

## FACHINFORMATION

### (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

#### 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 Lyophilisat zur sublingualen Anwendung.

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

Der Gehalt des einzelnen Allergens Phl p 5 wird gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt und beträgt durchschnittlich 6 Mikrogramm pro sublingualen Lyophilisat. Die klinische Wirksamkeit und die klinische Sicherheit von Produkten für die Allergie-Immuntherapie (AIT) sind zusätzlich von weiteren Faktoren wie Herstellungsprozess, Rezeptur, Zusammensetzung und Art der Anwendung des Produktes abhängig.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zur sublingualen Anwendung.

Weißes bis cremefarbenes, rundes Lyophilisat zur sublingualen Anwendung mit einer Prägung auf der einen 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 und einer durch einen positiven Pricktest und/oder einen für Gräserpollen spezifischen IgE-Test gesicherten Diagnose.

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

###### Dosierung

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene und Kinder (5 Jahre oder älter) beträgt ein Lyophilisat (75.000 SQ-T) täglich.

Die Behandlung 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, wird empfohlen, das erste Lyophilisat unter ärztlicher Aufsicht einzunehmen (20–30 Minuten).

In der Gräserpollensaison ist eine klinische Wirkung auf durch eine Gräserpollenallergie induzierte allergische Rhinitis und Konjunktivitis 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. Das Lyophilisat 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.

Das Lyophilisat muss sofort nach dem 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, die das Immunsystem beeinträchtigen, wie z.B. Autoimmunerkrankungen, Immunkomplexerkrankungen oder Immundefekte.

Entzündliche Zustände in der Mundhöhle mit schweren Symptomen, wie z.B. oraler Lichen planus mit Ulzerationen oder schwere orale Mykose.

Patienten mit unkontrolliertem oder schwerem Asthma (bei Erwachsenen:  $FEV_1 < 70\%$  des Vorhersagewerts nach adäquater pharmakologischer Therapie, bei Kindern:  $FEV_1 < 80\%$  des Vorhersagewerts nach adäquater pharmakologischer Therapie) sollten nicht mit Grazax behandelt werden.

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

#### *Schwere systemische allergische Reaktionen*

Nach der Zulassung wurden Fälle von schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen berichtet,

weshalb eine ärztliche Überwachung zu Therapiebeginn eine wesentliche Vorsichtsmaßnahme darstellt. In einigen Fällen trat eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion erst bei einer späteren Einnahme und nicht bei der Ersteinnahme auf.

Zu den systemischen Symptomen können Flush, intensiver Juckreiz an Handflächen und Fußsohlen sowie anderen Körperregionen (wie eine Nesselsucht) gehören. Hitzegefühl, allgemeines Unwohlsein und Agitation/Angst können ebenfalls auftreten.

Bei schweren systemischen Reaktionen wie Angioödem, Schluckbeschwerden, Atemnot, Veränderungen der Stimme, Hypotonie oder Engegefühl im Hals sollte sofort ein Arzt aufgesucht werden. In derartigen Fällen sollte die Therapie dauerhaft abgebrochen oder so lange abgesetzt werden, wie der Arzt es für notwendig erachtet. Wenn bei Patienten mit gleichzeitigem Asthma Symptome und Anzeichen auftreten, die auf eine Verschlimmerung des Asthmas hinweisen, ist die Behandlung abzubrechen und sofort ein Arzt aufzusuchen, der über die Fortsetzung der Behandlung entscheidet.

Bei Patienten, die zuvor eine systemische Reaktion bei einer subkutanen Gräserpollenimmuntherapie hatten, kann die Wahrscheinlichkeit einer schweren Reaktion mit Grazax erhöht sein. Der Beginn einer Therapie mit Grazax sollte sorgfältig überlegt werden, und geeignete Maßnahmen, um die Reaktionen zu therapieren, sollten vorhanden 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-O-Methyltransferase-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 Behandlung mit Grazax wird der Patient dem Allergen ausgesetzt, das die allergischen Symptome verursacht. Deshalb sind während der Behandlungsphase hauptsächlich leichte bis mäßige 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 Therapie mit Grazax für 7 Tage unterbrochen werden, damit Zeit für die Abheilung der Mundhöhle gegeben ist.

