

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. NÁZOV LIEKU

GRAZAX, 75 000 SQ-T, sublingválny lyofilizát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Štandardizovaný extrakt alergénov trávového peľu z timotejky lúčnej (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T* v sublingválnom lyofilizáte.

* [Standardised Quality units Tablet (SQ-T) = Tableta so štandardizovaným počtom jednotiek kvality (SQ-T)]

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválny lyofilizát

Biely až sivobiely okrúhly sublingválny lyofilizát označený vyrazeným znakom na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ochorenie modifikujúca liečba rinitídy a konjunktivitídy vyvolané trávovým peľom u dospelých pacientov a detí (starších ako 5 rokov) s klinicky významnými príznakmi a diagnostikované pozitívnym kožným prick testom a/alebo špecifickým IgE testom na trávový peľ.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých a pre deti (staršie ako 5 rokov) je jeden sublingválny lyofilizát (75 000 SQ-T) denne.

Liečbu liekom Grazax môžu začať iba lekári so skúsenosťami s liečbou alergických ochorení a s liečbou alergických reakcií.

Staršia populácia

K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti s imunoterapiou liekom Grazax u starších pacientov (starších ako 65 rokov).

Pediatrická populácia

Liečba liekom Grazax u detí by mala byť realizovaná lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou alergických ochorení u detí. K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti s imunoterapiou liekom Grazax u detí mladších ako 5 rokov.

Spôsob podávania

Aby mohli pacienti a lekári hovoriť o prípadných nežiaducich účinkoch a možných protiopatreniach, odporúča sa užiť prvý sublingválny lyofilizát pod lekárskeho dohľadom (20-30 minút).

Počas sezóny trávového peľu sa klinický účinok liečby na alergickú rinitídu a konjunktivitídu vyvolanú trávovým peľom očakáva, ak sa liečba začne najmenej 4 mesiace pred začiatkom sezóny trávového peľu a pokračuje sa s ňou počas sezóny. Ak sa liečba začne 2-3 mesiace pred sezónou, môže sa dosiahnuť tiež určitý účinok. Ak sa počas prvej peľovej sezóny nepozoruje žiadne významné zlepšenie príznakov, nie je indikácia na pokračovanie liečby. Odporúča sa pokračovať v liečbe liekom Grazax denne po dobu troch rokov idúcich za sebou na dosiahnutie dlhodobej účinnosti a účinku modifikujúceho ochorenie.

Grazax je sublingválny lyofilizát. Sublingválny lyofilizát sa má vybrať z pretlačovacieho balenia suchými prstami a vložiť pod jazyk, kde sa rozpustí.

Približne 1 minútu sa nemá prehĺtať. Počas nasledujúcich 5 minút sa nemá požívať jedlo ani nápoje.

Sublingválny lyofilizát sa má užiť okamžite po otvorení pretlačovacieho balenia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok (úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1). Malignita alebo systémové ochorenie postihujúce imunitný systém, napr. autoimúnne ochorenia, imunokomplexové ochorenia alebo ochorenia imunitnej nedostatočnosti.

Zápalové stavy v ústnej dutine so závažnými príznakmi, ako je orálny lichen planus s ulceráciami alebo závažná orálna mykóza.

Pacienti s nekontrolovanou alebo závažnou astmou (dospelí: $FEV_1 < 70\%$ prediktívnej hodnoty po adekvátnej farmakologickej liečbe; deti: $FEV_1 < 80\%$ prediktívnej hodnoty po adekvátnej farmakologickej liečbe) nemajú byť liečení liekom Grazax.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné systémové alergické reakcie

Na základe postmarketingových skúseností boli hlásené závažné anafylaktické reakcie, preto je na začiatku liečby dôležitý lekársky dohľad. V niektorých prípadoch došlo k závažnej anafylaktickej reakcii po dávkach, ktoré nasledovali po úvodnej dávke.

