



Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte für die Wirksamkeit Jahre 1 – 5

	GRAZAX Mittelwert (Median)	Placebo Mittelwert (Median)	Absolute Diff. [CI <sub>95%</sub> ]	Relative Diff.* [CI <sub>95%</sub> ]	p-Wert ANOVA
<b>Behandlungsjahr 1</b>					
Anzahl der Patienten <sup>A</sup>	282	286			
Lebensqualitätsscore <sup>B</sup>	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26% [16%; 36%]	<0,0001
Gesamtbeurteilung <sup>C</sup>	82 %	55 %	27 % [20%; 34 %]	49 % [36%; 63 %]	<0,0001
Well days <sup>D</sup>	45 % (40 %)	33 % (22 %)	12 % [8%; 17 %]	38 % [23%; 53 %]	<0,0001
Prozentsatz der Patienten mit mehr als 50 % Well days <sup>D</sup>	40 %	24 %	16 % [8%; 24 %]	66 % [34%; 98 %]	<0,0001
<b>Behandlungsjahr 2</b>					
Anzahl der Patienten <sup>A</sup>	172	144			
Lebensqualitätsscore <sup>B</sup>	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23; 0,59]	33 % [18%; 49 %]	<0,0001
Well days <sup>D</sup>	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 <sup>D</sup>	47,1 %	28,5 %	18,6 % [7,5 %; 29,7 %]	65 % [26 %; 104 %]	0,0008
Symptom- und Medikamentenfreie Tage <sup>F</sup>	45,8 % (42,6 %)	31,7 % (24,1 %)	14,2 % [6 %; 20,5 %]	45 % [19 %; 65 %]	<0,0001
<b>Behandlungsjahr 3</b>					
Anzahl der Patienten <sup>A</sup>	160	127			
Lebensqualitätsscore <sup>B</sup>	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07; 0,40]	23 % [7 %; 40 %]	0,0058
Well days <sup>D</sup>	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 <sup>D, E</sup>	43 %	24 %	19 % (odds ratio** 2,4 [1,4; 4,0])	79 %	0,0011
Symptom- und Medikamentenfreie Tage <sup>F</sup>	34,1 % (26,6 %)	24,1 % (14,8 %)	10,0 % [3,3 %; 16,7 %]	41,7 % [14 %; 69 %]	0,0035
<b>Jahr 4 (Nachbeobachtung)</b>					
Anzahl der Patienten <sup>A</sup>	142	115			
Lebensqualitätsscore <sup>B</sup>	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08; 0,41]	23 % [7 %; 38 %]	0,0041
Well days <sup>D</sup>	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 <sup>D, E</sup>	53,1 %	34,0 %	19,1 % (odds ratio** 2,2 [1,3; 3,7])	56 %	0,0031
Symptom- und Medikamentenfreie Tage <sup>F</sup>	35,2 % (25,7 %)	27,6 % (17,2 %)	7,6 % [0,41 %; 14,8 %]	27 % [1 %; 54 %]	0,0384
<b>Jahr 5 (Nachbeobachtung)</b>					
Anzahl der Patienten <sup>A</sup>	137	104			
Lebensqualitätsscore <sup>B</sup>	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01; 0,33]	19 % [-2 %; 38 %]	0,0587
Well days <sup>D</sup>	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 <sup>D, E</sup>	49,5 %	35,0 %	14,5 % (odds ratio** 1,8 [1,1; 3,1])	41,0 %	0,0280 <sup>#</sup>
Symptom- und Medikamentenfreie Tage <sup>F</sup>	33,5 % (25,9 %)	28,0 % (18,2 %)	5,5 % [-2,4 %; 13,4 %]	20 % [-8 %; 57 %]	0,1737

Nase, verstopfte Nase, Niesen, Nasen-jucken, 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 zwei Monate vor und während der Gräserpollensaison wurde eine Reduktion des Symptomscores von 16 % (p=0,071) und des Medikamentenscores von 28 % (p=0,047) erreicht (full analysis set).

#### Klinische Wirksamkeit bei Kindern

Die Wirksamkeit von GRAZAX wurde bei Kindern und Jugendlichen (5 – 16 Jahren) mit einer durch Graspollen induzierten Rhinokonjunktivitis mit und ohne Asthma in einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie untersucht. Die Behandlung der Kinder mit GRAZAX wurde

\* 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 Gräserpollenflugsaisons 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 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.



Tabelle 4: Wirksamkeit bei Kindern

	GRAZAX	Placebo	Absoluter Unterschied [KI <sub>95%</sub> ]	Relativer Unterschied* (%) [KI <sub>95%</sub> ]	p-Wert
Anzahl der Patienten in der Auswertung	117	121			
<b>Primäre Endpunkte</b>					
Rhinokonjunktivitis-Symptomscore <sup>A</sup>	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22 % [4 %; 38 %]	0,0215
Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore <sup>B</sup>	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
<b>Wichtigste sekundäre Endpunkte</b>					
Rhinokonjunktivitis-Symptomscore <sup>C</sup> , Zeitraum der höchsten Pollenbelastung	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27 % [9 %; 43 %]	0,0059
Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore <sup>B</sup> , Zeitraum der höchsten Pollenbelastung	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013
Well days <sup>C</sup>	52 %	42 %	9 % [1 %; 17 %]	22 % [3 %; 45 %]	0,0225

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.