#### *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, unverzüglich 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 Impfung 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, Corticosteroide 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 weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für den Feten hin. Die Therapie mit Grazax sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Kommt es während der Therapie zu einer Schwangerschaft, kann die Behandlung nach sorgfältiger Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patientin (einschließlich der Lungenfunktion) und der Reaktionen auf die vorangegangene Verabreichung von Grazax 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*

Über die Anwendung von Grazax in Bezug auf die Fertilität liegen keine klinischen Daten vor.

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 der Grazax bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit saisonaler Gräserpollen-induzierter allergischer Rhinokonjunktivitis einschließlich Patienten mit gleichzeitig bestehendem leichtem bis mäßigem Gräserpollen-induziertem 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 ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 1. Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	<b>Gelegentlich</b>	Anaphylaktische Reaktionen, systemische allergische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	<b>Gelegentlich</b>	Dysgeusie, Parästhesie
Augenerkrankungen	<b>Häufig</b>	Juckreiz der Augen, Konjunktivitis, Schwellung des Auges
	<b>Gelegentlich</b>	okuläre Hyperämie, Augenreizung, erhöhter Tränenfluss
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<b>Sehr häufig</b>	Juckreiz der Ohren
	<b>Gelegentlich</b>	Ohrenbeschwerden, Ohrenschmerzen
	<b>Selten</b>	Ohrenschwellung
Herzkrankungen	<b>Gelegentlich</b>	Herzklopfen
Erkrankungen der Atemwege, des	<b>Sehr häufig</b>	Rachenirritationen

Brustraums und Mediastinums	<b>Häufig</b>	Niesen, Husten, trockener Rachen, Dyspnoe, oropharyngealer Schmerz, Pharynxödem, Rhinorrhö, Engegefühl im Rachen, nasaler Pruritus
	<b>Gelegentlich</b>	Pharynxhypoästhesie, vergrößerte Mandeln, Kehlkopfödem, Dysphonie, Pharynxerythem
	<b>Selten</b>	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<b>Sehr häufig</b>	Juckreiz im Mund, Mundödem
	<b>Häufig</b>	Lippenschwellung, orale Beschwerden, orale Parästhesie, Stomatitis, Dysphagie, Abdominalschmerz, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Rötung der Mundschleimhaut, Ulzerationen im Mund, Schmerzen im Mund, Juckreiz der Lippen
	<b>Gelegentlich</b>	trockener Mund, Lippenbläschen, Cheilitis, Odynophagie, Vergrößerung der Speicheldrüsen, erhöhte Speichelsekretion, Zungenbeschwerden, Glossitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxerkrankung, abdominale Beschwerden, Lippenulzeration, Blasen an der Mundschleimhaut
	<b>Selten</b>	Eosinophile Ösophagitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<b>Häufig</b>	Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag
	<b>Gelegentlich</b>	Angioödem, Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<b>Häufig</b>	Müdigkeit, Beschwerden im Brustraum
	<b>Gelegentlich</b>	Fremdkörpergefühl

#### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

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

Nach der Zulassung wurden Fälle schwerwiegender anaphylaktischer Reaktionen einschließlich des anaphylaktischen Schocks berichtet, weshalb eine ärztliche Überwachung zu Therapiebeginn eine wesentliche Vorsichtsmaßnahme darstellt. In einigen Fällen trat eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion erst bei einer späteren Einnahme und nicht bei der Ersteinnahme auf. (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Bei schweren systemischen Reaktionen wie Angioödem, Schluckbeschwerden, Atemnot, Veränderungen der Stimme, Hypotonie oder Engegefühl im Hals sollte sofort ein Arzt aufgesucht werden. In derartigen Fällen sollte die Therapie dauerhaft abgebrochen oder so lange abgesetzt werden, wie der Arzt es für notwendig erachtet.

#### *Kinder und Jugendliche*

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil 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, Ohrenscherzen, 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Inst. Pharmakovigilanz

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

In Phase-I-Studien erhielten erwachsene Patienten 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. Bei schweren Reaktionen wie Angioödem, Schluckbeschwerden, Atemnot, Veränderungen der Stimme oder Engegefühl im Hals ist eine sofortige ärztliche Untersuchung erforderlich. Diese Reaktionen müssen mit einer entsprechenden symptomatischen Therapie behandelt werden.

