

sp. zn. sukls51904/2014  
a k sp. zn. sukls199086/2014

## **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.

Měl by být proveden pečlivý výběr dětí, pro které je léčba vhodná (viz bod 4.2).

#### **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 osob (≥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 by měla být prováděna lékaři, kteří mají zkušenosti s terapií alergických onemocnění u dětí, a pacienti by měli být pečlivě vybíráni s ohledem na očekávaný stupeň účinnosti v této věkové skupině (viz bod 5.1).

#### *Způsob podání*

Aby mohli pacient a lékař hovořit o případných nežádoucích účincích a možných protipatřeních, doporučuje se, aby byla první dávka perorálního lyofilizátu vzata pod lékařským dohledem (20-30 minut).

Pokud nedojde k významnému zlepšení příznaků v průběhu první sezóny travního pylu, není indikace k pokračování léčby.

Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Grazax po dobu 3 let. K dispozici jsou údaje o léčbě trvající 3 roky a následném dvouletém sledování dospělých pacientů. Nejsou k dispozici údaje o léčbě u dětí trvající déle než 1 sezónu travního pylu.

Klinického účinku léčby provedené v první sezóně je dosaženo, jestliže je s ní započato nejméně 4 měsíce před očekávaným začátkem sezóny travního pylu. Jestliže je léčení započato 2-3 měsíce před sezónou, může být také dosaženo určitého 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, onemocnění imunitního komplexu 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 imunoterapií Grazaxem.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případě ústní chirurgie včetně vytržení zubu, vypadnutí mléčného zubu u dětí, by měla být léčba Grazaxem přerušena na 7 dnů, aby se umožnilo zhojení ústní dutiny.

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

Při léčení Grazaxem je pacient vystaven alergenu způsobujícímu příznaky alergie. Proto lze po dobu léčení očekávat především lehké nebo mírné místní alergické reakce. Jestliže se u pacienta v důsledku léčby objeví významné místní nežádoucí reakce, musí se zvážit použití antialergické léčby (např. antihistaminik).

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 (IMAO) mohou být účinky adrenalinu zesíleny s možnými fatálními důsledky; to vše je nutno vzít před zahájením specifické imunoterapie v úvahu.

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 zvážit přerušení léčby Grazaxem.

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

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, 56 % 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 nemocných začínaly tyto reakce na 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*

Níže uvedená tabulka nežádoucích účinků 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost výskytu</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	<b><i>Velmi časté</i></b>	Nazofaryngitida
	<b><i>Časté</i></b>	Faryngitida, rinitida, infekce horních dýchacích cest
	<b><i>Méně časté</i></b>	Laryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	<b><i>Méně časté</i></b>	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	<b><i>Méně časté</i></b>	Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	<b><i>Časté</i></b>	Bolesti hlavy, parestézie
	<b><i>Méně časté</i></b>	Závratě, dysgeuzie
Poruchy oka	<b><i>Časté</i></b>	Svědění očí, konjunktivitida
	<b><i>Méně časté</i></b>	Hyperémie spojivky, podráždění spojivky, zvýšené slzení, otok očí, otok víčka
Srdeční poruchy	<b><i>Méně časté</i></b>	palpitace
Poruchy ucha a labyrintu	<b><i>Časté</i></b>	Svědění uší
	<b><i>Méně časté</i></b>	Nepříjemné pocity v uchu, bolest ucha
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<b><i>Velmi časté</i></b>	Podráždění hrdla
	<b><i>Časté</i></b>	Kýchání, astma, kašel, sucho v krku, dyspnoe, nepříjemné pocity v nose, překrvení nosu, orofaryngeální bolest, faryngální otok, rinorea, alergická rinitida
	<b><i>Méně časté</i></b>	Dysfonie, pocit stažení hrdla, faryngeální erytém, faryngální hypestézie, tonzilární hypertrofie, sípání, puchýřovatení v oblasti orofaryngu
	<b><i>Vzácné</i></b>	bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	<b><i>Velmi časté</i></b>	Svědění úst
	<b><i>Časté</i></b>	Otok v ústech, otok rtů, nepříjemný pocit v ústech, parestézie úst, stomatitida, oteklý jazyk, dysfagie, bolest břicha, průjem, dyspepsie, nevolnost, zvracení