\* Relativer Unterschied = Absoluter Unterschied/Placebo

vor Beginn der Gräserpollensaison begonnen und über die ganze Saison fortgesetzt. Daten zur klinischen Wirksamkeit von GRAZAX bei Kindern 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

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre



#### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

**GRAZAX®**  
**75.000 SQ-T**  
**Lyophilisat zum Einnehmen**

#### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Standardisiertes Allergenpräparat aus Gräserpollen von Wiesenlieschgras (*Pheum pratense*), 75.000 SQ-T<sup>®</sup> 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 nachhaltigen Verbesserung der Gräserpollen-induzierten Rhinitis und Konjunktivitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren mit klinisch relevanten Symptomen, zusätzlich diagnostiziert durch positiven Pricktest und/oder spezifischen IgE-Test auf Gräserpollen.

Bei Kindern sollte die Indikation sorgfältig gestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

###### Dosierung

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene, Jugendliche 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. Die Patienten sollten sorgfältig, unter Berücksichtigung des zu erwartenden Therapieerfolges in der Altersgruppe, ausgewählt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### 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).

Wird während der ersten Pollensaison keine relevante Besserung der Symptome beobachtet, besteht keine Indikation für die Fortsetzung der Therapie.

Es wird empfohlen, GRAZAX über einen Zeitraum von drei Jahren einzunehmen. Für Erwachsene sind Daten für drei Behandlungsjahre und zwei behandlungsfreie Nachbeobachtungsjahre verfügbar. Für die Therapie mit GRAZAX bei Kindern liegen keine Daten vor, die über eine Gräserpollensaison hinausgehen.

In der ersten Gräserpollensaison ist eine klinische Wirkung zu erwarten, wenn die Therapie mindestens vier Monate vor dem erwarteten Beginn der Gräserpollensaison begonnen wird. Wird die Therapie 2–3 Monate vor der Gräserpollensaison begonnen, kann zumindest eine begrenzte Wirkung erwartet werden.

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 der GRAZAX-Immuntherapie behandelt werden.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle einschließlich Zahnextraktionen und dem Verlust von Milchzähnen bei Kindern sollte die Therapie mit GRAZAX für sieben Tage unterbrochen werden, damit Zeit für die Abheilung der Mundhöhle gegeben ist.

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

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

Erfahrungen seit Erteilung der Zulassung zeigten in seltenen Fällen schwere anaphylaktische Reaktionen. Deshalb ist die Ersteinnahme unter ärztlicher Aufsicht eine wichtige Vorsichtsmaßnahme. In einigen Fällen trat eine schwere 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, 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.

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.

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

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 56 % 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 Therapie 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 der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit GRAZAX bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. 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 ( $\geq 1$  von 10 behandelten Patienten)
- häufig ( $\geq 1$  von 100,  $< 1$  von 10 behandelten Patienten)
- gelegentlich ( $\geq 1$  von 1.000,  $< 1$  von 100 behandelten Patienten)
- selten ( $\geq 1$  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.

Erfahrungen seit Erteilung der Zulassung zeigten in seltenen Fällen schwere anaphylaktische Reaktionen, einschließlich des anaphylaktischen Schocks. Die Ersteinnahme 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 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. Nichtschwerwiegende systemische allergische Reaktionen, Augenreizung, Pharynxerythem, Lippenbläschen, Vergrößerung der Speicheldrüsen, Erythem, Ohrenschmerzen und Brust-

schmerzen traten in der pädiatrischen Gruppe häufiger auf (häufig) als in der Tabelle 1 beschrieben. 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 Neben-

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, Lidödem
Erkrankung des Herzens	Gelegentlich	Herzklopfen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig Gelegentlich	Juckreiz in den Ohren Ohrenschmerzen, Ohrenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Häufig  Gelegentlich  Selten	Rachenreizung Niesen, asthmatische Reaktionen, Husten, trockener Rachen, Dyspnoe, Nasenbeschwerden, Nasenverstopfung, Schmerzen im Oropharynx, Pharynx-ödem, Rhinorrhö, allergische Rhinitis Dysphonie, Engegefühl im Rachen, Pharynxerythem, Pharynxhypästhesie, vergrößerte Mandeln, pfeifendes Atemgeräusch, Blasenbildung im Oropharynx Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig  Gelegentlich  Selten	Orale Pruritus Mundödem, Lippenschwellung, orale Beschwerden, orale Parästhesie, Stomatitis, geschwollene Zunge, Dysphagie, Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen Orales Schleimhauterythem, Beschwerden im Oropharynx, Gaumenoedem, trockener Mund, Lippenbläschen, Lippenentzündung, Schmerzen im Mund, Beschwerden im Mund, Odynophagie, Vergrößerung der Speicheldrüsen, erhöhte Speicheldrüsensekretion, Zahnfleischschwellung, Schmerzen des Zahnfleisches, Aphten, Ulzerationen im Mund, Zungenbläschen, Zungenbeschwerden, Glossitis, Glossodynie, Gastritis, gastroösophagealer Reflux, Oberbauchbeschwerden, verminderter Appetit Eosinophile Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria, Ekzem, Hautausschlag 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 im Hals

wirkung über das Paul-Ehrlich-Institut anzuzeigen:

