

## 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*) Graminis pollinis 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 na jedné straně negativním reliéfem.

### 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). Nejsou klinické zkušenosti s imunoterapií Grazaxem u dětí (<5 let) a u starších pacientů (≥65 let).

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

##### *Pediatrická populace*

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

### *Způsob podání*

Aby mohli pacient a lékař hovořit o případných nežádoucích účincích a možných protiopatřeních, 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 ní započato nejméně 4 měsíce před očekávaným začátkem sezóny travního pylu a pokračováno během celé sezóny. Jestliže je léčení započato 2-3 měsíce před sezónou, může být také dosaženo určitého účinku. Pokud nedojde k významnému zlepšení příznaků v průběhu první sezóny travního pylu, není indikace k pokračování léčby. Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Grazax denně po dobu 3 po sobě jdoucích let k zajištění dlouhodobé účinnosti a onemocnění modifikujícího účinku.

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 musí užít ihned po otevření blistru.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Zhoubný nádor nebo systémové onemocnění postihující imunitní systém, např. autoimunitní choroby, imunokomplexové onemocnění nebo nemoci z nedostatečnosti imunity.

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

Pacienti s nezvládnutým 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**

#### *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 celkových příznaků může zahrnovat zrudnutí, intenzivní svědění dlaní rukou a plosek nohou, i jiných částí těla (jako při kopřivce). Může se též vyskytnout pocit horka, celková nevolnost a neklid anebo úzkost. V případě těžkých celkových reakcí, angioedému, polykacích obtíží, dušnosti, změn hlasu nebo pocitu plnosti v krku 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 ukazující na zhoršení astmatu, musí se léčení přerušit a ihned požádat o radu 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. U pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a/nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAO) mohou být účinky adrenalinu zesíleny s možnými fatálními důsledky; to vše je nutno vzít před zahájením specifické imunoterapie v úvahu.

#### *Místní alergické reakce*

Při léčení přípravkem Grazax je pacient vystaven alergenu způsobujícímu příznaky alergie. Proto lze po dobu léčení očekávat především mírné až středně závažné místní alergické reakce. Jestliže se u pacienta v důsledku léčby objeví významné místní nežádoucí účinky, má se zvážít 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.

#### *Děti*

U dětí s průvodním astmatem prodávajících akutní onemocnění horních cest dýchacích má být léčba přípravkem Grazax dočasně přerušena, dokud nedojde k vyléčení infekce.

#### *Eozinofilní ezofagitida*

Po uvedení na trh byly v souvislosti s léčbou Grazaxem hlášeny ojedinělé případy eozinofilní ezofagitidy. U pacientů se závažnými nebo přetrvávajícími gastroezofageálními příznaky, jako je dysfagie, nebo dyspepsie, je třeba zvážít přerušení léčby Grazaxem.

#### *Souběžné očkování*

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

#### *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 Grazaxem u těchto pacientů.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současná léčba symptomatickými antialergiky (např. antihistaminiky, kortikosteroidy a/nebo stabilizátory žírných buněk) může pacientovi zvednout hladinu snášenlivosti imunoterapie.

O možných rizicích současné imunoterapie s jinými alergeny během léčení Grazaxem nejsou dostupné žádné údaje.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### *Těhotenství*

Neexistují žádné údaje o klinických zkušenostech s používáním Grazaxu u těhotných žen nejsou klinické zkušenosti. Studie na zvířatech neukazují zvýšené nebezpečí pro plod. Během těhotenství nesmí být léčba Grazaxem zahájena. Jestliže během léčení žena otěhotní, může léčení pokračovat po vyhodnocení celkového stavu pacientky (včetně plicní funkce) a reakcí na předchozí podávání Grazaxu. U pacientek s předchozím astmatem se během těhotenství doporučuje zvýšený dohled.

### *Kojení*

O používání Grazaxu v období laktace nejsou k dispozici klinické údaje. Účinky na kojené děti se nepředpokládají.

