

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GRAZAX 75 000 SQ-T perorální lyofilizát

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Standardizovaný alergenový extrakt z travního pylu bojínku lučního (*Phleum pratense*)
Allergeni pollinis graminis extractum 75 000 SQ-T* na perorální lyofilizát.

*[Tableta se standardizovaným počtem jednotek kvality (SQ-T)]

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální lyofilizát

Bílý až šedobílý kruhový perorální lyofilizát označený vyraženým symbolem na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Onemocnění modifikující léčba rinitidy a konjunktivitidy vyvolané travním pylem u dospělých pacientů a dětí (starších 5 let) s klinicky významnými příznaky a diagnostikované pozitivním kožním prick testem a/nebo specifickým IgE testem na travní pyl.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka pro dospělé a děti (starší 5 let) je jeden perorální lyofilizát denně (75 000 SQ-T).

Léčba přípravkem Grazax smí být zahájena pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou alergických onemocnění a s léčbou alergických reakcí.

Starší pacienti

Není dostatek klinických zkušeností s imunoterapií přípravkem Grazax u starších pacientů (65 let nebo starší).

Pediatrická populace

Léčba přípravkem Grazax u dětí má být prováděna lékaři, kteří mají zkušenosti s terapií alergických onemocnění u dětí.

Není dostatek klinických zkušeností s imunoterapií přípravkem Grazax u dětí (mladších 5 let).

Způsob podání

Aby mohli pacient a lékař diskutovat o všech nežádoucích účincích a možném působení, doporučuje se, aby byla první dávka perorálního lyofilizátu vzata pod lékařským dohledem (20-30 minut).

Klinického účinku léčby alergické rinitidy a konjunktivitidy vyvolané travním pylem v sezóně je dosaženo, jestliže je s léčbou započato nejméně 4 měsíce před očekávaným začátkem sezóny travního pylu a pokračováno během celé sezóny. Jestliže je léčení započato 2-3 měsíce před sezónou, ještě může být dosaženo určitého účinku. Pokud nedojde k významnému zlepšení příznaků v průběhu první sezóny travního pylu, není indikace k pokračování léčby. Pro dlouhodobou účinnost a účinek modifikující onemocnění se doporučuje pokračovat v denní léčbě po dobu 3 po sobě následujících let.

Grazax je perorální lyofilizát. Perorální lyofilizát se musí z blistru vyjmout suchými prsty a vložit pod jazyk, kde se rozplyne.

Asi minutu se nesmí polykat. Během následných pěti minut se nemá nic jíst ani pít.

Perorální lyofilizát se má užít ihned po otevření blistru.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku (úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1).

Maligní nádorové onemocnění nebo systémové onemocnění postihující imunitní systém, např. autoimunitní onemocnění, imunokomplexové onemocnění nebo nemoci imunodeficiency.

Zánětlivá onemocnění ústní dutiny s těžkými příznaky jako orální lichen planus se vředy nebo těžká orální mykóza.

Pacienti s nekontrolovaným nebo těžkým astmatem (u dospělých: $FEV_1 < 70\%$ z předvídané hodnoty po přiměřené farmakologické léčbě, u dětí: $FEV_1 < 80\%$ z předvídané hodnoty po přiměřené farmakologické léčbě) nesmí být léčeni přípravkem Grazax.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těžké systémové alergické reakce

Po uvedení na trh byly hlášeny závažné anafylaktické reakce, a proto je lékařský dohled na začátku léčby důležitým opatřením. V některých případech se závažné anafylaktické reakce vyskytly po dávce, která následovala po dávce zahajovací.

Nástup systémových příznaků může zahrnovat zrudnutí, intenzivní pruritus dlaní rukou a plosků nohou, i jiných částí těla (jako při kopřivce). Může se též vyskytnout pocit horka, pocit nepohody a neklid anebo úzkost. V případě těžkých systémových reakcí, angioedému, polykacích obtíží, dýchacích obtíží, změn hlasu nebo pocitu plnosti v hrdle je třeba se ihned poradit s lékařem. V takových případech se léčení musí přerušit trvale nebo do doby, kdy lékař neporadí jinak. Jestliže se u pacientů s průvodním astmatem objeví příznaky a známky naznačující zhoršení astmatu, musí se léčení přerušit a ihned kontaktovat lékaře, aby zhodnotil pokračování léčby.