	<b><i>Méně časté</i></b>	Erytém sliznice ústní dutiny, nepříjemné pocity v oblasti orofaryngu, otok patra, sucho v ústech, puchýř na rtu, cheilitida, bolest v ústech, nepříjemné pocity v ústech, odynofagie, zvětšení slinných žláz, hypersekrece slinných žláz, otok dásní, bolest dásní, aftózní stomatitida, vřed v ústech, puchýřky na jazyku, poruchy jazyka, glositida, glosodynie, gastritida, gastroesofageální reflux, nepříjemné pocity v oblasti břicha, snížená chuť k jídlu
	<b><i>Vzácné</i></b>	Eosinofilní esofagitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<b><i>Časté</i></b>	Pruritus, kopřivka, ekzém, vyrážka
	<b><i>Méně časté</i></b>	Angioedém jako otok obličeje, erytém, návaly
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<b><i>Časté</i></b>	Únava, pocit tísně na hrudi, pyrexie
	<b><i>Méně časté</i></b>	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 anebo dokud lékař neurčí jinak.

### *Pediatrická populace*

Profil nežádoucích účinků u dětí a dospívajících léčených přípravkem Grazax byl obecně obdobný jako u dospělých. Následující nežádoucí účinky se v pediatrické populaci objevují ve vyšší četnosti (časté), než je uvedeno v tabulce výše: nezávažné alergické reakce, podráždění spojivky, otok hltanu, puchýř na rtu, zvětšení slinných žláz, erytém, bolesti ucha a bolest na hrudi. Nežádoucí účinky jsou většinou 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 dávám 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 doporučované 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 musí 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.

#### Způsob účinku

Specifická imunoterapie s alergenovými přípravky spočívá v opakovaném podávání alergenů pacientům s alergií, aby došlo k aktivaci imonumodulačních mechanismů, trvalé úlevě od příznaků, nižší potřebě antialergických léků a zlepšení kvality života během následné přirozené expozice alergenu.

Denní podávání přípravku Grazax dospělým pacientům po dobu 3 let ovlivnilo trvale onemocnění po ukončení terapie (účinek byl prokázán po 1 i 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, viz tabulka níže). Kolísání účinku léčby odpovídalo kolísání expozici k travnímu pylu. Avšak v současnosti nelze stanovit, zda pokles expozice k travnímu pylu lze pokládat za jediné vysvětlení možného trendu k postupnému snižování účinku terapie zaznamenaného v sezóně 3-5. Grazax se používá k léčebné modifikaci onemocnění pacientů s rinitidou a rinokonjunktivitidou vyvolanou travními pyly.

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. Po dvou letech od ukončení léčby byly specifický IgG<sub>4</sub> stále zvýšen. Klinický význam těchto nálezů se nezjišťoval.

### Klinická účinnost u dospělých osob

Účinnost Grazaxu podávaného jednou denně u 634 dospělých pacientů s travním pylem navozenou rinokonjunktivitidu byla vyhodnocena v placebem kontrolované, dvojité slepé, randomizované mnohonárodní studii. 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.

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

Výsledky tříleté denní léčby přípravkem Grazax (rok 1-3) a dvouletého sledování (rok 4-5) jsou k dispozici:

#### **Primární cílové parametry účinnosti roky 1-5**

	Léčba rok 1	Léčba rok 2	Léčba rok 3	Následné sledování rok 4	Následné sledování rok 5
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 rinokonjunktivitidy <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%

<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.

<sup>B</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. 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.

<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 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.

### Sekundární cílové parametry účinnosti roky 1-5

	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

			%]		
<sup>±</sup> Procento pacientů s více jak 50% dobrých dnů <sup>D</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
<sup>±</sup> Procento pacientů s více jak 50% dobrých dnů <sup>D</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
<sup>±</sup> Procento pacientů s více jak 50% dobrých dnů <sup>D</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, 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 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

Účinnost Grazaxu byla zjišťována v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u dětí (5-16 let) s/bez astmatu s rinokonjunktivitidou vyvolanou travními pyly. Léčba byla u pacientů zahájena před sezónou travních pylů a pokračovala během celé sezóny. Údaje o klinické účinnosti Grazaxu na rinokonjunktivitidu u dětí jsou uvedeny v následující tabulce.

#### *Účinnost u dětí*

	<b>Grazax</b>	<b>Placebo</b>	<b>Absolutní rozdíl [CI<sub>95%</sub>]</b>	<b>Relativní rozdíl* (%) [CI<sub>95%</sub>]</b>	<b>p- hodnota</b>
Počet jedinců v v analyzovaném souboru	117	121			
<b><i>Primární cílové parametry</i></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><i>Klíčové sekundární cílové parametry</i></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
<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. <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. <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. *relativní rozdíl =  absolutní rozdíl  / Placebo.					

## **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 myší 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

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a velikost 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**

30.7.2015