SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GRAZAX 75.000 SQ-T, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gestandaardiseerd allergeenextract van pollen van Timotheegras (*Phleum pratense*) 75.000 SQ-T * per lyofilisaat voor sublinguaal gebruik.
*[gestandaardiseerde kwaliteitseenheid tablet (SQ-T)]

Het gehalte van het individuele allergeen Phl p 5 wordt bepaald volgens Ph. Eur. wat gemiddeld 6 microgram is per lyofilisaat voor sublinguaal gebruik. De klinische werkzaamheid en de klinische veiligheid van allergeen-immunotherapie (AIT) producten is ook afhankelijk van andere factoren, zoals het productieproces, de formulering, de productsamenstelling en de toediening.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyofilisaat voor sublinguaal gebruik

Wit tot gebroken wit, rond lyofilisaat voor sublinguaal gebruik met een ingeslagen afbeelding aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Een behandeling met een gunstige invloed op het natuurlijke beloop van door graspollen geïnduceerde rinitis en conjunctivitis in volwassenen en kinderen (vanaf 5 jaar) met klinisch relevante klachten, waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE test op graspollen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosis voor volwassenen en kinderen (vanaf 5 jaar) is dagelijks één lyofilisaat voor sublinguaal gebruik (75.000 SQ-T).

Behandeling met GRAZAX dient alleen te beginnen bij artsen die ervaring hebben met behandeling van allergische aandoeningen en in staat zijn allergische reacties te behandelen.

Ouderen
Gegevens over gebruik van GRAZAX door ouderen (vanaf 65 jaar) zijn niet beschikbaar.

Pediatrische patiënten
Voor gebruik bij kinderen, dient de arts ervaring te hebben in de behandeling van kinderen met allergische aandoeningen. Gegevens over gebruik van GRAZAX door kinderen jonger dan 5 jaar zijn niet beschikbaar.

Wijze van toediening
Om de patiënt en de arts de gelegenheid te geven om de mogelijke bijwerkingen van GRAZAX te bespreken wordt de eerste inname van GRAZAX onder medisch toezicht (20-30 minuten) aanbevolen.

Klinisch effect van graspollen allergische rinitis en conjunctivitis in het graspollenseizoen wordt verwacht indien behandeling ten minste 4 maanden vóór het begin van het graspollenseizoen start en gedurende het hele seizoen gecontinueerd wordt. Indien de behandeling 2-3 maanden voor het seizoen start kan ook effect worden bereikt. Indien geen relevante verbetering van de symptomen wordt gezien tijdens het eerste graspollenseizoen, dan is er geen indicatie om de behandeling voort te zetten. Voor het lange termijn effect en het disease modifying effect wordt het aanbevolen om de dagelijkse behandeling gedurende 3 jaar te continueren.

GRAZAX is een lyofilisaat voor sublinguaal gebruik (een soort smelttablet). GRAZAX dient met droge vingers uit de blister te worden genomen en onder de tong te worden geplaatst alwaar het zal smelten.

Slikken dient te worden vermeden gedurende de eerste minuut. Niet eten en drinken gedurende de volgende 5 minuten.

GRAZAX dient onmiddellijk na het openen van de blister te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen (voor een volledige lijst van hulpstoffen zie sectie 6.1)

Kwaadaardige of systemische aandoeningen die het immuunsysteem beïnvloeden (bijv. auto-immuunziekten, immuuncomplex reacties of immuundeficiënties).

Ontstekingen in de mondholte met ernstige klachten zoals lichen planus met ulceraties (sterk jeukende ontsteking van het mondslijmvlies met zweervorming) of mycosis (ernstige schimmelinfectie).

