

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**GRAZAX®**

75.000 SQ-T, Lyophilisat zur sublingualen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Standardisierter Allergenextrakt aus Gräserpollen vom Wiesenlieschgras (*Phleum pratense*), 75.000 SQ-T* pro Lyo-Tablette.

* [Standardisierte Qualitätseinheiten-Tablette (SQ-T)]

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zur sublingualen Anwendung, im Text bezeichnet als Lyo-Tablette.

Weiß bis cremefarbene runde Lyo-Tablette mit einer Prägung auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie zur krankheitsmodifizierenden Verbesserung der Gräserpollen-induzierten Rhinitis und Konjunktivitis bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren mit klinisch relevanten Symptomen, zusätzlich diagnostiziert durch positiven Pricktest und/oder spezifischen IgE-Test auf Gräserpollen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene und Kinder ab 5 Jahren beträgt eine Lyo-Tablette (75.000 SQ-T) täglich.

Die Therapie mit GRAZAX sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Therapie allergischer Erkrankungen eingeleitet werden, die auch allergische Reaktionen behandeln können.

Ältere Menschen

Klinische Erfahrungen zur Immuntherapie mit GRAZAX bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Für die Therapie bei Kindern sollte der Arzt Erfahrung in der Therapie allergischer Erkrankungen bei Kindern haben. Klinische Erfahrungen zur Immuntherapie mit GRAZAX bei Kindern unter 5 Jahren liegen nicht vor.

Art der Anwendung

Um Patient und Arzt die Möglichkeit zu geben, etwaige Nebenwirkungen und mögliche Maßnahmen zu besprechen, soll die erste Lyo-Tablette unter ärztlicher Aufsicht eingenommen werden (20-30 Minuten).

Eine klinische Wirkung auf eine durch Gräserpollen induzierte allergische Rhinitis und Konjunktivitis ist in der Gräserpollensaison zu erwarten, wenn die Behandlung mindestens 4 Monate vor dem erwarteten Beginn der Gräserpollensaison begonnen und während der gesamten Saison fortgesetzt wird. Wird die Behandlung 2-3 Monate vor der

Saison begonnen, kann ebenfalls eine gewisse Wirkung erzielt werden.

Wird während der ersten Pollensaison keine relevante Besserung der Symptome beobachtet, besteht keine Indikation für die Fortsetzung der Therapie. Für eine langanhaltende Wirksamkeit und einen krankheitsmodifizierenden Effekt empfiehlt es sich, die tägliche Behandlung über 3 aufeinanderfolgende Jahre fortzusetzen.

GRAZAX ist ein Lyophilisat zur sublingualen Anwendung. GRAZAX muss mit trockenen Fingern aus dem Blister entnommen und unter die Zunge gelegt werden, wo es sich auflöst. Schlucken ist für etwa 1 Minute zu vermeiden. Während der folgenden 5 Minuten darf nichts gegessen oder getrunken werden. GRAZAX sollte sofort nach Öffnen des Blisters eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile (die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1).

Maligne Tumorerkrankungen oder systemische Erkrankungen des Immunsystems, wie z.B. Autoimmunerkrankungen, Immunkomplexerkrankungen oder Immundefekterkrankungen.

Entzündungen in der Mundhöhle mit schweren Symptomen, wie z.B. oraler Lichen planus mit Ulcerationen oder schwere orale Mykose.

Patienten mit unzureichend behandeltem oder schwerem Asthma (Erwachsene: FEV₁ < 70 % des Vorhersagewerts nach adäquater pharmakologischer Therapie, Kinder: FEV₁ < 80 % des Vorhersagewerts nach adäquater pharmakologischer Therapie) dürfen nicht mit GRAZAX behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungSchwere systemische allergische Reaktionen

Nach Erteilung der Zulassung wurden Fälle von schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen berichtet. Deshalb ist die Ersteinnahme unter ärztlicher Aufsicht eine wichtige Vorsichtsmaßnahme. In einigen Fällen trat eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion erst bei einer späteren Einnahme und nicht bei der Ersteinnahme auf.

Generell kann der Beginn systemischer Symptome mit Flush, intensivem Juckreiz an den Handflächen und Fußsohlen sowie anderen Körperregionen (wie eine Nesselsucht) einhergehen. Hitzegefühl, allgemeines Unwohlsein und Agitation/Angst können ebenfalls auftreten.

