al cierre de centros), y éstos fueron un subgrupo representativo del grupo original de 634 sujetos. El número de pacientes incluidos en el análisis son todos los pacientes que facilitaron datos diarios durante las épocas de polinización de las gramíneas. ^B Puntuación de síntomas: Puntuación media diaria de síntomas de rinoconjuntivitis para cada paciente durante la época de polinización de gramíneas. Los síntomas de rinoconjuntivitis incluían secreción nasal, congestión nasal, estornudos, picor de nariz, sensación de cuerpo extraño/enrojecimiento/picor de ojos y lagrimeo. Los síntomas de rinoconjuntivitis se puntuaron en un rango de 0-18. El valor más alto indica síntomas prolongados muy severos en | | | | | |

todas las categorías mencionadas. En el ensayo, el 95% de todos los datos recogidos fue igual a 9 o menor.

^C Puntuación de consumo de medicación: Puntuación media diaria de consumo de medicación para la rinoconjuntivitis para cada paciente durante la época de polinización de gramíneas. Los medicamentos que pudieron ser empleados fueron loratadina (6 puntos por comprimido), olopatadina en forma de colirio (1.5 puntos por gota) (únicamente años 2-5), budesonida en forma de aerosol nasal (1 punto por descarga) y prednisona 5 mg (1.6 puntos por comprimido). La medicación para la rinoconjuntivitis se puntuó en un rango de 0-36. El valor más alto indica una necesidad prolongada de dosis altas de todas las sustancias mencionadas. En el ensayo, el 95% de los datos recogidos fue igual a 11 o menor.

| Tabla 3. Variables secundarias de eficacia (Años 1-5) en adultos | Grazax Media (Mediana) | Placebo Media (Mediana) | Dif. absoluta Media [CI 95%] | Dif. relativa* [CI 95%] | p-valor ANOVA |
|---|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| <i>Año 1 de tratamiento</i> | | | | | |
| Número de pacientes ^A | 282 | 286 | | | |
| Puntuación de Calidad de Vida ^B | 1.03 (0.9) | 1.40 (1.4) | 0.37 [0.23; 0.50] | 26% [16%; 36%] | <0.0001 |
| Evaluación global ^C | 82% | 55% | 27% [20%; 34%] | 49% [36%; 63%] | <0.0001 |
| Días buenos ^D | 45% (40%) | 33% (22%) | 12% [8%; 17%] | 38% [23%; 53%] | <0.0001 |
| Porcentaje de pacientes con más de 50% de días buenos ^E | 40% | 24% | 16% [8%; 24%] | 66% [34%; 98%] | <0.0001 |
| <i>Año 2 de tratamiento</i> | | | | | |
| Número de pacientes ^A | 172 | 144 | | | |
| Puntuación de Calidad de Vida ^B | 0.85 (0.63) | 1.26 (1.05) | 0.41 [0.23; 0.59] | 33% [18%; 49%] | <0.0001 |
| Días buenos ^D | 49.6% (47.5%) | 33.4% (26.5%) | 16.2% [9.4% -22.9%] | 48% [28%; 69%] | <0.0001 |
| Porcentaje de pacientes con más de 50% de días buenos ^E | 47.1% | 28.5% | 18.6% [7.5; 29.7] | 65% [26%; 104%] | 0.0008 |
| Días sin síntomas ni medicación ^F | 45.8% (42.6%) | 31.7% (24.1%) | 14.2% [6.0%; 20.5%] | 45% [19%; 65%] | <0.0001 |
| <i>Año 3 de tratamiento</i> | | | | | |
| Número de pacientes ^A | 160 | 127 | | | |
| Puntuación de Calidad de Vida ^B | 0.78 (0.60) | 1.01 (0.92) | 0.23 [0.07;0.40] | 23% [7%; 40%] | 0.0058 |