Patiënten met ernstig astma of ongecontroleerd astma (in volwassenen: FEV1<70% van een voorspelde waarde na adequate farmacologische behandeling, in kinderen FEV1<80% van een voorspelde waarde na adequate farmacologische behandeling) dienen niet te worden behandeld met GRAZAX.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige systemische allergische reacties
Tijdens post marketing ervaring zijn ernstige anafylactische reacties gemeld en daarom is medisch toezicht bij de start van de behandeling een belangrijke voorzorgsmaatregel. In enkele gevallen is de ernstige anafylactische reactie opgetreden op een dosering volgend op de eerste dosering.

Systemische klachten kunnen beginnen met zweten, sterke jeuk in de handpalmen en voetzolen en andere delen van het lichaam (zoals bij netelroos). Het kan ook gebeuren dat de patiënt het warm krijgt, zich niet lekker voelt of opgewonden dan wel angstig wordt. In geval van ernstige systemische reacties, angio-oedeem, slikproblemen, ademhalingsproblemen, stemveranderingen, hypotensie dan wel een gevoel van een volle keel dient men onmiddellijk contact met de arts op te nemen. In dergelijke gevallen dient de behandeling te worden gestopt of uitgesteld tot een nader tijdstip op advies van de arts. Indien astmapatiënten klachten krijgen die duiden op een verslechtering van astma, dient de behandeling te worden gestopt en onmiddellijk een arts te worden geconsulteerd om de voortgang van de behandeling te bespreken.

Bij patiënten die in het verleden een systemische reactie kregen op subcutane immunotherapie met graspollen, kan het risico op het optreden van een ernstige reactie met GRAZAX verhoogd zijn. De start van de behandeling met GRAZAX moet zorgvuldig overwogen worden en maatregelen om reacties te behandelen dienen beschikbaar te zijn.

Ernstige anafylactische reacties kunnen worden behandeld met adrenaline. Overweeg of uw patiënt adrenaline kan verdragen in het zeldzame geval van een ernstige systemische allergische reactie (bijv. bij behandeling met tricyclische antidepressiva, MAO-remmers, COMT-remmers en / of bètablokkers). Patiënten met een hartziekte kunnen een verhoogd risico hebben in geval van systemische allergische reacties. Klinische ervaring met GRAZAX bij patiënten met een hartziekte is beperkt.

Lokale allergische reacties
Tijdens de behandeling met GRAZAX wordt de patiënt blootgesteld aan het allergeen dat de allergische klachten veroorzaakt. Daardoor kunnen lokale allergische reacties, voornamelijk mild of matig, verwacht worden gedurende de behandelingsperiode. Indien de patiënt na de behandeling last heeft van ernstige lokale reacties dient toediening van anti-allergische medicatie (bijvoorbeeld anti-histaminica) te worden overwogen.

Orale aandoeningen
Bij chirurgische ingrepen in de mond, waaronder het verwijderen van tanden/kiezen en bij kinderen het wisselen van het melkgebit, dient de behandeling met GRAZAX voor een periode van 7 dagen te worden gestopt om de mondholte te laten helen.

Astma
Astma is een bekende risicofactor voor ernstige systemische allergische reacties.
GRAZAX is niet onderzocht bij patiënten met ernstig en ongecontroleerd astma.
Patiënten met astma dienen op de hoogte te worden gebracht van de noodzaak om onmiddellijk medische hulp in te roepen als hun astma plotseling verergert. Bij patiënten met astma die een acute luchtweginfectiekrijgen, dient de start van de behandeling met GRAZAX te worden uitgesteld totdat de infectie is verdwenen

Eosinofiele oesofagitis
Tijdens post-marketing ervaring zijn, enkele gevallen van eosinofiele oesofagitis gemeld die geassocieerd worden met GRAZAX behandeling. Bij patiënten met ernstige of persisterende gastro-oesofageale symptomen zoals dysfagie of dyspepsie, moet overwogen worden om de behandeling met GRAZAX te stoppen.

Vaccinatie tijdens de behandeling
Klinische ervaring met betrekking tot vaccinatie tijdens behandeling met GRAZAX ontbreekt. Vaccinatie kan worden gegeven zonder de behandeling met GRAZAX te onderbreken na medische evaluatie van de algehele conditie van de patiënt.