Im Fall von schweren systemischen Reaktionen, Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme, Blutdruckab-

fall oder Engegefühl im Hals sollte sofort ein Arzt aufgesucht werden. In derartigen Fällen sollte die Therapie abgebrochen oder so lange ausgesetzt werden, bis der behandelnde Arzt über die Fortsetzung der Therapie entschieden hat. Wenn bei Patienten mit begleitendem Asthma Symptome und Anzeichen auftreten, die auf eine Verschlimmerung des Asthmas hinweisen, ist die Therapie abzubrechen und sofort ein Arzt aufzusuchen, der über die Fortsetzung der Therapie entscheidet.

Bei Patienten, die schon früher eine systemische Reaktion bei einer Behandlung mit einer subkutanen Gräserpollen-Immuntherapie zeigten, ist das Risiko einer schweren Reaktion nach der Einnahme von GRAZAX möglicherweise erhöht. Bei diesen Patienten sollten die Behandlung mit GRAZAX sorgfältig geprüft werden und Maßnahmen für die Behandlung von allergischen Reaktionen verfügbar sein.

Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden. Prüfen Sie, ob Ihr Patient im seltenen Fall einer schweren systemischen allergischen Reaktion Adrenalin vertragen würde (z.B. bei Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern), Catechol-OMethyltransferase-Inhibitoren (COMT-Inhibitoren) und/oder Betablockern).

Patienten mit Herzerkrankungen können im Falle von schweren systemischen allergischen Reaktionen möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben. Klinische Erfahrungen mit GRAZAX bei Patienten mit Herzerkrankungen sind begrenzt.

Lokale allergische Reaktionen

Bei der Therapie mit GRAZAX wird der Patient dem Allergen ausgesetzt, das die allergischen Symptome verursacht. Deshalb sind während der Therapie vor allem leichte bis mittelschwere lokale allergische Reaktionen zu erwarten. Wenn es zu bedeutenden unerwünschten lokalen Reaktionen kommt, ist die Anwendung von Antiallergika (z.B. Antihistaminika) zu erwägen.

Erkrankungen der Mundhöhle

Bei chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle einschließlich Zahnextraktionen und dem Verlust von Milchzähnen bei Kindern sollte die Behandlung mit GRAZAX für 7 Tage unterbrochen werden, damit die Mundhöhle abheilen kann.

Asthma

Asthma ist ein bekannter Risikofaktor für schwere systemische allergische Reaktionen. Die Anwendung von GRAZAX wurde nicht bei Patienten mit schwerem und unkontrolliertem Asthma untersucht.

Patienten mit Asthma müssen über die Notwendigkeit informiert werden, unverzüg-

lich einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert.

Bei Patienten mit Asthma, die eine akute Infektion des Respirationstraktes haben, soll der Beginn der Behandlung mit GRAZAX verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Eosinophile Ösophagitis

Seit Markteinführung wurden Einzelfälle der eosinophilen Ösophagitis in Verbindung mit einer GRAZAX-Behandlung berichtet. Bei Patienten mit schweren oder anhaltenden gastro-ösophagealen Symptomen wie Dysphagie oder Dyspepsie sollte ein Therapieabbruch von GRAZAX erwogen werden.

Gleichzeitige Schutzimpfung

Klinische Erfahrungen hinsichtlich einer gleichzeitigen Schutzimpfung während der Behandlung mit GRAZAX liegen nicht vor. Nach einer ärztlichen Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten kann eine Schutzimpfung ohne Unterbrechung der Behandlung mit GRAZAX erfolgen.

Nahrungsmittelallergie

GRAZAX enthält aus Fisch gewonnene Gelatine. Bisher verfügbare Daten haben kein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen bei Patienten mit einer schweren Fischallergie gezeigt. Dennoch ist bei Therapiebeginn mit GRAZAX bei diesen Patienten erhöhte Aufmerksamkeit ratsam.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt. Die gleichzeitige Therapie mit symptomatischen Antiallergika (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide und/oder Mastzellstabilisatoren) kann die Toleranzschwelle des Patienten gegenüber der Immuntherapie erhöhen.

Es liegen nur wenige Daten über die möglichen Risiken einer gleichzeitigen Immuntherapie mit anderen Allergenen während der Therapie mit GRAZAX vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von GRAZAX bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien zeigen kein erhöhtes Risiko für den Feten. Die Therapie mit GRAZAX sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Tritt während der Therapie eine Schwangerschaft ein, kann nach sorgfältiger Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patientin (einschließlich der Lungenfunktion) und der Reaktionen auf die vorangegangenen Einnahmen die GRAZAX-Therapie fortgesetzt werden. Bei Patientinnen mit vorbestehendem Asthma wird eine engmaschige Über-

wachung während der Schwangerschaft empfohlen.

Stillzeit

Über die Anwendung von GRAZAX während der Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor. Es sind keine Wirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten.