| | | | | | |
|--|------------------|------------------|--|--------------------|---------------------|
| Días buenos ^D | 43.0% (41.0%) | 30.4% (22.0%) | 12.6% [5.6%; 19.7%;] | 41% [18%; 65 %] | 0.0004 |
| Porcentaje de pacientes con más de 50% de días buenos ^E | 43% | 24% | 19% razón de riesgos (odds ratio) 2.4 [1.4; 4.0] | 79% | 0.0011 [#] |
| Días sin síntomas ni medicación ^F | 34.1% (26.6%) | 24.1% (14.8%) | 10.0% [3.3%;16.7%] | 41.7% [14%;69%] | 0.0035 |
| Seguimiento Año 4 | | | | | |
| Número de pacientes ^A | 142 | 115 | | | |
| Puntuación de Calidad de Vida ^B | 0.82 (0.64) | 1.07 (0.97) | 0.25 [0.08;0.41] | 23% [7%; 38%] | 0.0041 |
| Días buenos ^D | 50.0% (51.9%) | 38.1% (31.6%) | 11.9% [4.4%;19.4%] | 31% [12%;50%] | 0.0020 |
| Porcentaje de pacientes con más de 50% de días buenos ^E | 53.1% | 34.0% | 19.1% razón de riesgos (odds ratio [⌘]) 2.2 [1.3; 3.7]) | 56% | 0.0031 [#] |
| Días sin síntomas ni medicación ^F | 35.2% (25.7%) | 27.6% (17.2%) | 7.6% [0.41%;14.8%] | 27% [1%;54%;] | 0.0384 |
| Seguimiento Año 5 | | | | | |
| Número de pacientes ^A | 137 | 104 | | | |
| Puntuación de Calidad de Vida ^B | 0.69 (0.56) | 0.85 (0.85) | 0.16 [-0.01; 0.33] | 19% [-2%; 38%] | 0.0587 |
| Días buenos ^D | 49.7% (51.1%) | 40.0% (32.9%) | 9.74% [1.5%; 17.9%] | 24% [3%; 52%] | 0.0203 |
| Porcentaje de pacientes con más de 50% de días buenos ^E | 49.5% | 35.0% | 14.5% (odds ratio [⌘]) 1.8 [1.1; 3.1]) | 41% | 0.0280 [#] |
| Días sin síntomas ni medicación ^F | 33.5% (25.9%) | 28.0% (18.2%) | 5.5% [-2.4%; 13.4%] | 20% [-8%; 57%] | 0.1737 |
| <p>* Diferencia relativa= Diferencia absoluta/Placebo . ⌘ Análisis de la razón de riesgos (odds ratio) por tener un control excelente; # valor de p para el análisis de la razón de riesgos (odds ratio)</p> <p>^A El ensayo se planeó inicialmente como un ensayo de un año de duración. 546 de los 634 sujetos originales completaron el primer año. El ensayo se extendió a dos años más de tratamiento y dos años de seguimiento. 351 sujetos eligieron incluirse a la extensión del ensayo (a 74 no se les ofreció debido al cierre de centros), y éstos fueron un subgrupo representativo del grupo original de 634 sujetos. El número de pacientes incluidos en el análisis son todos los pacientes que facilitaron datos diarios durante las épocas de polinización de las gramíneas.</p> <p>^B La calidad de vida fue evaluada mediante el Cuestionario de Calidad de Vida de Rinocconjuntivitis. incluyendo 28 preguntas en los dominios de limitación de actividad, trastornos del sueño, síntomas nasales, síntomas oculares, síntomas diferentes de los nasales y oculares, problemas prácticos y de</p> | | | | | |

función emocional. Una puntuación más alta refleja una peor calidad de vida. El rango de puntuaciones del Cuestionario de Calidad de Vida para la rinoconjuntivitis era de 0-6. Los valores más altos reflejan un impacto prolongado muy severo en todos los aspectos. En el ensayo, el 95% de todos los datos recogidos fue igual a 4 o menor.

^C Evaluación global: porcentaje de pacientes que notaron una mejoría de los síntomas de rinoconjuntivitis en comparación con los datos recogidos para esos pacientes en temporadas anteriores.

^D Días buenos: porcentaje de días en los que los pacientes no utilizaron ningún medicamento de rescate y presentaron una puntuación de síntomas no superior a 2.

^E Para el 3er año y los 2 años de seguimiento, mediante análisis de la razón de riesgos (odd ratio) por tener más del 50% días buenos durante la correspondiente estación polínica de gramíneas.

^F Días sin síntomas ni medicación: porcentaje de días en los que el paciente no utilizó ninguna medicación de rescate ni tuvo síntomas.