Nástup systémových príznakov môže zahŕňať sčervenanie, intenzívne svrbenie dlaní a chodidiel a ostatných častí tela (ako pri žihľavke). Môže sa tiež prejaviť pocit horúčavy, celková nevoľnosť a neklud, alebo úzkosť. V prípade závažných systémových reakcií, angioedému, ťažkostí s prehĺtaním, dýchacích ťažkostí, zmeny hlasu, hypotenzie alebo pri pocite plnosti hrdla je potrebné okamžite vyhľadať lekára. V takýchto prípadoch sa má natrvalo ukončiť liečba, alebo pokiaľ lekár nerozhodne inak. Ak u pacientov so súčasnou astmou dôjde ku zhoršeniu jej prejavov a príznakov, liečba sa má ukončiť a treba sa okamžite poradiť s lekárom, aby zhodnotil jej pokračovanie.

U pacientov, ktorí už mali systémovú reakciu na trávovú subkutánnu imunoterapiu, môže byť zvýšené riziko závažnej reakcie na Grazax. Začiatok liečby liekom Grazax sa má dôsledne zvážiť a má sa zabezpečiť dostupnosť prostriedkov na liečbu prípadných reakcií na liečbu.

Závažné anafylaktické reakcie sa môžu liečiť adrenalinom. Zvážte, či by váš pacient bol schopný tolerovať adrenalin (napr. liečba tricyklickými antidepresívami, IMAO, COMTI a / alebo beta-blokátormi) v zriedkavých prípadoch závažnej systémovej alergickej reakcie. U pacientov so srdcovým ochorením môže byť zvýšené riziko v prípade závažných systémových alergických reakcií. Klinické skúsenosti s liečbou liekom Grazax u pacientov so srdcovým ochorením sú obmedzené.

Lokálne alergické reakcie

Počas liečby liekom Grazax je pacient vystavený alergénu, ktorý spôsobuje alergické príznaky. Počas liečby preto možno očakávať predovšetkým mierne až stredne závažné lokálne alergické reakcie. Ak u pacienta nastanú významné lokálne nežiaduce reakcie z liečby, má sa zvážiť protialergická liečba (napr. antihistaminikami).

Stav v ústnej dutine

V prípade chirurgického výkonu v ústnej dutine, vrátane extrakcie zubu a vypadnutia mliečného zubu u detí, sa má liečba liekom Grazax prerušiť na 7 dní, aby sa umožnilo zahojenie ústnej dutiny.

Astma

Astma je známym rizikovým faktorom závažných systémových alergických reakcií. Grazax sa neskúmal u pacientov so závažnou a nekontrolovanou astmou. Pacienti s astmou musia byť informovaní o potrebe okamžite vyhľadať lekársku starostlivosť, ak sa ich astma náhle zhorší. U pacientov s astmou, ktorí majú akútnu infekciu dýchacích ciest, sa má liečba liekom Grazax odložiť, až kým infekcia nezmizne.

Eozinofilná ezofagitída

V postmarketingovom sledovaní boli v súvislosti s liečbou liekom Grazax hlásené ojedinelé prípady eozinofilnej ezofagitídy. U pacientov so závažnými alebo pretrvávajúcimi gastroezofageálnymi príznakmi, ako je dysfágia, alebo dyspepsia, je treba zvážiť prerušenie liečby liekom Grazax.

Súbežná vakcinácia

Nie sú k dispozícii klinické skúsenosti súbežnej liečby liekom Grazax a vakcinácie. Vakcináciu možno vykonať bez prerušovania liečby liekom Grazax po lekárskom vyšetrení celkového zdravotného stavu pacienta.

Alergia na potraviny

Grazax obsahuje želatínu získanú z rýb. Dostupné údaje nenaznačujú zvýšené riziko alergických reakcií u ťažkých alergikov na ryby. Pri začatí liečby liekom Grazax u týchto pacientov sa však odporúča opatrnosť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí.

Súbežná liečba symptomatickými antialergikami (napr. antihistaminiká, kortikosteroidy a/alebo stabilizátory žírnych buniek) môže zvyšovať úroveň tolerancie pacienta na imunoterapiu.

Sú k dispozícii obmedzené údaje o možných rizikách súbežnej imunoterapie s inými alergénmi počas liečby liekom Grazax.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s používaním lieku Grazax u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali zvýšené riziko pre plod. Liečba liekom Grazax sa nemá začínať počas gravidity. Ak sa počas liečby zistí gravidita, liečba môže pokračovať po vyhodnotení celkového stavu pacientky (vrátane funkcie pľúc) a reakcií na predchádzajúce podávanie lieku Grazax. U pacientiek s existujúcou astmou sa odporúča dôkladné sledovanie počas gravidity.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o používaní lieku Grazax počas dojčenia. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčatá.