Fertilität

Es gibt für die Anwendung von GRAZAX keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität. In Studien mit Mäusen hatte die GRAZAX-Behandlung keine Auswirkungen auf die Paarungsbereitschaft oder die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Therapie mit GRAZAX hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Patienten, die GRAZAX einnehmen, sollten vor allem mit leichten bis mittelschweren lokalen allergischen Reaktionen rechnen, die kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und meist innerhalb von 1 bis 7 Tagen spontan zurückgehen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Juckreiz im Mund, Rachenirritationen und Mundödem.

Für die überwiegende Zahl der Reaktionen sollte erwartet werden, dass sie jeweils innerhalb von 5 Minuten nach der Einnahme von GRAZAX beginnen und innerhalb von Minuten bis Stunden wieder abklingen. Schwerere lokale oder systemische allergische Reaktionen können vorkommen (siehe Abschnitt 4.4).

Auflistung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen basierend auf Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien mit GRAZAX bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit saisonaler Gräserpollen-induzierter allergischer Rhinokonjunktivitis einschließlich Patienten mit gleichzeitig bestehendem leichtem bis mittelschwerem Gräserpollen-induzierten Asthma sowie aus Spontanberichten.

Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA-Konvention in folgende Gruppen eingeteilt:

- sehr häufig ($\geq 1/10$)
- häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- sehr selten ($< 1/10.000$)

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wenn es zu bedeutenden unerwünschten Reaktionen kommt, ist die Anwendung von Antiallergika zu erwägen.

Erfahrungen seit Erteilung der Zulassung zeigten in seltenen Fällen schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen, einschließlich des anaphylaktischen Schocks. Die Ersteinnahme unter ärztlicher Aufsicht ist aus diesem Grund eine wichtige Vorsichtsmaßnahme. In einigen Fällen trat eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion erst bei einer späteren Einnahme und nicht bei der Ersteinnahme auf. Bitte beachten Sie die Abschnitte 4.2 und 4.4.

Im Fall von schweren systemischen Reaktionen, Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme, Blutdruckabfall oder Engegefühl im Hals sollte sofort ein Arzt aufgesucht werden. In derartigen Fällen sollte die Therapie abgebrochen oder so lange ausgesetzt werden, bis der behandelnde Arzt über die Fortsetzung der Therapie entschieden hat.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von GRAZAX bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen. Die meisten Ereignisse wurden bei Kindern und Jugendlichen mit einer ähnlichen Häufigkeit wie bei Erwachsenen beobachtet.

Augenreizung, Ohrenschmerzen, Ohrenschwellung, Pharynxerythem und Blasenbildung an der Mundschleimhaut traten bei Kindern und Jugendlichen häufiger auf als in der Tabelle 1 beschrieben: Augenreizung, Ohrenschmerzen, Pharynxerythem und Blasenbildung an der Mundschleimhaut häufig und Ohrenschwellung gelegentlich. Die Beschwerden waren in ihrem Schweregrad hauptsächlich mild bis moderat.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51-59 63225 Langen Tel: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de anzuzeigen.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen, systemische allergische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Dysgeusie, Parästhesie
Augenerkrankungen	Häufig	Juckreiz der Augen, Konjunktivitis, Schwellung des Auges
	Gelegentlich	okuläre Hyperämie, Augenreizung, erhöhter Tränenfluss
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr häufig	Juckreiz der Ohren
	Gelegentlich	Ohrenbeschwerden, Ohrenscherzen
	Selten	Ohrenschwellung
Erkrankungen des Herzens	Gelegentlich	Herzklopfen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Rachenirritationen
	Häufig	Niesen, Husten, trockener Rachen, Dyspnoe, oropharyngealer Schmerz, Pharynxödem, Rhinorrhö, Engegefühl im Rachen, nasaler Pruritus
	Gelegentlich	Pharynxhypoästhesie, vergrößerte Mandeln, Kehlkopfödem, Dysphonie, Pharynxerythem
	Selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Juckreiz im Mund, Mundödem
	Häufig	Lippenschwellung, orale Beschwerden, orale Parästhesie, Stomatitis, Dysphagie, Abdominalschmerz, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Rötung der Mundschleimhaut, Ulzerationen im Mund, Schmerzen im Mund, Juckreiz der Lippen
	Gelegentlich	Trockener Mund, Lippenbläschen, Cheilitis, Odynophagie, Vergrößerung der Speicheldrüsen, erhöhte Speichelsekretion, Zungenbeschwerden, Glossitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxerkrankung, abdominale Beschwerden, Lippenulzeration, Blasen an der Mundschleimhaut
	Selten	Eosinophile Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag
	Gelegentlich	Angioödem, Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Beschwerden im Brustraum
	Gelegentlich	Fremdkörpergefühl

4.9 Überdosierung

In Phase-I-Studien erhielten Erwachsene mit Gräserpollenallergie Dosierungen bis zu 1.000.000 SQ-T. Für Kinder liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von höheren Dosierungen als der empfohlenen täglichen Dosis von 75.000 SQ-T vor.