Zvýšené riziko závažných reakcí po podání přípravku Grazax existuje u pacientů, u kterých se rozvinula systémová reakce po subkutánní imunoterapii travními pyly. Podání přípravku Grazax by mělo být pečlivě zváženo a k dispozici by měly být prostředky k léčbě případných reakcí.

Závažné anafylaktické reakce se mohou léčit adrenalinem. Je třeba vyhodnotit, zda pacient bude schopen tolerovat adrenalin (např. léčba tricyklickými antidepresivy, IMAO, ICOMT a/nebo beta-blokátory) ve vzácných případech těžké systémové alergické reakce.

U pacientů se srdečním onemocněním může být zvýšené riziko v případě těžkých systémových alergických reakcí. Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem Grazax u pacientů se srdečním onemocněním jsou omezené.

Místní alergické reakce

Při léčení přípravkem Grazax je pacient vystaven alergenu způsobujícímu příznaky alergie. Proto lze po dobu léčení očekávat především mírné až středně těžké místní alergické reakce. Jestliže se u pacienta v důsledku léčby objeví významné místní nežádoucí účinky, má se zvážit použití antialergické léčby (např. antihistaminik).

Stav dutiny ústní

V případě ústní chirurgie včetně vytržení zubu a vypadnutí mléčného zubu u dětí, má být léčba přípravkem Grazax přerušena na 7 dnů, aby se umožnilo zhojení ústní dutiny.

Astma

Astma je známým rizikovým faktorem těžkých systémových alergických reakcí.

Grazax nebyl studován u pacientů s těžkým a nekontrolovaným astmatem.

Pacienti s astmatem musí být informováni o nutnosti okamžitě vyhledat lékaře, pokud dojde k náhlému zhoršení astmatu.

U pacientů s astmatem a s akutním infekčním onemocněním dýchacích cest je třeba počkat se zahájením léčby přípravkem Grazax až do vyléčení infekce.

Eozinofilní ezofagitida

Po uvedení na trh byly v souvislosti s léčbou přípravkem Grazax hlášeny ojedinělé případy eozinofilní ezofagitidy. U pacientů s těžkými nebo přetrvávajícími gastroezofageálními příznaky, jako je dysfagie, nebo dyspepsie, je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Grazax.

Souběžné očkování

Klinická zkušenost týkající se současně aplikovaného očkování a léčení přípravkem Grazax chybí. Po lékařském zvážení celkového stavu pacienta lze provést očkování bez přerušení léčby přípravkem Grazax.

Potravinové alergie

Grazax obsahuje želatinu získanou z ryb. Dostupné údaje nenaznačují zvýšené riziko alergických reakcí pro těžké alergiky na ryby. Avšak doporučuje se zvýšená pozornost při zahájení léčby přípravkem Grazax u těchto pacientů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí.

Současná léčba symptomatickými antialergiky (např. antihistaminiky, kortikosteroidy a/nebo stabilizátory žírných buněk) může zlepšit míru snášenlivosti pacienta k imunoterapii.

O možných rizicích současné imunoterapie s jinými alergeny během léčení přípravkem Grazax jsou dostupné pouze omezené údaje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o klinických zkušenostech s užíváním přípravku Grazax u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují zvýšené riziko pro plod. Během těhotenství nesmí být léčba přípravkem Grazax zahájena. Jestliže během léčby žena otěhotní, může v léčbě pokračovat po vyhodnocení celkového stavu pacientky (včetně plicní funkce) a reakcí na předchozí podávání přípravku Grazax. U pacientek s již existujícím astmatem se doporučuje pečlivý dohled během těhotenství.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se laktace a užívání přípravku Grazax. Účinnost na kojené děti se nepředpokládá.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility a užívání přípravku Grazax. U myši nebyl při léčbě přípravkem Grazax žádný vliv na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Grazax nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Jedinci, kteří užívají Grazax, mohou především očekávat mírné až středně těžké lokální alergické reakce, které se objeví na počátku léčby, a které mají tendenci ke spontánnímu ústupu během 1 až 7 dnů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou svědění úst, podráždění v hrdle a otoky v ústech. Ve většině případů se očekává, že se reakce objeví do 5 minut po podání přípravku Grazax v každý den výskytu a vymizí po minutách až hodinách. Mohou se objevit těžší lokální nebo systémové alergické reakce (viz bod 4.4).