Fertilita

Neexistujú žiadne klinické údaje týkajúce sa fertility a užívania lieku Grazax. Počas liečby liekom Grazax nebol u myši zistený žiadny vplyv na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liečba liekom Grazax nemá žiadny alebo iba zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pacienti, ktorí užívajú Grazax, majú primárne očakávať mierne až stredne závažné lokálne alergické reakcie, ktoré sa objavujú na začiatku liečby a ktoré majú sklon spontánne ustupovať do 1 až 7 dní. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú svrbenie úst, podráždenie hrdla a opuchy úst. Vo väčšine prípadov sa očakáva, že reakcia začne do 5 minút po podaní lieku Grazax, v každý deň výskytu, a po uplynutí niekoľkých minút až hodín ustúpi. Môžu sa vyskytnúť závažnejšie orofaryngálne alebo systémové alergické reakcie (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka č. 1, uvádzajúca nežiaduce reakcie, je založená na údajoch z placebo-kontrolovaných klinických štúdií skúmajúcich Grazax u dospelých a pediatrických pacientov so sezónnou alergickou rinokonjunktivitídou vyvolanou trávovým peľom, vrátane pacientov s miernou až stredne závažnou existujúcou astmou vyvolanou trávovým peľom a zo spontánnych hlásení.

Nežiaduce reakcie sú rozdelené do skupín na základe frekvencie podľa MedDRA konvencie: veľmi časté ($> 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($> 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka č. 1: Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Častota výskytu	Nežiaduce účinky
Poruchy imunitného systému	<i>Menej časté</i>	Anafylaktická reakcia, systémové alergické reakcie
Poruchy nervového systému	<i>Menej časté</i>	Dysgeúzia, parestézia
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Svrbenie očí, zápal spojoviek, opuch očí
	<i>Menej časté</i>	Prekrvenie očí, podráždenie očí, zvýšené slzenie
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Veľmi časté</i>	Svrbenie uší
	<i>Menej časté</i>	Nepříjemné pocity v uchu, bolesť ucha
	<i>Zriedkavé</i>	Opuch uší
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Menej časté</i>	Palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Veľmi časté</i>	Podráždenie hrdla
	<i>Časté</i>	Kýchanie, kašeľ, sucho v krku, dýchavičnosť, orofaryngeálna bolesť, opuch hltanu, vodnatý výtok z nosa, stiahnutie hrdla, svrbenie v nose

Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Menej časté</i>	Hypestézia hltana, hypertrofia mandlí, edém hrtana, dysfónia, erytém hltanu
	<i>Zriedkavé</i>	Bronchospazmus
	<i>Veľmi časté</i>	Svrbenie v ústnej dutine, opuch v ústach
	<i>Časté</i>	Opuch pier, diskomfort v ústnej dutine, parestézia úst, stomatitída, dysfágia, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea, vracanie, erytém ústnej sliznice, pľuzgiere v ústach, bolesť v ústnej dutine, svrbenie pier
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Menej časté</i>	Sucho v ústach, pľuzgiere na perách, cheilitis, odynofágia, rozšírené slinné žľazy, nadmerné vylučovanie slín, poruchy jazyka, glositída, gastritída, refluxná choroba pažeráka, abdominálny diskomfort, vredy na perách, pľuzgiere ústnej sliznice,
	<i>Zriedkavé</i>	Eozofilná ezofagitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté</i>	Pruritus, urtikária, vyrážka
	<i>Menej časté</i>	Angioedém, erytém,
	<i>Časté</i>	Únava, diskomfort na hrudníku
	<i>Menej časté</i>	Pocit cudzieho telesa

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ak u pacienta nastanú významné nežiaduce účinky liečby, má sa zvažovať protialergická liečba.

Na základe postmarketingových skúseností boli hlásené závažné anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku. Na začiatku liečby je preto dôležitým opatrením lekárske dohľad. V niektorých prípadoch došlo k závažnej anafylaktickej reakcii po dávkach, ktoré nasledovali po úvodnej dávke. Prosím pozri časť 4.2 a 4.4.

