



1037574 (10/2017)



FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels



1. Bezeichnung des Arzneimittels

GRAZAX®

75.000 SQ-T

Lyophilisat zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Standardisiertes Allergenpräparat aus Gräserpollen von Wiesenlieschgras (*Phleum pratense*), 75.000 SQ-T* pro Lyo-Tablette.

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lyophilisat zum Einnehmen, 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene und Kinder ab 5 Jahren beträgt eine Lyo-Tablette (75.000 SQ-T) täglich. Klinische Erfahrungen zur Immuntherapie mit GRAZAX bei Kindern unter 5 Jahren und älteren Patienten (> 65 Jahre) liegen nicht vor.

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

Kinder und Jugendliche

Für die Therapie bei Kindern sollte der Arzt Erfahrung in der Therapie allergischer Erkrankungen bei Kindern haben.

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 zum Einnehmen. GRAZAX muss mit trockenen Fingern aus dem Blister entnommen und unter die Zunge gelegt werden, wo es sich rasch 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 Ulzerationen 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 Anwendung

Systemische allergische Reaktionen

Nach Erteilung der Zulassung wurden Fälle von schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen berichtet. Deshalb ist die Ersteinahme unter ärztlicher Aufsicht eine wichtige Vorsichtsmaßnahme. In einigen Fällen trat eine schwere anaphylaktische Reaktion erst bei einer späteren Einnahme und nicht bei der Ersteinahme 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, 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. 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. Die Wirkungen des Adrenalins können bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva und/



oder Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) behandelt werden, verstärkt werden, was möglicherweise lebensbedrohliche Folgen haben kann; dies ist vor Beginn einer spezifischen Immuntherapie zu berücksichtigen.

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.

Kinder

Tritt bei Kindern mit begleitendem Asthma gleichzeitig eine akute Infektion des oberen Respirationstrakts auf, sollte die Behandlung mit GRAZAX bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden.

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

Die gleichzeitige Therapie mit symptomatischen Antiallergika (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide und/oder Mastzellstabilisatoren) kann die Toleranzschwelle der Patienten gegenüber der Immuntherapie erhöhen.

Es liegen keine 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 Überwachung 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.

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 Nebenwirkungsprofils

In Studien, die die Therapie mit GRAZAX 75.000 SQ-T an Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern untersuchten, berichteten in den ersten drei Monaten der Behandlung 57 % der Patienten über Nebenwirkungen. Die Zahl der Patienten, die über Nebenwirkungen berichteten, reduzierte sich erheblich während der weiteren Behandlung.

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen unter der Therapie mit GRAZAX bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern waren meist leichte bis mittelschwere lokale allergische Reaktionen im Mund. Bei der Mehrzahl der Patienten traten diese Reaktionen schon kurz nach Beginn der Behandlung auf, dauerten nach jeder Einnahme von GRAZAX Minuten bis Stunden an und gingen meist innerhalb von 1 bis 7 Tagen spontan zurück.

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen basierend auf Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit GRAZAX bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Seite 4). Die untersuchten Patienten litten unter saisonaler Gräserpollen-induzierter allergischer Rhinokonjunktivitis und teilweise gleichzeitig unter leichtem bis mittelschwerem Gräserpollen-induzierten Asthma.

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

- sehr häufig (≥ 1 von 10 behandelten Patienten)
- häufig (≥ 1 von 100, < 1 von 10 behandelten Patienten)
- gelegentlich (≥ 1 von 1.000, < 1 von 100 behandelten Patienten)
- selten (≥ 1 von 10.000, < 1 von 1.000 behandelten Patienten)
- sehr selten (< 1 von 10.000 behandelten Patienten)

Beschreibung ausgesuchter Nebenwirkungen

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



Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Häufig Gelegentlich	Nasopharyngitis Pharyngitis, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege Laryngitis
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen, Parästhesie, Schwindel Dysgeusie
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich	Juckreiz in den Augen, Konjunktivitis Rötung der Augen, Augenreizung, erhöhter Tränenfluss, Augenschwellung, Augenlidödem
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig Gelegentlich	Juckreiz in den Ohren Ohrenbeschwerden, Ohrenschmerzen
Erkrankung des Herzens	Gelegentlich	Herzklopfen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Häufig	Rachenreizung Niesen, asthmatische Reaktionen, Husten, trockener Rachen, Dyspnoe, Nasenverstopfung, Schmerzen im Oropharynx, Pharynxödem, Rhinorrhö, allergische Rhinitis, Engegefühl im Rachen, pfeifendes Atemgeräusch, nasaler Pruritus
	Gelegentlich	Dysphonie, Pharynxerythem, Pharynxhypästhesie, vergrößerte Mandeln, Nasenbeschwerden, Beschwerden im Oropharynx
	Selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig	Oraler Pruritus Mundödem, Lippenschwellung, orale Beschwerden, orale Parästhesie, Stomatitis, geschwollene Zunge, Dysphagie, Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, orales Schleimhauterythem, Ulzerationen im Mund, Glossodynie, Juckreiz der Zunge
	Gelegentlich	Gaumenödem, trockener Mund, Lippenbläschen, Lippenentzündung, Schmerzen im Mund, Beschwerden im Mund, Odynophagie, Vergrößerung der Speicheldrüsen, erhöhte Speichelsekretion, Zahnfleischschwellung, Schmerzen des Zahnfleisches, Aphten, Zungenbläschen, Zungenbeschwerden, Glossitis, Gastritis, gastroösophagealer Refluxerkrankung, Oberbauchbeschwerden, verminderter Appetit, Blasenbildung der Mundschleimhaut, Zungengeschwür
	Selten	Eosinophile Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag Ekzem, Angioödem, wie z. B. Schwellung des Gesichts, Erythem, Flush
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Gelegentlich	Müdigkeit, Beschwerden im Brustraum, Fieber Brustschmerz, Hitzegefühl, Unwohlsein, Fremdkörpergefühl