Estadísticamente, se demostró un efecto significativo para cada uno de los síntomas puntuados de rinoconjuntivitis (secreción nasal, congestión nasal, estornudos, picor de nariz, sensación de cuerpo extraño/enrojecimiento/picor de ojos y lagrimeo).

En un ensayo clínico con un período de pretratamiento menor, se obtuvieron menores reducciones en las puntuaciones correspondientes a los síntomas y al consumo de medicación; el tratamiento con Grazax aproximadamente 2 meses antes de y durante la época de polinización de gramíneas dio lugar a una reducción en la puntuación de los síntomas de un 16% ($p=0,071$) y una reducción de la puntuación de consumo de medicación de un 28% ($p=0,047$) (análisis global).

Población pediátrica

La eficacia a corto plazo de Grazax en la rinoconjuntivitis se ha investigado en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (GT-12), en el que se incluyeron 238 niños (5 - 16 años) con rinoconjuntivitis con/sin asma inducida por polen de gramíneas. Los pacientes recibieron tratamiento previo a la época de polinización de gramíneas y lo continuaron a lo largo de toda la estación (tabla 4).

La eficacia a largo plazo de GRAZAX se ha investigado en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional (GT-21), en el que se incluyeron 812 niños (5-12 años) con una historia de rinoconjuntivitis alérgica inducida por polen de gramíneas clínicamente relevante y sin antecedentes de asma.

El tratamiento diario con GRAZAX durante 3 años resultó en un efecto mantenido sobre los síntomas de la rinoconjuntivitis tras la finalización del tratamiento. Este efecto en los síntomas de la rinoconjuntivitis se hizo evidente al evaluarlos durante todo el periodo de 5 años de tratamiento del ensayo, durante los 2 años de seguimiento tras la finalización del tratamiento y al final del ensayo. Los datos de la eficacia clínica se muestran en la tabla 4 .

Tabla 4. Eficacia de Grazax en la rinoconjuntivitis en niños

| | Grazax | Placebo | Diferencia Absoluta [IC_{95%}] | Diferencia Relativa* (%) [IC_{95%}] | p-valor |
|--|---------------|----------------|---|--|----------------|
| GT-12 | | | | | |
| Número de pacientes incluidos en el análisis. | 117 | 121 | | | |
| Variables principales | | | | | |
| Puntuación de síntomas de rinoconjuntivitis ^A | 2.18 | 2.80 | 0.62 [0,10; 1,15] | 22% [4%; 38%] | 0.0215 |
| Puntuación de consumo de medicación para la rinoconjuntivitis ^B | 0.78 | 1.19 | 0.41 | 34% | 0.0156 |
| Variables secundarias relevantes | | | | | |
| Puntuación de síntomas de rinoconjuntivitis ^A en el pico de la estación polínica de gramíneas | 2.84 | 3.91 | 1.07 [0,32; 1,81] | 27% [9%; 43%] | 0.0059 |
| Puntuación de consumo de medicación para la rinoconjuntivitis ^B en el pico de la estación polínica de gramíneas | 0.87 | 2.40 | 1.53 | 64% | 0.0013 |
| Días buenos ^C | 52% | 42% | 9% [1%; 17%] | 22% [3%; 45%] | 0.0225 |
| GT-21 | | | | | |
| Número de pacientes incluidos en el análisis completo. | 398 | 414 | | | |
| Variables secundarias: Síntomas anuales de rinoconjuntivitis ^D durante la estación polínica de gramíneas | | | | | |
| Tratamiento Año 1 | 19.4 | 25.5 | 6.1 [2.7; 9.4] | 24% | <0.001 |
| Tratamiento Año 2 | 20.3 | 28.8 | 8.4 [5.0; 11.9] | 29% | <0.001 |
| Tratamiento Año 3 | 21.9 | 31.1 | 9.23 [5.7; 12.8] | 30% | <0.001 |
| Seguimiento, Año 4 | 23.5 | 30.3 | 6.7 [3.1; 10.3] | 22% | <0.001 |
| Seguimiento, Año 5 | 19.6 | 25.5 | 5.8 [2.2; 9.4] | 23% | 0.002 |
| Variables secundarias: Síntomas diarios de rinoconjuntivitis ^E durante la estación polínica de gramíneas | | | | | |
| Seguimiento, Año 5 | 15.2 | 19.5 | 4.4 [1.35; 7.40] | 22% | 0.005 |
| Variables secundarias: Puntuación de consumo de medicación diaria para la rinoconjuntivitis ^F | | | | | |