V prípade závažných systémových reakcií, angioedému, ťažkostí s prehĺtaním, dýchacích ťažkostí, zmeny hlasu, pri hypotenzii alebo pri pocite plnosti hrdla je potrebné okamžite vyhľadať lekára. V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť natrvalo alebo pokiaľ lekár neodporučí inak.

Pediatrická populácia

Celkovo bol profil nežiaducich účinkov v pediatrickej populácii liečenej liekom Grazax podobný ako u dospelých. Väčšina udalostí sa pozorovala s podobnou častotou výskytu u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými. U pediatrickej populácie je výskyt podráždenia očí, bolesti ucha, opuchu ucha erytému hltana a pľuzgierov na sliznici úst vo vyššej frekvencii, ako je uvedené v tabuľke č. 1: podráždenie očí, bolesť ucha, erytém hltanu, pľuzgiere na sliznici úst mali veľmi častý výskyt a opuch uší menej častý. Nežiaduce účinky boli väčšinou mierne až stredne závažné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách I. fázy boli dospelí pacienti s alergiou na trávový peľ vystavení dávkam až 1 000 000 SQ-T. Údaje o expozícii dávkam presahujúcim odporúčenú dennú dávku 75 000 SQ-T u detí nie sú dostupné.

Ak sa užijú dávky vyššie, ako je odporúčaná denná dávka, riziko vedľajších účinkov sa môže zvýšiť, vrátane rizika systémových alergických reakcií alebo závažných lokálnych alergických reakcií.

V prípade závažných reakcií ako je angioedém, ťažkostí s prehĺtaním, dýchacích ťažkostí, zmeny hlasu alebo pri pociťovaní plnosti hrdla je potrebné okamžité lekárske vyšetrenie. Takéto reakcie sa majú liečiť náležitou symptomatickou medikáciou.

V takýchto prípadoch sa má liečba ukončiť, pokiaľ lekár neurčí inak.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Extrakty alergénov, trávový peľ, ATC kód: V01AA02.

Mechanizmus účinku

Grazax predstavuje alergénovú imunoterapiu. Alergénová imunoterapia liekmi obsahujúcimi alergény je opakované podávanie alergénov alergickým pacientom s cieľom modifikovať imunologickú odpoveď na alergén a dosiahnuť trvalé zmiernenie príznakov, zníženie potreby liekov a zlepšenie kvality života počas následnej prirodzenej expozície alergénom.

Liečba liekom Grazax modifikuje ochorenie pacientov s rinitídou a rinokonjunktivitídou vyvolanou trávovým peľom s klinicky významnými príznakmi. Modifikácia ochorenia u dospelých a detí sa preukázala pretrvávajúcimi postliečebnými účinkami na rinokonjunktivitídu pozorovanými po dobu 2 rokov po ukončení 3 ročnej liečby liekom Grazax.

Cieľom farmakodynamického účinku je imunitný systém. Zámerom je vyvolať imunitnú reakciu proti alergénom, ktorými je liečený pacient. Úplný a presný mechanizmus účinku vzhľadom na klinický účinok špecifickej imunoterapie nie je úplne objasnený a zadokumentovaný. Ukázalo sa, že liečba liekom Grazax indukuje systémovú kompetitívnu protilátkovú odpoveď na trávový peľ, čo indukovalo zvýšenie špecifického IgG₄ počas 3 rokov liečby. Zvýšenie špecifického IgG₄ pretrvávalo ešte 2 roky po ukončení liečby liekom Grazax. Klinický význam týchto nálezov nebol potvrdený.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých

Účinnosť lieku Grazax podávaného jedenkrát denne na rinokonjunktivitídu sa vyhodnocovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multinárodnej štúdii (GT08), do ktorej bolo zahrnutých 634 dospelých pacientov s rinokonjunktivitídou vyvolanou trávovým peľom. 72 % pacientov malo pozitívne kožné prick testy na jeden alebo viacero alergénov než trávový peľ. Účinnosť bola hodnotená na základe priemerného denného skóre príznakov rinokonjunktivitídy a skóre medikácie počas jednej sezóny trávového peľu. Liečba sa začala najmenej 16 týždňov pred predpokladaným začiatkom prvej sezóny trávového peľu a pokračovala počas celého roka.