Tabulka s přehledem nežádoucích účinků

Tabulka 1, ve které jsou prezentovány nežádoucí účinky, se zakládá na údajích z placebem kontrovaných klinických studií sledující léčbu přípravkem Grazax u dospělých a pediatrických pacientů se sezónní, travním pylem indukovanou rinokonjunktivitidou, včetně pacientů s mírným až středně těžkým souběžným astmatem navozeným travním pylem a ze spontánních hlášení.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle četnosti výskytu, v souladu s databází MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté</i>	Anafylaktická reakce, systémová alergická reakce
Poruchy nervového systému	<i>Méně časté</i>	Dysgeuzie, parestézie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Svědění oka, konjunktivitida, otok oka
	<i>Méně časté</i>	Oční hyperemie, iritace oka, zvýšená tvorba slz
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Velmi časté</i>	Ušní pruritus
	<i>Méně časté</i>	Ušní diskomfort, bolest ucha
	<i>Vzácné</i>	Otok ucha
Srdeční poruchy	<i>Méně časté</i>	Palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Podráždění v krku
	<i>Časté</i>	Kýchání, kašel, sucho v hrdle, dyspnoe, orofaryngeální bolest, faryngeální edém, rinorea, pocit přiškrcení v hrdle, nazální pruritus
	<i>Méně časté</i>	Faryngeální hypestezie, tonzilární hypertrofie, laryngeální edém, dysfonie, faryngeální erytém
	<i>Vzácné</i>	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Orální svědění, otok úst
	<i>Časté</i>	Otok rtu, orální diskomfort, parestezie orální, stomatitida, dysfagie, bolest břicha, průjem, dyspepsie, nevolnost, zvracení, erytém ústní sliznice, vřed úst, bolest úst, pruritus rtu
	<i>Méně časté</i>	Sucho v ústech, puchýř rtu, cheilitida, odynofagie, zvětšení slinné žlázy, hypersekrece slin, porucha jazyka, glositida, gastritida, refluxní choroba jícnu, břišní diskomfort, vřed na rtu, puchýře ústní sliznice
	<i>Vzácné</i>	Eozinofilní ezofagitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté</i>	Pruritus, kopřivka, vyrážka
	<i>Méně časté</i>	Angioedém, erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté</i>	Únava, hrudní diskomfort
	<i>Méně časté</i>	Pocit cizího tělesa

Popis vybraných nežádoucích účinků

Jestliže se u pacienta objeví v důsledku léčby významné nežádoucí účinky, musí se zvážit podání antialergik.

Po uvedení na trh byly hlášeny závažné anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku. Lékařský dohled na začátku léčby je proto důležitým opatřením. V některých případech se

závažné anafylaktické reakce vyskytly po dávce, která následovala po dávce zahajovací. Viz bod 4.2 a 4.4

V případě těžkých systémových reakcí, angioedému, polykacích obtíží, dýchacích obtíží, změn hlasu, hypotenze nebo pocitu plnosti v hrdle se musí ihned kontaktovat lékař. V takových případech se musí léčba přerušit natrvalo nebo dokud lékař neurčí jinak.