Voedselallergie
GRAZAX bevat gelatine afkomstig van vissen. De beschikbare data tonen geen groter risico op allergische reacties in patiënten met een ernstige visallergie. Echter, men dient wel bedachtzaam te zijn bij het starten van GRAZAX behandeling in deze patiënten.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per lyofilisaat voor sublinguaal gebruik, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interactie uitgevoerd bij mensen.

Gelijktijdige behandeling met symptomatische antiallergische medicatie (bijv. antihistaminica, corticosteroïden en/of mestcel stabilisatoren) kan bij de patiënt de tolerantiegrens op de immunotherapie verhogen.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over mogelijke gevolgen van een gelijktijdige immunotherapie met andere allergenen tijdens de behandeling met GRAZAX.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen klinische gegevens over gebruik van GRAZAX tijdens de zwangerschap.
Dierstudies duiden niet op een verhoogd risico voor de foetus. Behandeling met GRAZAX dient niet te worden gestart bij zwangere vrouwen. Indien zwangerschap optreedt tijdens de behandeling, kan de behandeling worden voortgezet na evaluatie van de algehele conditie, inclusief longfunctie, van de patiënt en de reacties op voorgaande toedieningen van GRAZAX. Goede begeleiding tijdens de zwangerschap bij patiënten met astma wordt aanbevolen.

Borstvoeding
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van GRAZAX tijdens borstvoeding. Bij kinderen die borstvoeding krijgen worden geen gevolgen verwacht.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van GRAZAX en vruchtbaarheid. Bij muizen was er geen effect op de paring of vruchtbaarheid na behandeling met GRAZAX (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

GRAZAX heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:
Patiënten die GRAZAX gebruiken kunnen met de start van de behandeling in de eerste plaats verwachten dat milde tot matige lokale allergische reacties optreden, die vanzelf binnen 1 tot 7 dagen kunnen verdwijnen. De meest gemelde bijwerkingen zijn orale jeuk, irritatie van de keel en mondoedeem. In de meeste gevallen kan men verwachten dat op iedere dag dat de reactie optreedt, deze binnen 5 minuten na inname van GRAZAX zal beginnen en binnen minuten tot uren zal afnemen. Er kunnen ernstigere lokale of systemische allergische reacties optreden (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen:
Tabel 1, waarin de bijwerkingen worden weergegeven, is gebaseerd op gegevens uit placebo-gecontroleerde klinische studies waarin GRAZAX werd gegeven aan volwassen en pediatrische patiënten met een graspollen geïnduceerde rhinoconjunctivitis, inclusief patiënten met een milde tot matige astma veroorzaakt door graspollen en door spontane meldingen.

Bijwerkingen worden ingedeeld in groepen in overeenstemming met de MedDRA-conventie frequenties: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 en <1/10), soms (≥1/1000 en <1/100) en zelden (≥1/10.000 en <1/1000), zeer zelden (< 1/10.000).