Denné podávanie lieku Grazax dospelým pacientom po dobu troch rokov viedlo k modifikácii ochorenia, čo sa preukázalo pretrvávajúcim účinkom po ukončení terapie (účinnosť bol preukázaný po 1 a 2 rokoch následného sledovania). Stupeň účinku v priebehu 5 sezón sa menil s vrcholom v sezóne 2 a možnou tendenciou k postupnému znižovaniu od sezóny 3 k sezóne 5 (1 dodatočná liečebná sezóna + 2 sezóny následného sledovania). Zmena v liečebnom účinku nasledovala zmenu v expozícii trávovým peľom. V súčasnosti sa však nedá určiť, či pokles expozície trávového peľu je jediným vysvetlením pre možnú tendenciu k postupnému znižovaniu účinku terapie, zaznamenaného v sezóne 3-5.

Účinnosť a bezpečnosť lieku Grazax sa počas sezóny trávového peľu nezisťovala u pacientov s významnými alergickými príznakmi spôsobenými inými alergénmi než trávový peľ. Výsledky 3-ročnej dennej liečby liekom Grazax (prvý až tretí rok) a 2-ročného obdobia následného sledovania (štvrtý až piaty rok) u dospelých sú uvedené v tabuľke č. 2 a tabuľke č. 3.

Tabuľka č. 2: Primárne cieľové parametre účinnosti u dospelých, 1. – 5. rok

	Liečba 1. rok	Liečba 2. rok	Liečba 3. rok	Poliečebné sledovanie 4. rok	Poliečebné sledovanie 5. rok
Počet jedincov v celom analyzovanom súbore ^A					
Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
Skóre príznakov rinokonjunktivitídy^B					
Grazax: priemer (medián)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo: priemer (medián)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Rozdiel v priemeroch					
Absolútny	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]
Relatívny ku 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
Rozdiel v mediánoch					
Absolútny	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Relatívny ku placebu (%)	32 %	44 %	37 %	31 %	31 %
Rinokonjunktivitída - skóre medikácie^C					
Grazax: priemer (medián)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo: priemer (medián)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Rozdiel v priemeroch					
Absolútny	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]
Relatívny ku 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
Rozdiel v mediánoch					
Absolútny	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Relatívny ku placebu (%)	55 %	73 %	60 %	52 %	21 %

^A Štúdia bola pôvodne plánovaná ako jednoročná. Z pôvodne zaradených 634 jedincov bolo v prvom roku ukončených 546. Štúdia bola predĺžená o dva roky liečby a dva roky sledovania po ukončení štúdie. Pri rozšírení bolo zaradených do štúdie 351 jedincov (74 do štúdie zaradení neboli, nakoľko boli už centrá uzavreté), a títo predstavovali reprezentatívnu podskupinu pôvodných 634 jedincov. Počet subjektov v analýzach sú všetci pacienti, ktorí vyplnili denník počas peľovej sezóny.

^B Skóre príznaku: Stredné skóre denných príznakov rinokonjunktivitídy pre každého jedinca v sezóne trávového peľu. Príznaky rinokonjunktivitídy zahŕňajú výtok z nosa, upchatý nos, kýchanie, svrbivý nos, pocit rezania v oku/červené/svrbivé oči a slzavé oči. Skóre bolo hodnotené v rozsahu 0-18, vysoká hodnota znamenala predĺžené závažné symptómy vo všetkých kategóriách. 95 % všetkých záznamov v štúdiu malo hodnotu 9 alebo nižšiu.

^C Skóre medikácie: Stredné skóre medikácie rinokonjunktivitídy pre každého jedinca v sezóne trávového peľu. Na medikáciu bol použitý loratadín (6 bodov za tabletu), olopatidín očná instilácia (1,5 bodu za kvapku) (iba v rokoch 2-5), budezonid nosový sprej (1 bod za vstreknutie) a prednizón 5 mg (1,6 bodu za tabletu). Skóre medikácie rinokonjunktivitídy bolo hodnotené v rozsahu 0-36, vysoká hodnota znamenala dlhodobú potrebu vysokých dávok všetkých liekov. 95 % všetkých záznamov v štúdiu malo hodnotu 11 alebo nižšiu.