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů léčených přípravkem Grazax byl podobný profilu pozorovaného u dospělých. Většina nežádoucích účinků byla pozorována s podobnou četností u pediatrických pacientů ve srovnání s dospělými. V pediatrické populaci se iritace oka, bolest ucha, otok ucha, faryngeální erytém a puchýře ústní sliznice vyskytovaly s vyšší četností, než je uvedeno v Tabulce 1: iritace oka, bolest ucha, faryngeální erytém a puchýře ústní sliznice byly časté a otok ucha méně časté. Nežádoucí účinky byly především mírného až středně těžkého charakteru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ve studiích fáze I byli pacienti s alergií na travní pyl vystaveni dávkám do 1 000 000 SQ-T. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se expozice dávce vyšší než 75 000 SQ-T u dětí.

Jestliže se užívají dávky vyšší než doporučené denní dávky, může se nebezpečí nežádoucích účinků zvýšit, včetně nebezpečí celkových alergických reakcí nebo těžkých místních alergických reakcí. V případě závažných reakcí jako angioedému, polykacích obtíží, dýchacích obtíží, hlasových změn nebo pocitu plnosti v hrdle je nutné okamžité posouzení lékařem. Tyto reakce se mají léčit pomocí příslušné symptomatické medikace.

V takových případech se má léčba ukončit natrvalo nebo dokud lékař neurčí jinak.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Alergenové extrakty, travní pyl

ATC kód: V01AA02.

Mechanismus účinku

Grazax je přípravkem alergenové imunoterapie. Alergenová imunoterapie s alergenovými přípravky spočívá v opakovaném podávání alergenů pacientům s alergií za účelem modifikace

imunologické odpovědi na alergen, poskytnutí trvalé úlevy od příznaků, nižší potřeby antialergických léků a zlepšení kvality života během následné přirozené expozice alergenu.

Léčba přípravkem Grazax modifikuje onemocnění pacientů s rinitidou a rinokonjunktivitidou vyvolanou travními pyly s klinicky významnými příznaky. Modifikace onemocnění u dospělých a dětí je u rinokonjunktivitidy demonstrována přetrvávajícím postterapeutickým účinkem pozorovaným po dobu 2 let po ukončení 3leté léčby přípravkem Grazax.

Cílem farmakodynamického účinku je imunitní soustava. Záměrem je navodit imunitní reakci proti alergenu, jímž je pacient léčen. Úplnému a přesnému mechanismu děje vyvolávajícího klinický účinek specifické imunoterapie ještě zcela nerozumíme a není dostatečně doložen. Ukázalo se, že léčení přípravkem Grazax navodí celkovou kompetitivní protilátkovou odpověď na trávu a navodí vzestup specifického IgG₄ nepřetržitě po dobu tříleté léčby. Dva roky po ukončení léčby přípravkem Grazax byla stále přítomna zvýšená hladina specifického IgG₄. Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven.

Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých

Účinnost přípravku Grazax u rinokonjunktivitidy podávaného jednou denně byla vyhodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované mezinárodní studii (GT-08) u 634 dospělých pacientů s rinokonjunktivitidou vyvolanou travním pylem. 72 % pacientů mělo pozitivní kožní prick test na jeden nebo více jiných alergenů než travního pylu. Účinnost byla hodnocena na základě průměrného denního příznaku rinokonjunktivitidy a medikačního skóre během jedné sezóny travního pylu. Léčení bylo zahájeno nejméně 16 týdnů před očekávaným začátkem sezóny travního pylu a bylo v něm pokračováno po celý rok.

Denní podávání přípravku Grazax dospělým pacientům po dobu 3 let modifikovalo onemocnění prokázaným přetrvávajícím účinkem po ukončení terapie (účinek byl prokázán po 1 a 2 letech následného sledování). Stupeň účinku v průběhu 5 sezón kolísal s vrcholem v sezóně 2 a možným trendem k postupnému snižování od sezóny 3 k sezóně 5 (jedna další sezóna terapie a dvě sezóny následného sledování). Kolísání účinku léčby odpovídalo kolísání expozice travnímu pylu. Avšak v současnosti nelze stanovit, zda pokles expozice travnímu pylu lze pokládat za jediné vysvětlení možného trendu k postupnému snižování účinku terapie zaznamenaného v sezóně 3-5.