Wenn höhere Dosierungen als die empfohlene tägliche Dosis eingenommen werden, kann das Risiko von Nebenwirkungen einschließlich des Risikos systemischer allergischer Reaktionen oder schwerer lokaler allergischer Reaktionen zunehmen. Im Fall

von schweren Reaktionen wie Angioödem, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, Veränderungen der Stimme oder Engegefühl im Hals sollte sofort ein Arzt aufgesucht werden. Diese Reaktionen sollten mit einer entsprechenden symptomatischen Therapie behandelt werden.

In derartigen Fällen sollte die Therapie abgebrochen oder so lange ausgesetzt werden, bis der behandelnde Arzt über die Fortsetzung der Therapie entschieden hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Allergene, Gräserpollen.

ATC-Code: V01AA02.

Wirkmechanismus

GRAZAX ist eine Allergie-Immuntherapie. Bei der Allergie-Immuntherapie mit Allergenpräparaten wird allergischen Personen wiederholt das Allergen verabreicht mit dem Ziel die immunologische Antwort auf das Allergen zu modifizieren, so dass die Beschwerden nachhaltig gelindert werden, der Bedarf an symptomatischen Medikamenten verringert und die Lebensqualität während der natürlichen Allergenexposition verbessert wird.

GRAZAX wird zur krankheitsmodifizierenden Behandlung von durch Gräserpollen induzierter Rhinitis und Konjunktivitis bei Patienten mit klinisch relevanten Symptomen eingesetzt. Die Krankheitsmodifikation bei Erwachsenen und Kindern wurde durch eine nachhaltige Wirkung auf die Rhinokonjunktivitis nach dem Ende der 3jährigen Behandlung gezeigt, die über weitere 2 Jahre andauerte.

Die pharmakodynamische Wirkung zielt auf das Immunsystem. Es soll eine Immunreaktion auf das Allergen, mit dem der Patient behandelt wird, induziert werden. Der vollständige und genaue Wirkmechanismus der spezifischen Immuntherapie / Allergie-Impfung ist noch nicht exakt geklärt und dokumentiert. Es wurde nachgewiesen, dass die Therapie mit GRAZAX eine systemische kompetitive Antikörperreaktion auf Gräserpollen induziert und zu einer Zunahme des spezifischen IgG₄ über 3 Behandlungsjahre führt. Die Zunahme des spezifischen IgG₄ blieb auch 2 Jahre nach Abschluss der Behandlung mit GRAZAX bestehen. Die klinische Bedeutung dieser Befunde bedarf noch der weiteren Klärung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit einer einmal täglichen Einnahme von GRAZAX bei Rhinokonjunktivitis wurde in einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten multinationalen Studie (GT-08) mit 634 erwachsenen Patienten mit Gräserpollen-induzierter Rhinokonjunktivitis bewertet. 72 % der Patienten zeigten im Pricktest neben der positiven Reaktion auf Gräserpollen auch Reaktionen gegen ein oder mehrere andere Allergene. Die Wirksamkeit wurde während der Gräserpollensaison täglich anhand des Symptomscores für Rhinokonjunktivitis sowie des Arzneimittelscores beurteilt. In dieser Studie wurde die Therapie mindestens 16 Wochen vor dem erwarteten Beginn der ersten Gräserpollensaison begonnen und ganzjährig fortgesetzt.

Die tägliche Einnahme von GRAZAX über 3 Jahre führte bei Erwachsenen zu einem krankheitsmodifizierenden Effekt, der durch eine anhaltende Wirkung auch nach dem Ende der Behandlung nachgewiesen wurde (Effekt nachgewiesen nach 1 und 2 Jahren Nachbeobachtung). Das Ausmaß der Effektstärke schwankte im Laufe der 5 Beobachtungssaisons mit einem Höchstwert in der 2. Saison und einem möglichen Trend zu einer allmählichen Abnahme in den Saisons 3-5 (1 weitere Behandlungssaison und 2 behandlungsfreie Nachbeobachtungssaisons).

Die Schwankungen des Therapieeffektes entsprachen den Schwankungen der Pollenflugintensität in den entsprechenden Gräserpollensaisons. Es ist jedoch zurzeit unklar, ob der verminderte Pollenflug die alleinige Erklärung für eine mögliche Tendenz zu einer allmählichen Abnahme in der Wirkung der Therapie in den Saisons 3-5 ist.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von GRAZAX wurden nicht bei Patienten untersucht, die während der Gräserpollensaison auch signifikante allergische Symptome auf Grund anderer Allergene als Gräserpollen hatten.