Tabuľka č. 3: Sekundárne cieľové parametre účinnosti u dospelých, 1. – 5. rok

	Grazax Priemer (Medián)	Placebo Priemer (Medián)	Absol. rozdiel Priemer [CI 95 %]	Relat. rozdiel* [CI 95 %]	p-hodnota ANOVA
liečba 1.rok					

Počet subjektov ^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 hodnotenie ^C	82 %	55 %	27 % [20 %; 34 %]	49 % [36 %; 63 %]	<0,0001
Dobré dni ^D	45 % (40 %)	33 % (22 %)	12 % [8 %; 17 %]	38 % [23 %; 53 %]	<0,0001
Percento pacientov s viac ako 50 % dobrých dní ^D	40 %	24 %	16 % [8 %; 24 %]	66 % [34 %; 98 %]	<0,0001
liečba 2.rok					
Počet subjektov ^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 dni ^D	49,6 % (47,5 %)	33,4 % (26,5 %)	16,2 % [9,4 % - 22,9 %]	48 % [28 %; 69 %]	<0,0001
Percento pacientov s viac ako 50 % dobrých dní ^D	47,1 %	28,5 %	18,6 % [7,5; 29,7]	65 % [26 %; 104 %]	0,0008
Dni bez symptómov a medikácie ^F	45,8 % (42,6 %)	31,7 % (24,1 %)	14,2 % [6,0 %; 20,5 %]	45 % [19 %; 65 %]	<0,0001
liečba 3.rok					
Počet subjektov ^A	160	127			
Skóre kvality života ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07; 0,40]	23 % [7 %; 40 %]	0,0058
Dobré dni ^D	43,0 % (41,0 %)	30,4 % (22,0 %)	12,6 % [5,6 %; 19,7 %]	41 % [18 %; 65 %]	0,0004
Percento pacientov s viac ako 50 % dobrých dní ^{DE}	43 %	24 %	19 % (pomer pravdepodobností [□] 2,4 [1,4; 4,0])	79 %	0,0011 [#]
Dni bez symptómov a medikácie ^F	34,1 % (26,6 %)	24,1 % (14,8 %)	10,0 % [3,3 %; 16,7 %]	41,7 % [14 %; 69 %]	0,0035
poliečebné sledovanie v 4. roku					
Počet subjektov ^A	142	115			
Skóre kvality života ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08;0,41]	23 % [7 %; 38 %]	0,0041
Dobré dni ^D	50,0 % (51,9 %)	38,1 % (31,6 %)	11,9 % [4,4 %;19,4 %]	31 % [12 %; 50 %]	0,0020
Percento pacientov s viac ako 50 % dobrých dní ^{DE}	53,1 %	34,0 %	19,1 % (pomer pravdepodob. [□] 2,2 [1,3; 3,7])	56 %	0,0031 [#]
Dni bez symptómov a medikácie ^F	35,2 % (25,7 %)	27,6 % (17,2 %)	7,6 % [0,41-14,77]	27 % [1 %-54 %]	0,0384
poliečebné sledovanie v 5. roku					
Počet subjektov ^A	137	104			
Skóre kvality života ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19 % [-2 %; 38 %]	0,0587