In derartigen Fällen sollte die Therapie dauerhaft abgebrochen oder so lange abgesetzt werden, wie der Arzt es für notwendig erachtet.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergenextrakte, 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, der Bedarf an symptomatischen Medikamenten verringert und die Lebensqualität während der natürlichen Allergenexposition verbessert werden.

Grazax dient der Krankheits-modifizierenden Verbesserung von durch Gräserpollen induzierter Rhinitis und Konjunktivitis bei Patienten mit klinisch relevanten Symptomen. Die Krankheitsmodifikation bei Erwachsenen und Kindern wird durch eine nachhaltige Wirkung auf Rhinokonjunktivitis nach dem Ende der Behandlung gezeigt, die über 2 Jahre nach 3-jähriger Grazax-Behandlung beobachtet wird.

Ziel der pharmakodynamischen Wirkung ist das Immunsystem. Dabei wird angestrebt, eine Immunreaktion auf das Allergen zu induzieren, mit dem der Patient behandelt wird. Der vollständige und genaue Wirkmechanismus des klinischen Effektes der spezifischen Immuntherapie ist noch nicht völlig geklärt und dokumentiert. Es wurde nachgewiesen, dass die Therapie mit Grazax eine systemische kompetitive Antikörperreaktion auf Gräserpollen induziert und zu einer kontinuierlichen Zunahme des spezifischen IgG<sub>4</sub> über 3 Jahre Behandlung führt. 2 Jahre nach Abschluss der Behandlung mit Grazax war der Anstieg des spezifischen IgG<sub>4</sub> immer noch vorhanden. 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 mit positivem Pricktest auf Gräserpollen hatten zusätzlich auch ein positives Pricktestergebnis auf eines oder mehrere weitere Allergene.

Die Beurteilung der Wirksamkeit basierte auf dem durchschnittlichen Symptom- und Arzneimittelscore der Rhinokonjunktivitis während einer Gräserpollensaison.

Die Therapie wurde mindestens 16 Wochen vor dem erwarteten Beginn der ersten Gräserpollensaison begonnen und während des ganzen Jahres fortgesetzt.

Die tägliche Einnahme von Grazax über 3 Jahre führte bei Erwachsenen zu einem den Krankheitsmodifizierenden Effekt, der durch eine anhaltende Wirkung auch nach 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 Nachbeobachtungs-Saisons).

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 wurde nicht bei Patienten mit signifikanten allergischen Symptomen während der Gräserpollensaison ermittelt, die durch andere Allergene als Gräserpollen ausgelöst wurden.

Die Ergebnisse der täglichen Therapie mit Grazax nach 3 Jahren (1.–3. Jahr) und von 2 Nachbeobachtungsjahren (4. und 5. Jahr) bei Erwachsenen, werden in Tabelle 2 und 3 zusammengefasst:

**Tabelle 2. Primäre Endpunkte der Wirksamkeit 1.–5. Jahr bei Erwachsenen**

	<b>Behandlung im 1. Jahr</b>	<b>Behandlung im 2. Jahr</b>	<b>Behandlung im 3. Jahr</b>	<b>Follow-up im 4. Jahr</b>	<b>Follow-up im 5. Jahr</b>
Anzahl der inkludierten Patienten (full analysis set) <sup>A</sup>					
Grazax	282	172	160	142	137
Placebo	286	144	127	115	104
<b>Rhinokonjunktivitis-Symptomscore<sup>B</sup></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 im Mittelwert Absolut [CI <sub>95%</sub> ]	1,29 [0,90; 1,68]	1,36 [0,86; 1,86]	1,04 [0,52; 1,56]	0,95 [0,40; 1,50]	0,84 [0,28; 1,41]
Relativ gegenüber Placebo (%) [CI <sub>95%</sub> ]	31% [22%; 41%]	36% [23%; 49%]	29% [14%; 43%]	26% [11%; 41%]	25% [9%; 37%]
p-Wert ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037
Differenz im Medianwert Absolut Relativ gegenüber Placebo (%)	1,2 32%	1,51 44%	1,19 37%	1,00 31%	0,97 31%
<b>Rhinokonjunktivitis-Arzneimittelscore<sup>C</sup></b>					
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 im Mittelwert Absolut [CI <sub>95%</sub> ]	1,03 [0,63; 1,44]	1,45 [0,75; 2,16]	1,22 [0,52; 1,92]	0,93 [0,14; 1,72]	0,62 [-0,15; 1,38]
Relativ gegenüber Placebo (%) [CI <sub>95%</sub> ]	39% [24%; 54%]	46% [24%; 68%]	40% [17%; 63%]	29% [4%; 53%]	20% [-8%; 40%]
p-Wert ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136
Differenz im Medianwert Absolut Relativ gegenüber Placebo (%)	1,2 55%	1,25 73%	1,25 60%	1,35 52%	0,44 21%
<p><sup>A</sup>Die Studie war zuerst für 1 Jahr geplant. 546 der ursprünglichen 634 Probanden beendeten das 1. Jahr. Die Studie wurde um 2 zusätzliche Jahre an Behandlungsdauer und 2 Jahre Follow-up verlängert. Bei der Inkludierung zur Verlängerung entschlossen sich 351 Probanden zur Teilnahme (74 wurde die Verlängerung der Studie nicht angeboten, da Zentren schon geschlossen waren), und diese waren eine repräsentative Untergruppe der ursprünglich 634 Probanden. Die an der Studie teilnehmenden Probanden stellten ihre während der Gräserpollensaison aufgezeichneten Daten zur Verfügung.</p> <p><sup>B</sup>Symptomscore: Durchschnittlicher täglicher Rhinokonjunktivitis-Symptomscore für jeden einzelnen Probanden während der Gräserpollensaison. Zu den Rhinokonjunktivitis-Symptomen zählten laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen, juckende Nase, Fremdkörpergefühl/Rötung/Juckreiz der Augen sowie tränende Augen. Der Rhinokonjunktivitis-Symptomscore erstreckt sich von 0 – 18, der obere Wert bezeichnet sehr starke länger andauernde Beschwerden in allen angeführten Kategorien. In der Studie lagen 95% aller Aufzeichnungen bei 9 oder darunter.</p> <p><sup>C</sup>Arzneimittelscore: Mittlerer täglicher Rhinokonjunktivitis-Arzneimittelscore für jeden Probanden während der Gräserpollensaison. Arzneimittel, die angewendet werden konnten, waren Loratadin (6 Punkte pro Tablette), Olopatadin Augentropfen (1,5 Punkte pro Tropfen) (nur im 2.–5. Jahr), Budesonid Nasenspray (1 Punkt pro Sprühstoß) und Prednison 5 mg (1,6 Punkte pro Tablette). Der Rhinokonjunktivitis-Arzneimittelscore erstreckt sich von 0 – 36, der obere Wert bezeichnet einen länger andauernden Bedarf an hohen Dosen aller erwähnten Substanzen. In der Studie lagen 95% aller Aufzeichnungen bei 11 oder darunter.</p>					

**Tabelle 3. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit 1.–5. Jahr bei Erwachsenen**

	Grazax Mittelwert	Placebo Mittelwert	Absolute Diff.	Relative Diff.*	p-Wert ANOVA
--	----------------------	-----------------------	-------------------	--------------------	-----------------

	(Median)	(Median)	Mittelwert [CI <sub>95%</sub> ]	[CI <sub>95%</sub> ]	
<b>Behandlung im 1. Jahr</b>					
Anzahl der Probanden <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
Beschwerdefreie Tage <sup>D</sup>	45% (40%)	33% (22%)	12% [8%; 17%]	38% [23%; 53%]	<0,0001
<sup>E</sup> Anzahl der Personen mit mehr als 50% beschwerdefreien Tage <sup>D</sup>	40%	24%	16% [8%; 24%]	66% [34%; 98%]	<0,0001
<b>Behandlung im 2. Jahr</b>					
Anzahl der Probanden <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
Beschwerdefreie Tage <sup>D</sup>	49,6% (47,5%)	33,4% (26,5%)	16,2% [9,4% - 22,9%]	48% [28%; 69%]	<0,0001
<sup>E</sup> Anzahl der Personen mit mehr als 50% beschwerdefreien Tage <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% [6,0%; 20,5%]	45% [19%; 65%]	<0,0001
<b>Behandlung im 3. Jahr</b>					
Anzahl der Personen <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
Beschwerdefreie Tage <sup>D</sup>	43,0% (41,0%)	30,4% (22,0%)	12,6% [5,6%; 19,7 %]	41% [18 %-65%]	0,0004
Anzahl der Personen mit mehr als 50% beschwerdefreien Tage <sup>DE</sup>	43%	24%	19% (odds ratio <sup>□</sup> 2,4 [1,4; 4,0])	79%	0,0011 <sup>#</sup>
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>Follow-up im 4. Jahr</b>					
Anzahl der Personen <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
Beschwerdefreie Tage <sup>D</sup>	50,0% (51,9%)	38,1% (31,6%)	11,9% [4,4%;19,4%]	31% [12%;50%]	0,0020
Anzahl der Personen mit mehr als 50% beschwerdefreien Tage <sup>DE</sup>	53,1%	34,0%	19,1% (odds ratio <sup>□</sup> 2,2 [1,3; 3,7])	56%	0,0031 <sup>#</sup>