Účinnost a bezpečnost přípravku Grazax nebyla v sezóně travních pylů zjišťována u pacientů se závažnými alergickými příznaky vyvolanými jinými alergeny než travními pyly.

Výsledky tříleté denní léčby přípravkem Grazax (rok 1-3) a dvouletého následného sledování (rok 4-5) u dospělých pacientů jsou k dispozici v Tabulce 2 a Tabulce 3:

Tabulka 2. Primární cílové parametry účinnosti roky 1-5 u dospělých pacientů

	Léčba rok 1	Léčba rok 2	Léčba rok 3	Následné sledování rok 4	Následné sledování rok 5
Počet jedinců v analyzovaném souboru ^A					
Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
Skóre příznaků rinokonjunktivity ^B					
Grazax: průměr (medián)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo: průměr (medián)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)

Rozdíl v průměrech					
Absolutní	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]
Relativní k placebu (%)	31 %	36 %	29 %	26 %	25 %
[CI 95 %]	[22 %; 41 %]	[23 %; 49 %]	[14 %; 43 %]	[11 %; 41 %]	[9 %; 37 %]
p-hodnota ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Rozdíl v mediánech					
Absolutní	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Relativní k placebu (%)	32 %	44 %	37 %	31 %	31 %
Skóre medikace rinokonjunktivitidy^c					
Grazax: průměr (medián)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo: průměr (medián)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Rozdíl v průměrech					
Absolutní	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]
Relativní k placebu (%)	39 %	46 %	40 %	29 %	20 %
[CI 95 %]	[24 %; 54 %]	[24 %; 68 %]	[17 %; 63 %]	[4 %; 53 %]	[-8 %; 40 %]
p-hodnota ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Rozdíl v mediánech					
Absolutní	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Relativní k placebu (%)	55 %	73 %	60 %	52 %	21 %
^A Studie byla na začátku plánována jako jednoletá. 546 z původních 634 jedinců dokončilo první rok. Studie byla prodloužena o další 2 roky a 2 roky následného sledování. Do prodloužení bylo zařazeno 351 jedinců (74 jedincům nebylo pokračování nabídnuto z důvodu uzavření centra) a tito představovali reprezentativní podskupinu původních 634 subjektů. Počty subjektů v analýzách zahrnují všechny jedince poskytující denní zápisky během sezóny travního pylu. ^B Skóre příznaků: Střední skóre denních příznaků rinokonjunktivitidy každého jedince v období sezóny travního pylu. Příznaky rinokonjunktivitidy zahrnovaly výtok z nosu, ucpaný nos, kýčání, svědění nosu, pocit písku v očích, zarudnutí/svědění očí a slzení. Rozpětí skóre příznaků rinokonjunktivitidy bylo 0-18, vyšší hodnoty indikovaly dlouhodobé, velmi závažné příznaky ve všech zmíněných kategoriích. Ve studii bylo 95 % všech hlášení označeno 9 nebo méně. ^C Skóre medikace: střední denní skóre medikace každého jedince v době sezóny travního pylu. Léky, které mohly být použity, byly loratadin (6 bodů za tabletu) olopatadin oční kapky (1,5 bodu za kapku) (pouze roky 2-5), budesonid nosní sprej (1 bod za střík) a prednison 5 mg (1,6 bodu za tabletu). Rozpětí skóre medikace rinokonjunktivitidy bylo 0-36, vyšší hodnoty indikovaly dlouhodobou potřebu vysokých dávek všech uvedených léčivých látek. Ve studii bylo 95 % všech hlášení označeno 11 nebo méně.					