Dobré dni ^D	49,7 % (51,1 %)	40,0 % (32,9 %)	9,74 % [1,5 %; 17,9 %]	24 % [3 %; 52 %]	0,0203
Percento pacientov s viac ako 50 % dobrých dní ^{DE}	49,5 %	35,0 %	14,5 % (pomer pravdepodob. [□] 1,8 [1,1; 3,1])	41 %	0,0280 [#]
Dni bez symptómov a medikácie ^F	33,5 % (25,9 %)	28,0 % (18,2 %)	5,5 % [-2,4 %; 13,4 %]	20 % [-8 %; 57 %]	0,1737
* Relatívny rozdiel = absolútny rozdiel / placebo; [□] pomer pravdepodobnosti vynikajúcej kontroly; # p-hodnota pomeru pravdepodobností ^A Štúdia bola pôvodne plánovaná ako jednoročná. Z pôvodne zaradených 634 jedincov bolo v prvom roku ukončených 546. Štúdia bola predĺžená o dva roky liečby a dva roky sledovania po ukončení štúdie. Pri rozšírení bolo zaradených do štúdie 351 jedincov (74 do štúdie zaradení neboli, nakoľko boli už centrá uzavreté), a títo predstavovali reprezentatívnu podskupinu pôvodných 634 jedincov. Počet jedincov v analýzach sú všetci pacienti, ktorí vyplnili denník počas peľovej sezóny. ^B Kvalita života sa posudzovala podľa dotazníka kvality života s rinokonjunktivitídou, ktorý zahŕňal 28 položiek v oblastiach obmedzenia činnosti, problémy so spaním, príznaky nosové, očné, nie-nosové/očné, praktické problémy a emocionálne funkcie. Vyššie skóre odráža horšiu kvalitu života. Rozsah hodnôt dotazníka kvality života s rinokonjunktivitídou bol 0-6, vysoká hodnota indikuje predĺžené a závažné ovplyvnenie. 95 % všetkých záznamov v štúdiu malo hodnotu 4 alebo nižšiu. ^C Celkové vyhodnotenie: percentuálny podiel jedincov so zlepšením príznakov rinokonjunktivitídy počas liečebnej sezóny v porovnaní s predchádzajúcimi sezónami. ^D Zdravé dni: percentuálny podiel dní, keď jedinci nepoužili žiadnu núdzovú medikáciu a ich skóre príznakov nebolo vyššie ako 2. ^E Počas tretieho roka a v 2 nasledujúcich rokoch, analyzované pomocou pomeru pravdepodobností, že počas zodpovedajúcej peľovej sezóny máte viac ako 50 % dní s dobrým zdravotným stavom. ^F Dni bez symptómov a medikácie: percento dní, kedy jedinci nemali žiadne príznaky a neužívali žiadnu záchrannú medikáciu.					

Štatisticky významný účinok bol dokázaný pre každý hodnotený prejav rinokonjunktivitídy (výtok z nosa, upchatý nos, kýchanie, svrbivý nos, pocit rezania v oku/červené/svrbivé oči a slzavé oči).

V štúdiách s kratšou liečbou pred sezónou sa zistilo menšie zníženie príznakov a skóre medikácie; liečba liekom Grazax približne 2 mesiace pred a počas sezóny trávového peľu mala za následok redukciu skóre príznakov o 16 % (p=0,071) a redukciu skóre medikácie o 28 % (p=0,047) (celý analyzovaný súbor).

Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu (GT-12), do ktorej bolo zahrnutých 238 detí vo veku 5-16 rokov s rinokonjunktivitídou vyvolanou trávovým peľom s astmou/bez astmy sa sledovala krátkodobá účinnosť lieku Grazax na rinokonjunktivitídu. Pacienti boli liečení pred sezónou trávového peľu a počas celej sezóny (tabuľka č. 4).

Dlhodobá účinnosť lieku Grazax sa sledovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej medzinárodnej štúdiu (GT-21), do ktorej bolo zahrnutých 812 detí vo veku 5-12 rokov s klinicky významnou anamnézou rinokonjunktivitídy vyvolanou trávovým peľom a bez lekárskej anamnézy astmy.

Denná liečba liekom Grazax po dobu 3 rokov viedla k trvalému účinku po liečbe príznakov rinokonjunktivitídy. Účinok na príznaky rinokonjunktivitídy bol zrejмый počas celého 5-ročného

obdobia štúdie, počas 2-ročného následného sledovania po ukončení liečby a na konci štúdie. Údaje o klinickej účinnosti sú uvedené v tabuľke č. 4.

Tabuľka č. 4: Účinnosť lieku Grazax na rinokonjunktivitídu u detí

	GRAZAX	Placebo	Absolútny rozdiel [CI 95 %]	Relatívny rozdiel* (%) [CI 95 %]	p-hodnota
GT-12					
Počet jedincov v celom analyzovanom súbore	117	121			
Primárne cieľové parametre					
Skóre príznakov rinokonjunktivitídy ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22 % [4 %; 38 %]	0,0215
Skóre medikácie rinokonjunktivitídy ^B	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
Základné sekundárne cieľové parametre					
Skóre príznakov rinokonjunktivitídy ^A , vrchol sezóny trávového peľu	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,18]	27 % [9 %; 43 %]	0,0059
Skóre medikácie rinokonjunktivitídy ^B , vrchol sezóny trávového peľu	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013
Dobré dni ^C	52 %	42 %	9 % [1 %; 17 %]	22 % [3 %; 45 %]	0,0225
GT-21					
Počet jedincov v súbore celkovej analýzy	398	414			
Sekundárny cieľový parameter: Ročné príznaky rinokonjunktivitídy ^D počas sezóny trávového peľu					
1. rok liečby	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24 %	< 0,001
2. rok liečby	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29 %	< 0,001
3. rok liečby	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30 %	< 0,001
Poliečebné sledovanie, rok 4	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22 %	< 0,001
Poliečebné sledovanie, rok 5	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23 %	0,002
Sekundárny cieľový parameter: Denné príznaky rinokonjunktivitídy ^E počas sezóny trávového peľu					
Poliečebné sledovanie, rok 5	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22 %	0,005
Sekundárny cieľový parameter: Denné skóre medikácie rinokonjunktivitídy ^F počas sezóny trávového peľu					
Poliečebné sledovanie, rok 5	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	2 %	< 0,001