### *Fertilita*

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility a užívání přípravku Grazax.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčení Grazaxem nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Ve studiích šetřících léčení Grazaxem v denní dávce 75 000 SQ-T u dospělých a pediatrických pacientů, 57 % léčených pacientů hlásilo nežádoucí účinky během prvních 3 měsíců léčby. Počet pacientů, kteří hlásili nežádoucí účinky během pokračující léčby, výrazně klesal.

Velmi často hlášenými nežádoucími reakcemi u dospělých a pediatrických pacientů léčených Grazaxem byly místní alergické reakce v ústech, které byly většinou lehké až mírné. U většiny pacientů začínaly tyto reakce během začátku léčby, trvaly minuty až hodiny po každém užití Grazaxu a měly tendenci ke spontánnímu ústupu během 1 až 7 dnů.

### *Tabulka s přehledem nežádoucích účinků*

Tabulka 1, ve které jsou prezentovány nežádoucí účinky, se zakládá na údajích z kontrolovaných klinických studií sledujících léčbu přípravkem Grazax u dospělých a pediatrických pacientů se sezónní, travním pylem indukovanou rinokonjunktivitidou, včetně pacientů s lehkým až mírným souběžným astmatem navozeným travním pylem.

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
Infekce a infestace	<i>Velmi časté</i>	Nazofaryngitida
	<i>Časté</i>	Faryngitida, rinitida, infekce horních dýchacích cest

	<i>Méně časté</i>	Laryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté</i>	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté</i>	Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Bolesti hlavy, parestézie, závratě,
	<i>Méně časté</i>	Dysgeuzie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Svědění očí, konjunktivitida
	<i>Méně časté</i>	Hyperémie spojivky, podráždění spojivky, zvýšené slzení, otok očí, otok víčka
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Časté</i>	Svědění uší
	<i>Méně časté</i>	Nepříjemné pocity v uchu, bolest ucha
Srdeční poruchy	<i>Méně časté</i>	palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Podráždění hrdla
	<i>Časté</i>	Kýchání, astma, kašel, sucho v krku, dyspnoe, nazální překrvení, orofaryngeální bolest, faryngální otok, rinorea, alergická rinitida, pocit přiškrcení v hrdle, sípot, svědění nosu
	<i>Méně časté</i>	Dysfonie, faryngeální erytém, faryngální hypestezie, tonzilární hypertrofie, nepříjemné pocity v nose, nepříjemné pocity v oblasti orofaryngu
	<i>Vzácné</i>	bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté</i>	Svědění úst
	<i>Časté</i>	Otok v ústech, otok rtů, nepříjemný pocit v ústech, parestezie úst, stomatitida, oteklý jazyk, dysfagie, bolest břicha, průjem, dyspepsie, nevolnost, zvracení, erytém sliznice dutiny ústní, vředy v ústech, glosodynie, svědění jazyka
	<i>Méně časté</i>	Otok patra, sucho v ústech, puchýř na rtu, cheilitida, bolest v ústech, nepříjemné pocity v ústech, odynofagie, zvětšení slinných žláz, hypersekrece slin, otok dásní, bolest dásní, aftózní stomatitida, puchýřky na jazyku, poruchy jazyka, glositida, gastritida, refluxní choroba jícnu, nepříjemné pocity v oblasti břicha, snížená chuť k jídlu, puchýřovatení sliznice dutiny ústní, vředy na jazyku
	<i>Vzácné</i>	Eozinofilní ezofagitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté</i>	Pruritus, kopřivka, vyrážka
	<i>Méně časté</i>	Ekzém, angioedém, jako otok obličeje, erytém, návaly
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté</i>	Únava, pocit tísně na hrudi, pyrexie
	<i>Méně časté</i>	Bolest na hrudi, pocit horka, celkový pocit nemoci, pocit cizího tělesa

### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Jestliže se u pacienta objeví v důsledku léčby závažné 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 závažných celkových reakcí, angioedému, polykacích potíží, dušnosti, 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 dětí a dospívajících léčených přípravkem Grazax byl obecně obdobný jako u dospělých. V pediatrické populaci se kašel, bolest ucha, aftózní stomatitida, faryngeální erytém a ekzém vyskytovaly s vyšší četností, než je uvedeno v Tabulce 1: kašel byl velmi častý a ostatní nežádoucí účinky časté. Nežádoucí účinky byly především mírného až středně závažného 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](http://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 reakcí nebo těžkých místních reakcí. V případě závažných reakcí jako angioedému, polykacích obtíží, obtížného dýchání, 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 alergenů.