Die Ergebnisse einer 3-jährigen täglichen GRAZAX-Behandlung (Jahre 1-3) und von 2 Nachbeobachtungsjahren (Jahre 4-5) bei Erwachsenen, werden in Tabelle 2 und 3, ab Seite 5, zusammengefasst.

Statistisch signifikante Effekte konnten für jedes einzelne der erfassten Rhinokonjunktivitis-Symptome (laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen, Nasenjucken, Fremdkörpergefühl/Rötung/Juckreiz der Augen und tränende Augen) nachgewiesen werden.

Eine Studie mit kürzerer Vorbehandlungszeit ergab eine geringere Reduktion der Symptom- und Medikamentscores: Bei einer Behandlung mit GRAZAX circa 2 Monate vor und während der Gräserpollensaison wurde eine Reduktion des Symptomscores von 16 % ($p=0,071$) und des Medikamentscores von 28 % ($p=0,047$) erreicht (full analysis set).

Kinder und Jugendliche

Die Kurzzeitwirksamkeit von GRAZAX bei Rhinokonjunktivitis wurde bei 238 Kindern und Jugendlichen (5 - 16 Jahren) mit einer durch Gräserpollen induzierten Rhinokonjunktivitis mit und ohne Asthma in einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie (GT-12) untersucht. Die Behandlung der Kinder mit GRAZAX wurde vor Beginn der Gräserpollensaison begonnen und über die ganze Saison fortgesetzt (Tabelle 4 auf Seite 8).

Die Langzeitwirksamkeit von GRAZAX wurde bei 812 Kindern (5-12 Jahre) mit einer klinisch relevanten durch Gräserpollen

induzierten Rhinokonjunktivitis ohne klinische Anzeichen für Asthma in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multinationalen Studie (GT-21) untersucht.

Durch die tägliche Einnahme von GRAZAX über 3 Jahre wurde ein nachhaltiger Behandlungseffekt der Rhinokonjunktivitis-Symptome erzielt. Der Effekt auf die Rhinokonjunktivitis-Symptome zeigte sich während der gesamten 5-jährigen Studiendauer, während der 2-jährigen Nachbeobachtungsphase nach Abschluss der Behandlung sowie am Ende der Studie. Die Daten zur klinischen Wirksamkeit sind in Tabelle 4 auf Seite 8 dargestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Hauptteil der Allergene in GRAZAX besteht aus Polypeptiden und Proteinen; es wird angenommen, dass sie im Lumen des Gastrointestinaltrakts und in den Geweben zu Aminosäuren und kleinen Polypeptiden abgebaut werden. Es ist davon auszugehen, dass keine relevante Absorption der Allergene von GRAZAX in das Gefäßsystem stattfindet. Deshalb wurden keine pharmakokinetischen Studien an Tieren oder klinische Studien zur Untersuchung des pharmakokinetischen Profils und des Metabolismus von GRAZAX durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die konventionellen Studien zur allgemeinen Toxizität an Mäusen ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In toxikologischen Studien an Hunden führte die tägliche Gabe über 52 Wochen bei den männlichen, aber nicht bei den weiblichen Tieren zu Vaskulitis/Perivaskulitis. Es ist nicht zu erwarten, dass beim Menschen das Risiko der Entwicklung einer Vaskulitis/Perivaskulitis besteht. In einer kombinierten Fertilitäts- und embryonal-fötalen Entwicklungsstudie an Mäusen waren die Paarungsbereitschaft und Fertilität nicht beeinträchtigt, und es gab keine negativen fötalen Befunde. In einer prä-/postnatalen Entwicklungsstudie war die Entwicklung der Maus normal.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine (aus Fisch gewonnen)
Mannitol
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumblisterstreifen mit entfernbarer Aluminiumfolie in einem Umkarton. Jeder Blisterstreifen enthält 10 Lyo-Tabletten.

Packungsgrößen: 30 Lyo-Tabletten, 90 Lyo-Tabletten und 100 Lyo-Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.11647.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juli 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