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>Follow-up im 5. Jahr</b>					
Anzahl der Personen <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
Beschwerdefreie Tage <sup>D</sup>	49,7% (51,1%)	40,0% (32,9%)	9,74% [1,5%;17,9%]	24% [3%; 52%]	0,0203
Anzahl der Personen mit mehr als 50% beschwerdefreien Tage <sup>DE</sup>	49,5%	35,0%	14,5% (odds ratio <sup>E</sup> 1,8 [1,1; 3,1])	41%	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
<p>* Relative Differenz =  Absolute Differenz /Placebo; □ odds ratio um eine sehr gute Kontrolle zu haben; # p-Wert für odds ratio.</p> <p><sup>A</sup> Die Studie war zuerst für 1 Jahr geplant. 546 der ursprünglich 634 Teilnehmer beendeten das erste Jahr. Die Studie wurde um 2 zusätzliche Jahre an Behandlungsdauer und 2 Jahre Follow-up verlängert. Bei der Inkludierung zur Verlängerung entschlossen sich 351 Probanden zur Teilnahme (74 wurde die Verlängerung der Studie nicht angeboten, da Zentren schon geschlossen waren), und diese waren eine repräsentative Untergruppe der ursprünglich 634 Probanden. Alle an der Studie teilnehmenden Probanden stellten aufgezeichnete Daten während der Gräserpollensaison zur Verfügung.</p> <p><sup>B</sup> Die Lebensqualität wurde mit dem Fragebogen zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis beurteilt, einschließlich 28 Werte in Bereichen der Aktivitätseinschränkungen, Schlafstörungen, Nasensymptome, Augensymptome, Nicht-Nasensymptome/Nicht-Augensymptome, Anwendungsprobleme und psychische Faktoren. Ein höherer Score reflektiert eine schlechtere Lebensqualität. Der Fragebogenscore zur Lebensqualität bei Rhinokonjunktivitis erstreckt sich von 0 – 6, der obere Wert bezeichnet sehr starke länger andauernde Beschwerden in allen angeführten Kategorien. In der Studie lagen 95% aller Aufzeichnungen bei 4 oder darunter.</p> <p><sup>C</sup> Gesamtbeurteilung: Prozentsatz der Probanden, die eine Verbesserung der Rhinokonjunktivitis-Symptome während der Behandlungsphase im Vergleich zur vorhergehenden Saison beobachteten.</p> <p><sup>D</sup> Beschwerdefreie Tage: Prozentsatz der Tage, an denen die Probanden keinerlei Bedarfsmedikation einnahmen und einen Symptomscore von nicht größer als 2 hatten.</p> <p><sup>E</sup> Für das 3. Jahr und die 2 Follow-up-Jahre, nach Analyse der Mittelwerte der odds ratio, bei mehr als 50% beschwerdefreien Tagen während der entsprechenden Gräserpollensaison.</p> <p><sup>F</sup> Symptom- und medikamentenfreie Tage: Prozentsatz der Tage, an denen die Probanden keine Bedarfsmedikation benötigten und keine Symptome hatten.</p>					

Es konnte ein statistisch signifikanter Effekt für jedes der gemessenen Rhinokonjunktivitis-Symptome (laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen, juckende Nase, Fremdkörpergefühl/Rötung/Juckreiz der Augen sowie tränende Augen) nachgewiesen werden.