Tabulka 3. Sekundární cílové parametry účinnosti roky 1-5 u dospělých pacientů

	Grazax průměr (Medián)	Placebo průměr (Medián)	Absolutní rozdíl průměr [CI 95 %]	Relativní rozdíl* [CI 95 %]	p- hodnota ANOVA
Rok léčby 1					
Počet subjektů ^A	282	286			
Skóre kvality života ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26 % [16 %; 36 %]	<0,0001

Celkové hodnocení ^C	82 %	55 %	27 % [20 %; 34 %]	49 % [36 %; 63 %]	<0,0001
Dobré dny ^D	45 % (40 %)	33 % (22 %)	12 % [8 %; 17 %]	38 % [23 %; 53 %]	<0,0001
Procento pacientů s více jak 50 % dobrých dnů ^D	40 %	24 %	16 % [8 %; 24 %]	66 % [34 %; 98 %]	<0,0001
Rok léčby 2					
Počet subjektů ^A	172	144			
Skóre kvality života ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33 % [18 %; 49 %]	<0,0001
Dobré dny ^D	49,6 % (47,5 %)	33,4 % (26,5 %)	16,2 % [9,4 % -22,9 %]	48 % [28%; 69%]	<0,0001
Procento pacientů s více jak 50 % dobrých dnů ^D	47,1 %	28,5 %	18,6 % [7,5; 29,7]	65 % [26 %; 104 %]	0,0008
Dny bez příznaků a medikace ^F	45,8 % (42,6 %)	31,7 % (24,1 %)	14,2 % [6,0 %; 20,5 %]	45 % [19 %; 65 %]	<0,0001
Rok léčby 3					
Počet subjektů ^A	160	127			
Skóre kvality života ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07;0,40]	23 % [7 %; 40 %]	0,005 8
Dobré dny ^D	43,0 % (41,0 %)	30,4 % (22,0 %)	12,6% [5,6%; 19,7%]	41 % [18 %-65 %]	0,000 4
Procento pacientů s více jak 50 % dobrých dnů ^{DE}	43 %	24 %	19 % (odds ratio [□] 2,4 [1,4; 4,0])	79 %	0,001 1 [#]
Dny bez příznaků a medikace ^F	34,1 % (26,6 %)	24,1 % (14,8 %)	10,0 % [3,3 %;16,7 %]	41,7 % [14 %; 69 %]	0,003 5
Rok sledování 4					
Počet subjektů ^A	142	115			
Skóre kvality života ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08;0,41]	23 % [7 %; 38 %]	0,004 1
Dobré dny ^D	50,0 % (51,9 %)	38,1 % (31,6 %)	11,9 % [4,4 %;19,4 %]	31 % [12 %;50 %]	0,002 0
Procento pacientů s více jak 50 % dobrých dnů ^{DE}	53,1 %	34,0 %	19,1 % (odds ratio [□] 2,2 [1,3; 3,7])	56 %	0,003 1 [#]
Dny bez příznaků a medikace ^F	35,2 % (25,7 %)	27,6 % (17,2 %)	7,6 % [0,41 %-14,8 %]	27 % [1 %-54 %]	0,038 4
Rok sledování 5					
Počet subjektů ^A	137	104			
Skóre kvality života ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19 % [-2 %, 38 %]	0,058 7

Dobré dny ^D	49,7 % (51,1 %)	40,0 % (32,9 %)	9,74 % [1,5 %; 17,9]	24 % [3 %; 52 %]	0,0203
Procento pacientů s více jak 50 % dobrých dnů ^{DE}	49,5 %	35 %	14,5 % (odds ratio [□] 1,8 [1,1; 3,1])	41 %	0,0280 [#]
Dny bez příznaků a medikace ^F	33,5 % (25,9 %)	28,0 % (18,2 %)	5,5 % [-2,4 %; 13,4 %]	20 % [-8 %; 57 %]	0,1737
* Relativní rozdíl = absolutní rozdíl / Placebo; [□] odds ratio (poměr podílů pravděpodobnosti) pro výbornou kontrolu, [#] p-hodnota pro odds ratio					
^A Studie byla na začátku plánována jako jednoletá. 546 z původních 634 jedinců dokončilo první rok. Studie byla prodloužena o další 2 roky a 2 roky následného sledování. Do prodloužení bylo zařazeno 351 jedinců (74 jedincům nebylo pokračování nabídnuto z důvodu uzavření centra) a tito představovali reprezentativní podskupinu původních 634 subjektů. Počty subjektů v analýzách zahrnují všechny jedince poskytující denní zápisky během sezóny travního pylu. ^B Kvalita života byla hodnocena na základě dotazníku kvality života při rinokonjunktivitidě zahrnující 28 činností omezujících stavů, potíže se spaním, příznaky nosní a oční, příznaky kromě nosu a očí, praktické problémy a emoce. Vyšší hodnota odpovídá nižší kvalitě života. Rozpětí hodnot v dotazníku bylo 0--6, vyšší hodnota indikuje dlouhodobý závažný dopad ve všech položkách. Ve studii bylo 95 % všech hlášení označeno 4 nebo méně. ^C Celkové hodnocení: procento jedinců, které uvedlo zlepšení příznaků rinokonjunktivitidy v sezóně léčby v porovnání s předešlými sezónami. ^D Dobré dny: procento dní, kdy jedinci neužili žádnou medikaci a skóre příznaků nebylo vyšší než 2. ^E Rok 3 a 2 roky následného sledování, analýza průměrů pravděpodobného počtu jedinců s více jak 50 % dobrých dnů během odpovídající sezóny travního pylu. ^F Dny bez příznaků a medikace: procento dnů, kdy jedinci nepoužili žádnou záchrannou medikaci a neměli žádné příznaky.					