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 alergenů, jimž je pacient léčen. Úplnému a přesnému mechanismu děje vyvolávajícího klinický účinek specifické imunoterapie ještě zcela nerozumíme a není dostatečně doložen. Ukázalo se, že léčení Grazaxem navodí celkovou kompetitivní protilátkovou odpověď na trávu a navodí vzestup specifického IgG<sub>4</sub> nepřetržitě po dobu tříleté léčby. Dva roky od ukončení léčby přípravkem Grazax bylo nadále přítomné zvýšení hladiny specifického IgG<sub>4</sub>. Klinický význam těchto nálezů se nezjišťoval.

#### Klinická účinnost u dospělých osob

Účinnost přípravku Grazax u rinokonjunktivitidy podávaného jednou denně byla vyhodnocena v randomizované, dvojitě 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 Grazaxu 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**

	<b>Léčba rok 1</b>	<b>Léčba rok 2</b>	<b>Léčba rok 3</b>	<b>Následné sledování rok 4</b>	<b>Následné sledování rok 5</b>
Počet jedinců v analyzovaném souboru <sup>A</sup>					

Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
<b>Skóre příznaků rinokonjunktivity<sup>B</sup></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 <sub>95%</sub> ]	[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 <sub>95%</sub> ]	[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%
<b>Skóre medikace rinokonjunktivity<sup>C</sup></b>					
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 <sub>95%</sub> ]	[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 <sub>95%</sub> ]	[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%
<p><sup>A</sup> 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 následního 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.</p> <p><sup>B</sup> Skóre příznaků: Střední skóre denních příznaků rinokonjunktivity každého jedince v období sezóny travního pylu. Příznaky rinokonjunktivity zahrnovaly výtok z nosu, ucpaný nos, kýčání, svědění nosu, pocit písku v očích, zarudnutí/svědění očí a slzení. Rozpětí skóre příznaků rinokonjunktivity bylo 0-18, vyšší hodnoty indikovaly dlouhodobé, velmi závažné příznaky ve všech zmíněných kategoriích. Ve studii bylo 95% všech hlášení označeno 9 nebo méně.</p> <p><sup>C</sup> 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 rinokonjunktivity bylo 0-36, vyšší hodnoty indikovaly dlouhodobou potřebu vysokých dávek všech uvedených léčivých látek. Ve studii bylo 95% všech hlášení označeno 11 nebo méně.</p>					

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

	Grazax průměr (Medián)	Placebo průměr (Medián)	Absolutní rozdíl průměr [CI <sub>95%</sub> ]	Relativní rozdíl* [CI <sub>95%</sub> ]	p- hodnota ANOVA
--	------------------------------	-------------------------------	----------------------------------------------------	----------------------------------------------	------------------------