®Grazax ist eine eingetragene Marke der ALK-Abelló A/S

Tabelle 2. Primäre Endpunkte für die Wirksamkeit Jahre 1-5 bei Erwachsenen

	Behandlung Jahr 1	Behandlung Jahr 2	Behandlung Jahr 3	Nach- beobachtung Jahr 4	Nach- beobachtung Jahr 5
Anzahl der Patienten in der Auswertung ^A					
GRAZAX	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
Rhinokonjunktivitis-Symptomscore ^B					
GRAZAX:					
Mittelwert (Median)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo: Mittelwert (Median)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Differenz der Mittelwerte					
Absolut	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]
Relativ zu Placebo (%)	31 %	36 %	29 %	26 %	25 %
[CI _{95 %}]	[22 %; 41 %]	[23 %; 49 %]	[14 %; 43 %]	[11 %; 41 %]	[9 %; 37 %]
p-Wert ANOVA	< 0,0001	< 0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Differenz der Mediane					
Absolut	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97
Relativ zu Placebo (%)	32 %	44 %	37 %	31 %	31 %
Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore ^C					
GRAZAX:					
Mittelwert (Median)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo Mittelwert (Median)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
Differenz der Mittelwerte					
Absolut	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]
Relativ zu Placebo (%)	39 %	46 %	40 %	29 %	20 %
[CI _{95 %}]	[24 %; 54 %]	[24 %; 68 %]	[17 %; 63 %]	[4 %; 53 %]	[- 8 %; 40 %]
p-Wert ANOVA	< 0,0001	< 0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Differenz der Mediane					
Absolut	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44
Relativ zu Placebo (%)	55 %	73 %	60 %	52 %	21 %

^ADie Studie war ursprünglich auf 1 Jahr befristet. 546 von ursprünglich 634 Patienten beendeten das erste Jahr. Die Studie wurde dann um weitere 2 Jahre Behandlung mit anschließenden 2 Nachbeobachtungsjahren verlängert. 351 Patienten, die eine repräsentative Teilmenge der ursprünglich 634 Teilnehmer darstellten, entschlossen sich an dieser Verlängerung teilzunehmen (74 der Patienten wurde diese Verlängerung nicht angeboten, da die entsprechenden Studienzentren geschlossen wurden). Die angegebene Anzahl der Patienten entspricht allen Patienten, von denen Patiententagebuchdaten während der Gräserpollensaisons vorliegen.

^BSymptomscore: Mittlerer täglicher Rhinokonjunktivitis-Symptomscore für jeden Patienten während der Gräserpollensaison. Zu den Rhinokonjunktivitis-Symptomen zählten laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen, juckende Nase, Fremdkörpergefühl/Rötung/Juckreiz der Augen sowie tränende Augen. Die Rhinokonjunktivitis-Symptome wurden auf einer Skala von 0-18 bewertet. Der Maximalwert steht für langanhaltende, sehr schwere Beschwerden in allen Kategorien. Bei 95 % aller in der Studie aufgezeichneten Scores war der Wert ≤ 9.

^CMedikamentenscore: Mittlerer täglicher Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore für jeden Patienten während der Gräserpollensaison. Medikamente, die verwendet werden konnten, waren Loratadin (6 Punkte pro Tablette), Olopatadin Augentropfen (1,5 Punkte pro Tropfen) (nur in den Jahren 2-5), Budesonid-Nasenspray (1 Punkt pro Sprühstoß) und Prednison 5 mg (1,6 Punkte pro Tablette). Der Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore wurde auf einer Skala von 0 – 36 bewertet. Der Maximalwert steht für einen langanhaltenden Bedarf aller erlaubten Medikamente in hoher Dosierung. Bei 95% aller in der Studie aufgezeichneten Scores war der Wert ≤ 11.