Erfahrungen seit Erteilung der Zulassung zeigten in seltenen Fällen schwere anaphylaktische Reaktionen, einschließlich des anaphylaktischen Schocks. Die Ersteinahme unter ärztlicher Aufsicht ist aus diesem Grund eine wichtige Vorsichtsmaßnahme. In einigen Fällen trat eine schwere anaphylaktische Reaktion erst bei einer späteren Einnahme und nicht bei der Ersteinahme 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. Husten, Ohrenschmerzen, Aphten, Pharynxerythem, und Ekzeme traten in der pädiatrischen Gruppe häufiger auf als in der Tabelle 1 beschrieben: Husten sehr häufig und die anderen Nebenwirkungen häufig. 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-Straße 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Phase-I-Studien tolerierten Erwachsene mit Gräserpollenallergie Dosis-



rungen 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 Reaktionen oder schwerer lokaler Reaktionen zunehmen. Im Fall von schweren systemischen Reaktionen, 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 3-jährigen Behandlung gezeigt, die über weitere 2 Jahre andauerte.

Tabelle 2: Primäre Endpunkte für die Wirksamkeit Jahre 1 – 5 bei Erwachsenen

	Behandlung			Nachbeobachtung	
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	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	1,20	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	1,20	1,25	1,25	1,35	0,44
Relativ zu Placebo (%)	55 %	73 %	60 %	52 %	21 %

A Die 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.

B Symptomscore: 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.

C Medikamentenscore: 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%; 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 ^{D, E}	43 %	24 %	19 % (odds ratio** 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
Prozentsatz der Patienten mit mehr als 50 % Well days ^{D, E}	53,1 %	34,0 %	19,1 % (odds ratio** 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 ^{D, E}	49,5 %	35,0 %	14,5 % (odds ratio** 1,8 [1,1; 3,1])	41,0 %	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

** Odds Ratio (Chancenverhältnis) für eine ausgezeichnete Kontrolle

[#] p-Wert für Odds Ratio

A Die 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 Gräserpollenflugsaison vorliegen.

B Die 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.

C Gesamtbeurteilung: Prozentsatz der Patienten, die eine Besserung ihrer Rhinokonjunktivitis Beschwerden in der Therapiesaison im Vergleich zu vorangegangenen Saisons berichteten.

D Well days: Prozentsatz der Tage, an denen die Patienten keinerlei Bedarfsmedikation einnahmen und einen Symptomscore von nicht größer als 2 hatten.

E Für Jahr 3 und die beiden Nachbeobachtungsjahre wurde das Chancenverhältnis (Odds Ratio) für mehr als 50 % Well days in der jeweiligen Gräserpollensaison analysiert.

F Symptom- und Medikamentenfreie Tage: Prozentsatz der Tage, an denen die Patienten keinerlei Medikamente einnahmen und keine Symptome hatten.



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 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 Symptom-scores 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 zusammengefasst (siehe Seite 5 und 6).

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 Medikamentenscores: Bei einer Behandlung mit GRAZAX circa 2 Monate vor und während der Gräserpollensaison wurde eine Reduktion des Symptom-scores von 16 % ($p=0,071$) und des Medikamentenscores von 28 % ($p=0,047$) erreicht (full analysis set).

Klinische Wirksamkeit bei Kindern

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, siehe 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, placebo-kontrollierten, 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 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 und zur Reproduktionstoxizität 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.

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

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: 30 (3 x 10) Lyo-Tabletten, 90 (9 x 10) Lyo-Tabletten und 100 (10 x 10) Lyo-Tabletten.

In Deutschland sind Packungsgrößen mit 30 bzw. 100 Lyo-Tabletten im Handel erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
DK-2970 Hørsholm

Vertrieb in Deutschland durch:
ALK-Abelló Arzneimittel GmbH
Griegstraße 75 (Haus 25)
D-22763 Hamburg

8. Zulassungsnummer

PEI.H.03489.01.1

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Oktober 2006

10. Stand der Information

Oktober 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Tabelle 4: Wirksamkeit von GRAZAX bei Rhinokonjunktivitis bei Kindern

	GRAZAX	Placebo	Absoluter Unterschied [KI _{95%}]	Relativer Unterschied* (%) [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

A Symptomscore: 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

B Medikamentenscore: 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.

C Well 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.

D Symptome 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.

E Symptome 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-wurzeltransformierte Daten), relative Differenz der rück-transformierten, angepassten Mittelwerte.

F Medikamentenscore: Durchschnittlicher Rhinokonjunktivitis Medikationsscore während eines Zeitraums von 14 Tagen. Parametrische Analyse (quadratisch-wurzeltransformierte Daten), relative Differenz der rück-transformierten, angepassten Mittelwerte.

* Relativer Unterschied = Absoluter Unterschied/Placebo