<b>Rok léčby 1</b>					
Počet subjektů <sup>A</sup>	282	286			
Skóre kvality života <sup>B</sup>	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26% [16%; 36%]	<0,0001
Celkové hodnocení <sup>C</sup>	82%	55%	27% [20%; 34%]	49% [36%; 63%]	<0,0001
Dobré dny <sup>D</sup>	45% (40%)	33% (22%)	12% [8%; 17%]	38% [23%; 53%]	<0,0001
Procento pacientů s více jak 50% dobrých dnů <sup>D</sup>	40%	24%	16% [8%; 24%]	66% [34%; 98%]	<0,0001
<b>Rok léčby 2</b>					
Počet subjektů <sup>A</sup>	172	144			
Skóre kvality života <sup>B</sup>	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33% [18%; 49%]	<0,0001
Dobré dny <sup>D</sup>	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 <sup>D</sup>	47,1%	28,5%	18,6% [7,5; 29,7]	65% [26%; 104%]	0,0008
Dny bez příznaků a medikace <sup>F</sup>	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0%; 20,5%]	45% [19%; 65%]	<0,0001
<b>Rok léčby 3</b>					
Počet subjektů <sup>A</sup>	160	127			
Skóre kvality života <sup>B</sup>	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07;0,40]	23% [7%; 40%]	0,0058
Dobré dny <sup>D</sup>	43,0% (41,0%)	30,4% (22,0%)	12,6% [5,6%; 19,7%]	41% [18 %-65%]	0,0004
Procento pacientů s více jak 50% dobrých dnů <sup>DE</sup>	43%	24%	19% (odds ratio <sup>□</sup> 2.4 [1.4; 4.0])	79%	0,0011 <sup>#</sup>
Dny bez příznaků a medikace <sup>F</sup>	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3%;16,7%]	41,7% [14%;69%]	0,0035
<b>Rok sledování 4</b>					
Počet subjektů <sup>A</sup>	142	115			
Skóre kvality života <sup>B</sup>	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08;0,41]	23% [7%; 38%]	0,0041
Dobré dny <sup>D</sup>	50,0% (51,9%)	38,1% (31,6%)	11,9% [4,4%;19,4%]	31% [12%;50%]	0,0020
Procento pacientů s více jak 50% dobrých dnů <sup>DE</sup>	53,1%	34,0%	19,1% (odds ratio <sup>□</sup> 2.2 [1.3; 3.7])	56%	0,0031 <sup>#</sup>
Dny bez příznaků a medikace <sup>F</sup>	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41%-14,8%]	27% [1%-54%]	0,0384

<b>Rok sledování 5</b>					
Počet subjektů <sup>A</sup>	137	104			
Skóre kvality života <sup>B</sup>	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19% [-2%, 38%]	0,0587
Dobré dny <sup>D</sup>	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 <sup>DE</sup>	49,5%	35%	14,5% (odds ratio <sup>□</sup> 1,8 [1,1; 3,1])	41%	0,0280 <sup>#</sup>
Dny bez příznaků a medikace <sup>F</sup>	33,5% (25,9%)	28,0% (18,2%)	5,5% [-2,4%; 13,4%]	20% [-8%; 57%]	0,1737
* Relativní rozdíl =  absolutní rozdíl  / Placebo; <sup>□</sup> odds ratio (poměr podílů pravděpodobnosti) pro výbornou kontrolu, <sup>#</sup> p-hodnota pro odds ratio					
<sup>A</sup> 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					
<sup>B</sup> 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.					
<sup>C</sup> Celkové hodnocení: procento jedinců, které uvedlo zlepšení příznaků rinokonjunktivitidy v sezóně léčby v porovnání s předešlými sezónami					
<sup>D</sup> Dobré dny: procento dní, kdy jedinci neužili žádnou medikaci a skóre příznaků nebylo vyšší než 2.					
<sup>E</sup> Rok 3 a 2 roky následného sledování, analýza průměrů pravděpodobného počtu jedinců s více jak 50% dobrých dnů během odpovídající sezóny travního pylu.					
<sup>F</sup> 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, kýčání, 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 Grazaxem 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).

#### Klinická účinnost u dětí

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, dvojitě 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 rinokonjunktivitu u dětí**

	Grazax	Placebo	Absolutní rozdíl [CI <sub>95%</sub> ]	Relativní rozdíl* (%) [CI <sub>95%</sub> ]	p- hodnota
<b>GT-12</b>					
Počet jedinců v v analyzovaném souboru	117	121			
<b>Primární cílové parametry</b>					
Skóre příznaků rinokonjunktivitidy <sup>A</sup>	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%; 38%]	0,0215
Skóre medikace rinokonjunktivitidy <sup>B</sup>	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
<b>Klíčové sekundární cílové parametry</b>					
Skóre příznaků rinokonjunktivitidy <sup>A</sup> , vrchol sezóny travních pylů	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%;43%]	0,0059
Skóre medikace rinokonjunktivitidy <sup>B</sup> , vrchol sezóny travních pylů	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
Dobré dny <sup>C</sup>	52%	42%	9% [ 1%; 17%]	22% [3%; 45%]	0,0225
<b>GT-21</b>					
Počet jedinců v souboru celkové analýzy	398	414			
<b>Sekundární cílový parametr: Roční příznaky rinokonjunktivitidy<sup>D</sup> během sezóny travních pylů</b>					
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,	19,6	25,5	5,8	23%	0,002