Tabelle 3. Sekundäre Endpunkte für die Wirksamkeit Jahre 1-5 bei Erwachsenen

	GRAZAX Mittelwert (Median)	Placebo Mittelwert (Median)	Absolute Diff. Mittelwert [CI _{95 %}]	Relative Diff.* [CI _{95 %}]	p-Wert ANOVA
Behandlungsjahr 1					
Anzahl der Patienten ^A	282	286			
Lebensqualitätsscore ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26 % [16 %; 36 %]	< 0,0001
Gesamtbeurteilung ^C	82 %	55 %	27 % [20 %; 34 %]	49 % [36 %; 63 %]	< 0,0001
Well days ^D	45 % (40 %)	33 % (22 %)	12 % [8 %; 17 %]	38 % [23 %; 53 %]	< 0,0001
Prozentsatz der Patienten mit mehr als 50 % Well days ^D	40 %	24 %	16 % [8 %; 24 %]	66 % [34 %; 98 %]	< 0,0001
Behandlungsjahr 2					
Anzahl der Patienten ^A	172	144			
Lebensqualitätsscore ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33 % [18 %; 49 %]	< 0,0001
Well days ^D	49,6 % (47,5 %)	33,4 % (26,5 %)	16,2 % [9,4 %; 22,9 %]	48 % [28 %; 69 %]	< 0,0001
Prozentsatz der Patienten mit mehr als 50 % Well days ^D	47,1 %	28,5 %	18,6 % [7,5 %; 29,7 %]	65 % [26 %; 104 %]	0,0008
Symptom- und medikamentenfreie Tage ^F	45,8 % (42,6 %)	31,7 % (24,1 %)	14,2 % [6,0 %; 20,5 %]	45 % [19 %; 65 %]	< 0,0001
Behandlungsjahr 3					
Anzahl der Patienten ^A	160	127			
Lebensqualitätsscore ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07; 0,40]	23 % [7 %; 40 %]	0,0058
Well days ^D	43,0 % (41,0 %)	30,4 % (22,0 %)	12,6 % [5,6 %; 19,7 %]	41 % [18 %; 65 %]	0,0004
Prozentsatz der Patienten mit mehr als 50 % Well days ^{DE}	43 %	24 %	19 % (odds ratio ^a 2,4 [1,4; 4,0])	79 %	0,0011
Symptom- und medikamentenfreie Tage ^F	34,1 % (26,6 %)	24,1 % (14,8 %)	10,0 % [3,3 %; 16,7 %]	41,7 % [14 %; 69 %]	0,0035
Jahr 4 (Nachbeobachtung)					
Anzahl der Patienten ^A	142	115			
Lebensqualitätsscore ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08; 0,41]	23 % [7 %; 38 %]	0,0041
Well days ^D	50,0 % (51,9 %)	38,1 % (31,6 %)	11,9 % [4,4 %; 19,4 %]	31 % [12 %; 50 %]	0,0020

GRAZAX

Stand: 10.2022

Prozentsatz der Patienten mit mehr als 50 % Well days ^{DE}	53,1 %	34,0 %	19,1 % (odds ratio ^a 2,2 [1,3; 3,7])	56 %	0,0031
Symptom- und medikamentenfreie Tage ^F	35,2 % (25,7 %)	27,6 % (17,2 %)	7,6 % [0,41 %; 14,8 %]	27 % [1 % - 54 %]	0,0384
Jahr 5 (Nachbeobachtung)					
Anzahl der Patienten ^A	137	104			
Lebensqualitätsscore ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [- 0,01; 0,33]	19 % [- 2 %; 38 %]	0,0587
Well days ^D	49,7 % (51,1 %)	40,0 % (32,9 %)	9,74 % [1,5 %; 17,9 %]	24 % [3 %; 52 %]	0,0203
Prozentsatz der Patienten mit mehr als 50 % Well days ^{DE}	49,5 %	35,0 %	14,5 % (odds ratio ^a 1,8 [1,1; 3,1])	41 %	0,0280 [#]
Symptom- und medikamentenfreie Tage ^F	33,5 % (25,9 %)	28,0 % (18,2 %)	5,5 % [- 2,4 %; 13,4 %]	20 % [- 8 %; 57 %]	0,1737
* Relativer Unterschied = Absoluter Unterschied / Placebo; ^a Odds Ratio (Chancenverhältnis) für eine ausgezeichnete Kontrolle; # p-Wert für Odds Ratio ^ADie Studie war ursprünglich auf 1 Jahr befristet. 546 von ursprünglich 634 Patienten beendeten das erste Jahr. Die Studie wurde dann um weitere 2 Jahre Behandlung mit anschließenden 2 Nachbeobachtungsjahren verlängert. 351 Patienten, die eine repräsentative Teilmenge der ursprünglich 634 Teilnehmer darstellten, entschlossen sich an dieser Verlängerung teilzunehmen (74 der Patienten aus dem ersten Jahr wurde diese Verlängerung nicht angeboten, da die entsprechenden Studienzentren geschlossen wurden). Die angegebene Patientenzahl entspricht allen Patienten, von denen Patiententagebuchdaten während der Gräserpollenflugsaisons vorliegen. ^BDie Lebensqualität wurde mit dem Fragebogen zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis beurteilt. Er umfasst 28 Elemente zu den Bereichen Aktivität, Schlaf, Symptome an der Nase, Symptome am Auge, allgemeine Beschwerden, praktische Probleme und Befindlichkeit. Ein höherer Score bedeutet eine schlechtere Lebensqualität. Die Skala für den Fragebogen zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis ist 0 – 6. Der Maximalwert steht für eine langanhaltende, sehr schwere Beeinträchtigung in allen Bereichen. Bei 95 % aller in der Studie aufgezeichneten Scores war der Wert ≤ 4. ^CGesamtbeurteilung: Prozentsatz der Patienten, die eine Besserung ihrer Rhinokonjunktivitis Beschwerden in der Therapiesaison im Vergleich zu vorangegangenen Saisons berichteten. ^DWell days: Prozentsatz der Tage, an denen die Patienten keinerlei Bedarfsmedikation einnahmen und einen Symptomscore von nicht größer als 2 hatten. ^EFür Jahr 3 und die beiden Nachbeobachtungsjahre wurde das Chancenverhältnis (Odds Ratio) für mehr als 50 % Well days in der jeweiligen Gräserpollensaison analysiert. ^FSymptom- und Medikamentenfreie Tage: Prozentsatz der Tage, an denen die Patienten keinerlei Medikamente einnahmen und keine Symptome hatten.					