Statisticky významný účinek byl prokázán pro všechny sledované příznaky rinokonjunktivitidy (výtok z nosu, ucpaný nos, kýchání, svědění nosu, pocit písku v očích, zarudnutí/svědění očí a slzení).

Ve studiích s kratší předsezónní léčbou byla zjištěna nižší redukce příznaků a skóre medikace; léčba přípravkem Grazax přibližně 2 měsíce před a v průběhu sezóny travního pylu měla za následek snížení skóre příznaků o 16 % (p=0,071) a snížení skóre medikace o 28 % (p=0,047) (analýza účelu léčby).

Pediatrická populace

Krátkodobá účinnost přípravku Grazax u rinokonjunktivitidy byla zjišťována v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (GT-12) u 238 dětí (5-16 let věku) s rinokonjunktivitidou vyvolanou travními pyly s/bez astmatu. Léčba byla u pacientů zahájena před sezónou travních pylů a pokračovala během celé sezóny (viz Tabulka 4).

Dlouhodobá účinnost přípravku Grazax byla zjišťována v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované mezinárodní studii (GT-21) u 812 dětí (5-12 let věku) s klinicky významnou anamnézou alergické rinokonjunktivitidy vyvolané travním pylem a bez astmatu v anamnéze.

Denní podávání přípravku Grazax po dobu 3 let vedlo k přetrvávajícímu postterapeutickému účinku na příznaky rinokonjunktivitidy. Účinek na příznaky rinokonjunktivitidy byl zřejmý při posouzení během celého 5letého období studie, během 2letého následného sledování po ukončení léčby a na konci studie. Údaje o klinické účinnosti jsou prezentovány v Tabulce 4.

Tabulka 4. Účinnost přípravku Grazax na rinokonjunktivitidu u dětí

	Grazax	Placebo	Absolutní rozdíl [CI 95 %]	Relativní rozdíl* (%) [CI 95 %]	p- hodnota
GT-12					
Počet jedinců v analyzovaném souboru	117	121			
Primární cílové parametry					
Skóre příznaků rinokonjunktivitidy ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22 % [4 %; 38 %]	0,0215
Skóre medikace rinokonjunktivitidy ^B	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
Klíčové sekundární cílové parametry					
Skóre příznaků rinokonjunktivitidy ^A , vrchol sezóny travních pylů	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27 % [9 %;43 %]	0,0059
Skóre medikace rinokonjunktivitidy ^B , vrchol sezóny travních pylů	0,87	2,40	1,53	64 %	0,001 3
Dobré dny ^C	52 %	42 %	9 % [1 %; 17 %]	22 % [3 %; 45 %]	0,022 5
GT-21					
Počet jedinců v souboru celkové analýzy	398	414			
Sekundární cílový parametr: Roční příznaky rinokonjunktivitidy^D během sezóny travních pylů					
Rok léčby 1	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24 %	<0,001
Rok léčby 2	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29 %	<0,001
Rok léčby 3	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30 %	<0,001
Následné sledování, rok 4	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22 %	<0,001
Následné sledování, rok 5	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23 %	0,002
Sekundární cílový parametr: Denní příznaky rinokonjunktivitidy^E během sezóny travních pylů					
Následné sledování, rok 5	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22 %	0,005