| durante la estación polínica de gramíneas | | | | | |
|---|-----|-----|-------------------|-----|--------|
| Seguimiento, Año 5 | 4.9 | 6.7 | 1.8 [0.9; 2.7] | 27% | <0.001 |
| <p>*Diferencia relativa= Diferencia absoluta/Placebo.</p> <p>^A Puntuación de síntomas: Puntuación media diaria de síntomas de rinoconjuntivitis para cada paciente durante la época de polinización de gramíneas. Los síntomas de rinoconjuntivitis incluían secreción nasal, congestión nasal, estornudos, picor de nariz, sensación de cuerpo extraño/enrojecimiento/picor de ojos y lagrimeo. Análisis paramétrico (transformación raíz cuadrada), diferencia relativa de las medias ajustadas.</p> <p>^B Puntuación de consumo de medicación: Mediana de la puntuación diaria de consumo de medicación para la rinoconjuntivitis para cada paciente durante la época de polinización de gramíneas. Los medicamentos empleados fueron comprimidos de loratadina, levocabastina en forma de colirio, budesonida en forma de aerosol nasal y comprimidos de prednisolona. Análisis no paramétrico, diferencia relativa de las medianas.</p> <p>^C Días buenos: porcentaje de días en los que los pacientes no utilizaron ningún medicamento de rescate y presentaron una puntuación de síntomas no superior a 2. Análisis paramétrico (datos no transformados),</p> <p>^D Síntomas medidos mediante una escala analógica visual (EVA) anual: la puntuación de la EVA describiendo “cómo ha estado de sus síntomas de alergia al polen durante la última semana” en una escala de 100 mm desde “sin síntomas” a “síntomas intensos” evaluados en una única ocasión. Análisis paramétrico, diferencias relativas de las medias ajustadas.</p> <p>^E Síntomas medidos mediante una escala analógica visual (EVA) diaria: la puntuación media diaria de la EVA describiendo “cómo ha estado de sus síntomas de alergia al polen hoy” en una escala de 100 mm desde “sin síntomas” a “síntomas intensos” durante un período de 14 días. Análisis paramétrico (datos transformados por raíz cuadrada), diferencias relativas de las medias ajustadas (transformación inversa).</p> <p>^F Puntuación de consumo de medicación: puntuación media de la medicación diaria de rinoconjuntivitis durante un período de 14 días. Análisis paramétrico (datos transformados por raíz cuadrada), diferencias relativas de las medias ajustadas (transformación inversa) .</p> | | | | | |

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los alérgenos en Grazax están constituidos principalmente por polipéptidos y proteínas, los cuales se fragmentarán en aminoácidos y polipéptidos pequeños en la luz del tracto gastrointestinal y en los tejidos. No cabe esperar que los alérgenos de Grazax se absorban de forma significativa en el torrente circulatorio. Por consiguiente, no se han realizado estudios farmacocinéticos en animales ni estudios clínicos investigando el perfil farmacocinético y el metabolismo de Grazax.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios convencionales sobre toxicidad general en ratones no muestran riesgos especiales para los seres humanos. En estudios toxicológicos realizados con perros, la dosificación diaria durante 52 semanas estuvo asociada con vasculitis/perivasculitis en los machos, pero no en las hembras. No cabe esperar que exista riesgo de desarrollar vasculitis/perivasculitis en los seres humanos. En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrio-fetal en ratones, ni el apareamiento ni la fertilidad se vieron afectados y no se hallaron efectos adversos en el feto. En un estudio sobre el desarrollo pre/postnatal, el desarrollo de los ratones fue normal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Gelatina (procedente de pescado)
 Manitol
 Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases blister de aluminio con lámina de aluminio despegable, en una caja de cartón. Cada blister contiene 10 liofilizados sublinguales.

Presentaciones: 30 (3x10) liofilizados sublinguales, 90 (9x10) liofilizados sublinguales y 100 (10x10) liofilizados sublinguales.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68398

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

19 diciembre 20244

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)