Eine Studie mit kürzerer Vorbehandlungszeit ergab eine geringere Reduktion der Symptom- und Arzneimittelscores; 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 Arzneimittelscores von 28% (p=0,047) erreicht (full analysis set).

### Kinder und Jugendliche

Die Kurzzeitwirksamkeit von Grazax bei Rhinokonjunktivitis wurde bei 238 Kindern (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 Patienten mit Grazax wurde vor Beginn der Gräserpollensaison begonnen und über die ganze Saison fortgesetzt (Tabelle 4).

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 dargestellt.

**Tabelle 4. Wirksamkeit von Grazax bei Rhinokonjunktivitis bei Kindern**

	<b>Grazax</b>	<b>Placebo</b>	<b>Absolute Diff. [KI 95%]</b>	<b>Relative Diff.* (%) [KI 95%]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>GT-12</b>					
Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten	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-Arzneimittelscore <sup>B</sup>	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
<b>Sekundäre Endpunkte</b>					
Rhinokonjunktivitis-Symptomscore <sup>A</sup> , Spitzen-Gräserpollen-saison	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%;43%]	0,0059
Rhinokonjunktivitis-Arzneimittelscore <sup>B</sup> , Spitzen-Gräserpollen-saison	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
Beschwerdefreie Tage <sup>C</sup>	52%	42%	9% [ 1%; 17%]	22% [3%; 45%]	0,0225
<b>GT-21</b>					
Anzahl der inkludierten Patienten (full analysis set)	398	414			
<b>Sekundärer Endpunkt: Jährliche Rhinokonjunktivitis Symptome<sup>D</sup> während der Gräserpollensaison</b>					
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
<b>Sekundärer Endpunkt: tägliche Rhinokonjunktivitis Symptome<sup>E</sup> während der Gräserpollensaison</b>					
Folgejahr 5	15.2	19.5	4.4 [1.35; 7.40]	22%	0.005
<b>Sekundärer Endpunkt: täglicher Rhinokonjunktivitis Medikamentenscore<sup>F</sup> während der Gräserpollensaison</b>					
Folgejahr 5	4.9	6.7	1.8 [0.9; 2.7]	27%	<0.001

\* Relativer Unterschied = Absoluter Unterschied/Plazebo.

<sup>A</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.

Parametrische Analyse (quadratwurzeltransformierte Daten), relative Differenz der rücktransformierten adjustierten Mittelwerte.

<sup>B</sup>Medikamentenscore: Medianer täglicher Rhinokonjunktivitis-Arzneimittelscore für jeden Patienten während der Gräserpollensaison. Die angewendeten Arzneimittel waren Loratadin-Tabletten, Levocabastin-Augentropfen, Budesonid-Nasenspray und Prednisolon-Tabletten. Nicht-parametrische Analyse, relative Differenz der Mediane.

<sup>C</sup>Beschwerdefreie Tage: 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. <sup>D</sup>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.

<sup>E</sup>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-wurzel-transformierte Daten), relative Differenz der rücktransformierten, angepassten Mittelwerte.

<sup>F</sup> Medikamentenscore: Durchschnittlicher Rhinokonjunktivitis Medikationsscore während eines Zeitraums von 14 Tagen. Parametrische Analyse (quadratisch-wurzel-transformierte Daten), relative Differenz der rücktransformierten, angepassten Mittelwerte

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Hauptteil der Allergene in Grazax besteht aus Polypeptiden und Proteinen, die wahrscheinlich im Lumen des Gastrointestinaltrakts und in den Geweben zu Aminosäuren und kleinen Polypeptiden abgebaut werden. Es ist nicht zu erwarten, dass die Allergene aus Grazax in bedeutendem Ausmaß in das Gefäßsystem gelangen. 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

Konventionelle 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 (zu 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 Lyophilisate zur sublingualen Anwendung.

Packungsgrößen: 30 (3x10), 90 (9x10) und 100 (10x10) Lyophilisate zur sublingualen Anwendung.

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**

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

Vertrieb in Österreich durch:  
ALK-Abelló Allergie-Service GmbH  
Steingasse 6a  
4020 Linz

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Zul. Nr. 1-26756

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.11.2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.03.2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2024

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.