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

#### 4.9 Überdosierung

In Phase-I-Studien tolerierten Erwachsene mit Gräserpollenallergie Dosierungen bis zu 1.000.000 SQ-T. Für Kinder liegen keine Daten bezüglich der Anwendung für höhere 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

Bei der spezifischen Immuntherapie mit Allergenpräparaten wird allergischen Personen wiederholt das Allergen verabreicht. Das Ziel der Therapie ist, immunmodulatorische Mechanismen zu aktivieren, so dass die Beschwerden nachhaltig gelindert, der Bedarf an symptomatischen Medikamenten verringert und die Lebensqualität während der natürlichen Allergenexposition verbessert wird.

Die tägliche Einnahme von GRAZAX über drei Jahre führte bei Erwachsenen zu einem positiv veränderten Verlauf der Erkrankung. Das wurde an der anhaltenden Wirkung nach

Abschluss der Behandlung gezeigt (Effekt nachgewiesen nach einem und zwei Jahren Nachbeobachtung). Das Ausmaß der Wirkung schwankte im Laufe der fünf Jahre mit einem Höchstwert im 2. Behandlungsjahr und einer möglichen Tendenz zu einer allmählichen Abnahme in den Jahren 3–5 (ein weiteres Behandlungsjahr und zwei Nachbeobachtungsjahre, siehe Tabelle 2). 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 Jahren 3–5 ist.

GRAZAX wird als Therapie zur nachhaltigen Verbesserung des Krankheitsverlaufs von Patienten mit Süßgräserpollen-induzierter Rhinitis und Rhinokonjunktivitis eingesetzt.

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 IgG<sub>2</sub> über drei Behandlungsjahre führt. Die Zunahme des spezifischen IgG<sub>2</sub> blieb auch zwei Jahre nach der Behandlung mit GRAZAX bestehen. Die klinische Bedeutung dieser Befunde bedarf noch der weiteren Klärung.

##### Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

In einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten multinationalen Studie wurde die Wirksamkeit der einmal täglichen Gabe von GRAZAX bei 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 Wirksamkeit und Sicherheit von GRAZAX wurden nicht bei Patienten ermittelt, die während der Gräserpollensaison auch signifikante allergische Symptome auf Grund anderer Allergene als Gräserpollen hatten.

Es liegen Ergebnisse einer 3-jährigen täglichen GRAZAX-Behandlung (Jahre 1–3) und von zwei Nachbeobachtungsjahren (Jahre 4–5) vor (siehe Tabelle 3).

Statistisch signifikante Effekte konnten für jedes einzelne der erfassten Rhinokonjunktivitis-Symptome (laufende

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

	Behandlung			Nachbeobachtung	
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
Anzahl der Patienten in der Auswertung <sup>A</sup> GRAZAX Placebo	282 286	172 144	160 127	142 115	137 104
Rhinokonjunktivitis-Symptomscore <sup>B</sup>					
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 [CI <sub>95%</sub> ] Relativ zu Placebo (%) [CI <sub>95%</sub> ] p-Wert ANOVA	1,29 [0,90; 1,68] 31 % [22 %; 41 %] <0,0001	1,36 [0,86; 1,86] 36 % [23 %; 49 %] <0,0001	1,04 [0,52; 1,56] 29 % [14 %; 43 %] 0,0001	0,95 [0,40; 1,50] 26 % [11 %; 41 %] 0,0007	0,84 [0,28; 1,41] 25 % [9 %; 37 %] 0,0037
Differenz der Mediane Absolut Relativ zu Placebo (%)	1,20 32 %	1,51 44 %	1,19 37 %	1,00 31 %	0,97 31 %
Rhinokonjunktivitis-Medikamentenscore <sup>C</sup>					
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 [CI <sub>95%</sub> ] Relativ zu Placebo (%) [CI <sub>95%</sub> ] p-Wert ANOVA	1,03 [0,63; 1,44] 39 % [24 %; 54 %] <0,0001	1,45 [0,75; 2,16] 46 % [24 %; 68 %] <0,0001	1,22 [0,52; 1,92] 40 % [17 %; 63 %] 0,0007	0,93 [0,14; 1,72] 29 % [4 %; 53 %] 0,0215	0,62 [-0,15; 1,38] 20 % [-8 %; 40 %] 0,1136
Differenz der Mediane Absolut Relativ zu Placebo (%)	1,20 55 %	1,25 73 %	1,25 60 %	1,35 52 %	0,44 21 %

<sup>A</sup> 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 Anzahl der Patienten entspricht allen Patienten, von denen Patiententagebuchdaten während der Gräserpollensaisons vorliegen.

<sup>B</sup> 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  $\leq 9$ .

<sup>C</sup> 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 Sprüstoß) 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  $\leq 11$ .