rok 5			[2,2; 9,4]		
<b>Sekundární cílový parametr: Denní příznaky rinokonjunktivitidy<sup>E</sup> během sezóny travních pylů</b>					
Následné sledování, rok 5	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22%	0,005
<b>Sekundární cílový parametr: Denní skóre medikace rinokonjunktivitidy<sup>F</sup> během sezóny travních pylů</b>					
Následné sledování, rok 5	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27%	<0,001
<p>* Relativní rozdíl =  Absolutní rozdíl /Placebo.</p> <p><sup>A</sup> Skóre příznaků: Střední skóre denních příznaků rinokonjunktivitidy každého jedince v období sezóny travního pylu. Příznaky rinokonjunktivitidy zahrnovaly výtok z nosu, ucpaný nos, kýchání, svědění nosu, pocit písku v očích, zarudnutí/svědění očí a slzení. Parametrická analýza (druhou odmocninou transformované údaje), relativní rozdíl zpětně transformovaných upravených průměrů.</p> <p><sup>B</sup> 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.</p> <p><sup>C</sup> Dobré dny: procento dní, kdy jedinci neužili žádnou medikaci a skóre příznaků nebylo vyšší než 2. Parametrická analýza (netransformované údaje), relativní rozdíl upravených parametrů.</p> <p><sup>D</sup> Příznaky měřené ročním VAS skóre: Skóre vizuální analogové škály popisující „jakou měl subjekt sennou rýmu minulý týden“ na 100mm škále od žádných příznaků po těžké příznaky, jednu zhodnocené. Parametrická analýza, relativní rozdíl upravených průměrů.</p> <p><sup>E</sup> Příznaky měřené denním VAS skóre: Průměrné denní skóre vizuální analogové škály popisující „jakou měl subjekt sennou rýmu dnes“ na 100mm škále od žádných příznaků po těžké příznaky, po dobu 14 dní. Parametrická analýza (druhou odmocninou transformované údaje), relativní rozdíl zpětně transformovaných upravených průměrů.</p> <p><sup>F</sup> Skóre medikace: Průměrné denní skóre medikace rinokonjunktivitidy během období 14 dní. Parametrická analýza (druhou odmocninou transformované údaje), relativní rozdíl zpětně transformovaných upravených průměrů.</p>					

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hlavní část alergenů v Grazaxu jsou polypeptidy a bílkoviny, které budou v lumen gastrointestinálního traktu a v tkáních rozloženy na aminokyseliny a malé polypeptidy. Předpokládá se, že alergeny z Grazaxu nejsou vstřebávány do cévního systému ve významném rozsahu. Proto nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie na zvířatech ani klinické studie vyšetřující farmakokinetický profil a metabolismus Grazaxu.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obvyklé studie týkající se obecné toxicity a reprodukční toxicity u myši neobjevily žádné zvláštní nebezpečí pro lidi. V toxikologických studiích na psech, kteří dostávali každodenní dávku po 52 týdnů, vznikla vaskulitida anebo perivaskulitida u samců, avšak ne u samic. Nepředpokládá se, že by bylo nebezpečí vzniku vaskulitidy anebo perivaskulitidy u lidí.

## **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 uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hliníkové blistrové karty s odstranitelnou hliníkovou fólií v zevní kartónové krabici. Každý blister 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**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ALK-Abelló A/S  
Bøge Alle 6-8  
DK- 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**

26. 9. 2018

**Před předepsáním přípravku si pozorně přečtete souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci.**

**Lék je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen ze zdravotního pojištění.**