Sekundární cílový parametr: Denní skóre medikace rinokonjunktivitidy^F během sezóny travních pylů					
Následné sledování, rok 5	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27 %	<0,001
* Relativní rozdíl = Absolutní rozdíl /Placebo. ^A Skóre příznaků: Střední skóre denních příznaků rinokonjunktivitidy každého jedince v období sezóny travního pylu. Příznaky rinokonjunktivitidy zahrnovaly výtok z nosu, ucpaný nos, kýčání, svědění nosu, pocit písku v očích, zarudnutí/svědění očí a slzení. Parametrická analýza (druhou odmocninou transformované údaje), relativní rozdíl zpětně transformovaných upravených průměrů. ^B Skóre medikace: Medián denního skóre medikace rinokonjunktivitidy každého jedince v době sezóny travního pylu. Použitými léky byly loratadin tablety, levokabastin oční kapky, budesonid nosní sprej a prednison tablety. Neparametrická analýza, relativní rozdíl středních hodnot. ^C Dobré dny: procento dní, kdy jedinci neužili žádnou medikaci a skóre příznaků nebylo vyšší než 2. Parametrická analýza (netransformované údaje), relativní rozdíl upravených parametrů. ^D Příznaky měřené ročním VAS skóre: Skóre vizuální analogové škály popisující „jakou měl subjekt sennou rýmu minulý týden“ na 100 mm škále od žádných příznaků po těžké příznaky, jednou zhodnocené. Parametrická analýza, relativní rozdíl upravených průměrů. ^E Příznaky měřené denním VAS skóre: Průměrné denní skóre vizuální analogové škály popisující „jakou měl subjekt sennou rýmu dnes“ na 100 mm škále od žádných příznaků po těžké příznaky, po dobu 14 dní. Parametrická analýza (druhou odmocninou transformované údaje), relativní rozdíl zpětně transformovaných upravených průměrů. ^F Skóre medikace: Průměrné denní skóre medikace rinokonjunktivitidy během období 14 dní. Parametrická analýza (druhou odmocninou transformované údaje), relativní rozdíl zpětně transformovaných upravených průměrů.					

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hlavní součástí alergenů v přípravku Grazax jsou polypeptidy a bílkoviny, u nichž se předpokládá, že budou v lumenu gastrointestinálního traktu a v tkáních rozloženy na aminokyseliny a malé polypeptidy. Předpokládá se, že alergeny z přípravku Grazax nejsou vstřebávány do cévního systému ve významném rozsahu. Proto nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie na zvířatech ani klinické studie zkoumající farmakokinetický profil a metabolismus přípravku Grazax.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obvyklé studie týkající se obecné toxicity u myši neobjevily žádné zvláštní nebezpečí pro lidi. V toxikologických studiích na psech, kteří dostávali každodenní dávku po 52 týdnech, vznikla vaskulitida anebo perivaskulitida u samců, avšak ne u samic. Nepředpokládá se, že by bylo nebezpečí vzniku vaskulitidy anebo perivaskulitidy u lidí. V kombinované studii vývoje plodnosti a embryofetálního vývoje u myši nebylo ovlivněno páření a plodnost a nebyly zjištěny žádné nepříznivé nálezy u plodu. Ve studii pre-/postnatálního vývoje byl vývoj myši normální.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Želatina (rybího původu)

Mannitol

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové blistrové karty s odstranitelnou hliníkovou fólií ve vnější krabici. Jedna blistrová karta obsahuje 10 perorálních lyofilizátů.

Velikost balení: 30 (3x10), 90 (9x10) a 100 (10x10) perorálních lyofilizátů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ALK-Abelló A/S

Bøge Alle 6-8

2970 Hørsholm

Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/467/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 11. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 5. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 4. 2020