* Relatívny rozdiel = |Absolútny rozdiel| / Placebo.

^A Skóre príznakov: Stredné skóre denných príznakov rinokonjunktivitídy každého jednotlivca v období sezóny trávového peľu. Príznaky rinokonjunktivitídy zahŕňali výtok z nosa, upchaný nos, kýchanie, svrbenie v nose, pocit piesku v očiach, začervenanie/svrbenie očí a slzenie.

Parametrická analýza (druhou odmocninou transformované údaje), relatívny rozdiel spätne transformovaných upravených priemerov.

^B Skóre liečby: stredné denné skóre liečby každého jednotlivca v období sezóny trávového peľu. Použitými liekmi boli loratadín tablety, levokabastín očná instilácia, budezonid nosový sprej a prednison tablety. Neparametrická analýza, relatívny rozdiel stredných hodnôt.

^C Dobré dni: percento dní, keď jednotlivci neužili žiadnu núdzovú medikáciu a skóre príznakov nebolo vyššie ako 2. Parametrická analýza (netransformované údaje), relatívny rozdiel upravených priemerov.

^D Príznaky vyjadrené pomocou ročného skóre na vizuálnej analógovej stupnici: Skóre na vizuálnej analógovej stupnici popisujúce „aká bola senná nádcha u daného jedinca v poslednom týždni“, stupnica má rozsah 100 mm v rozmedzí od žiadnych po závažné príznaky počas 14-dňového obdobia. Parametrická analýza (druhou odmocninou transformované údaje), relatívny rozdiel spätne transformovaných upravených priemerov.

^F Skóre medikácie: Priemerné denné skóre medikácie rinokonjunktivitídy počas 14-dňového obdobia. Parametrická analýza (druhou odmocninou transformované údaje), relatívny rozdiel spätne transformovaných upravených priemerov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hlavná časť alergénov v lieku Grazax sú polypeptidy a proteíny, o ktorých sa predpokladá, že sa rozštiepia na aminokyseliny a malé polypeptidy v tráviacej sústave a v tkanivách. Predpokladá sa, že alergény z lieku Grazax sa nevstrebávajú do cievneho systému vo významnom rozsahu. Preto neboli robené ani žiadne farmakokinetické štúdie na zvieratách alebo klinické štúdie skúmajúce farmakokinetický profil a metabolizmus lieku Grazax.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Konvenčné štúdie celkovej toxicity u myši neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V toxikologických štúdiách na psoch denné dávkovanie počas 52 týždňov sa spájalo s vaskulitídou / perivaskulitídou u psov, nie však u feniek. Nepredpokladá sa, že existuje riziko vzniku vaskulitídy / perivaskulitídy u ľudí. V kombinovanej štúdii plodnosti a embryofetálneho vývoja na myšiach nebola ovplyvnená účinnosť párenia a fertilita a neboli zistené žiadne nežiaduce nálezy na plod. V pre- / postnatálnej vývojovej štúdii bol vývoj myši normálny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Želatína (rybí zdroj)

Manitol

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové pretlačovacie balenia so snímateľnou hliníkovou fóliou vo vonkajšej papierovej škatuľke. Každé pretlačovacie balenie obsahuje 10 sublingválnych lyofilizátov.

Veľkosti balenia: 30 (3x10) sublingválnych lyofilizátov, 90 (9x10) sublingválnych lyofilizátov a 100 (10x10) sublingválnych lyofilizátov.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetky nepoužitý lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0456/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. novembra 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. septembra 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

December 2022