Tabelle 4. Wirksamkeit von GRAZAX bei Rhinokonjunktivitis bei Kindern

	GRAZAX	Placebo	Absoluter Untersch. [KI _{95 %}]	Relativer Untersch.* (%) [KI _{95 %}]	p-Wert
GT-12					
Anzahl der Patienten in der Auswertung	117	121			
Primäre Endpunkte					
Rhinokonjunktivitis-Symptomscore ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22 % [4 %; 38 %]	0,0215
Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore ^B	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
Wichtigste sekundäre Endpunkte					
Rhinokonjunktivitis-Symptomscore ^A , Zeitraum der höchsten Pollenbelastung	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27 % [9 %; 43 %]	0,0059
Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore ^B , Zeitraum der höchsten Pollenbelastung	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013
Well days ^C	52 %	42 %	9 % [1 %; 17 %]	22 % [3 %; 45 %]	0,0225
GT-21					
Anzahl der Patienten im Full-Analysis Set (FAS) enthalten	398	414			
Sekundärer Endpunkt: Jährliche Rhinokonjunktivitis Symptome^D während der Gräserpollensaison					
Behandlungsjahr 1	19.4	25.5	6.1 [2.7; 9.4]	24 %	<0.001
Behandlungsjahr 2	20.3	28.8	8.4 [5.0; 11.9]	29 %	<0.001
Behandlungsjahr 3	21.9	31.1	9.23 [5.7; 12.8]	30 %	<0.001
Folgejahr 4	23.5	30.3	6.7 [3.1; 10.3]	22 %	<0.001
Folgejahr 5	19.6	25.5	5.8 [2.2; 9.4]	23 %	0.002
Sekundärer Endpunkt: tägliche Rhinokonjunktivitis Symptome^E während der Gräserpollensaison					
Folgejahr 5	15.2	19.5	4.4 [1.35; 7.40]	22 %	0.005
Sekundärer Endpunkt: täglicher Rhinokonjunktivitis Medikamentenscore^F während der Gräserpollensaison					
Folgejahr 5	4.9	6.7	1.8 [0.9; 2.7]	27 %	<0.001

* Relativer Unterschied = | Absoluter Unterschied | / Placebo.

^ASymptomscore: Mittlerer täglicher Rhinokonjunktivitis-Symptomscore für jeden Patienten während der Gräserpollensaison. Zu den Rhinokonjunktivitis-Symptomen zählten laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen, juckende Nase, Fremdkörpergefühl/Rötung/Juckreiz der Augen sowie tränende Augen. Parametrische Analyse (quadratwurzeltransformierte Daten), relative Differenz der rücktransformierten adjustierten Mittelwerte

^BMedikamentenscore: Medianer täglicher Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore für jeden Patienten während der Gräserpollensaison. Die angewendeten Medikamente waren Loratadin-Tabletten, Levocabastin-Augentropfen, Budesonid-Nasenspray und Prednisolon-Tabletten. Nicht-parametrische Analyse, relative Differenz der Mediane.

^CWell days: Prozentsatz der Tage, an denen die Patienten keinerlei Bedarfsmedikation einnahmen und einen Symptomscore von nicht größer als 2 hatten. Parametrische Analyse (untransformierte Daten), relative Differenz der adjustierten Mittelwerte.

^DSymptome gemessen am jährlichen VAS-Score: Visueller Analogskala Score, der auf einer 100 mm Skala von keinen Symptomen bis hin zu schweren Symptomen beschreibt, "wie der Heuschnupfen in der letzten Woche empfunden wurde" (einmalige Bewertung). Parametrische Analyse, relative Differenz der eingestellten Mittelwerte.

^ESymptome gemessen am täglichen VAS-Score: Mittlerer täglicher visueller Analogskala Score, auf einer 100 mm Skala von keine Symptome bis hin zu schweren Symptomen, während eines Zeitraums von 14 Tagen. Parametrische Analyse (quadratisch-wurzel-transformierte Daten), relative Differenz der rück-transformierten, angepassten Mittelwerte.

^FMedikamentenscore: Durchschnittlicher Rhinokonjunktivitis Medikationsscore während eines Zeitraums von 14 Tagen. Parametrische Analyse (quadratisch-wurzel-transformierte Daten), relative Differenz der rück-transformierten, angepassten Mittelwerte.