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	*Soms*	Anafylactische reactie, systemische allergische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	*Soms*	Dysgeusie, paresthesie
Oogaandoeningen	*Vaak*	Jeukende ogen, conjunctivitis, zwelling van het oog
	Soms	Oculaire hyperemie, oog irritatie, tranende ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	*Zeer vaak*	Jeukende oren
	Soms	Onaangenaam gevoel van de oren, oorpijn
	Zelden	Zwelling van het oor
Hartaandoeningen	*Soms*	Hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	*Zeer vaak*	Irritatie van de keel
	Vaak	Niezen, hoesten, droge keel, dyspneu, orofaryngale pijn, keeloedeem, loopneus, beklemmend gevoel in de keel, jeukende neus
	Soms	Faryngale hypoesthesie, hypertrofie van de keelamandelen, larynxoedeem, dysphonie, faryngale erythema
	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	*Zeer vaak*	Jeuk in de mond, mondoedeem
	Vaak	Gezwollen lippen, onaangenaam gevoel van de mond, orale paresthesie, stomatitis, dysfagie, buikpijn, diarree, verstoorde spijsvertering, misselijkheid, braken, erythema van het mondslijmvlies, mond ulceratie, pijn in de mond jeukende lip
	Soms	Droge mond, blaar op de lip, cheilitis, odynofagie, speekselklier vergroting, speeksel hypersecretie, tong afwijkingen, glossitis, gastritis, gastro-oesofagiale refluxaandoening, maagklachten, lip ulceratie, blaarvorming mondslijmvlies
	Zelden	Eosinofiele oesofagitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Vaak*	Jeuk, urticaria, huiduitslag
	Soms	Angio-oedeem, erythema
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	*Vaak*	Vermoeidheid, onaangenaam gevoel op de borst
	Soms	Gevoel van een vreemd lichaam.

Omschrijving van enkele bijwerkingen
Indien de patiënt duidelijke bijwerkingen heeft als gevolg van de behandeling, dan dient het gebruik van anti-allergische medicatie te worden overwogen.

Tijdens post marketing ervaring zijn ernstige anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock, gemeld. Medisch toezicht bij de start van de behandeling is daarom een belangrijke voorzorgsmaatregel. In enkele gevallen is de ernstige anafylactische reactie opgetreden op een dosering volgend op de eerste dosering. Zie sectie 4.2 en 4.4.

In het geval van ernstige systemische reacties zoals angio-oedeem, moeite met slikken, moeite met ademhalen, verandering van stem, hypotensie of een vol gevoel in de keel dient men onmiddellijk een arts te raadplegen. In een dergelijk geval dient de behandeling te worden gestopt of uitgesteld tot een nader tijdstip op advies van de arts.

Pediatrische patiënten
In het algemeen werden bij pediatrische patiënten die zijn behandeld met GRAZAX dezelfde bijwerkingen gezien als bij volwassenen. De meeste bijwerkingen werden gezien met een vergelijkbare frequentiecategorie voor pediatrische patiënten in vergelijking met volwassenen. Bij pediatrische patiënten komen oog irritatie, oorpijn, zwelling van het oor, faryngaal erythema en blaarvorming mondslijmvlies in een hogere frequentie voor dan in tabel 1: Oog irritatie, oorpijn, faryngaal erythema en blaarvorming mondslijmvlies komen vaak voor en zwelling van het oor komt soms voor. De ernst van de bijwerkingen was voornamelijk mild tot matig.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In Fase-1 studies zijn volwassen patiënten met graspollenallergie blootgesteld aan doseringen tot 1.000.000 SQ-T. Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling van kinderen aan een dosering boven de aanbevolen dagelijkse dosering van 75.000 SQ-T.

Bij gebruik van doseringen die hoger zijn dan de aanbevolen doseringen, kan het risico op bijwerkingen toenemen, waaronder het risico op systemische allergische reacties of ernstige lokale allergische reacties.
In het geval van ernstige reacties zoals angio-oedeem, moeite met slikken, moeite met ademhalen, verandering van stem of een vol gevoel in de keel is onmiddellijk medische beoordeling nodig. Deze reacties moeten worden behandeld met relevante medicatie. In een dergelijke situatie dient de behandeling te worden gestaakt of onderbroken op advies van de arts.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: allergeen extracten, graspollen
ATC-code: V01AA02

Werkingsmechanisme
GRAZAX is een allergie immunotherapie. Allergie immunotherapie houdt in dat er herhaaldelijk allergenen worden toegediend aan allergische personen met het doel de immunologische reactie op het allergeen te veranderen. Dit levert een blijvende vermindering van klachten, minder behoefte aan medicatie en een verbetering van de kwaliteit van leven op bij een volgend natuurlijk allergeen contact.

GRAZAX heeft een gunstige invloed op het natuurlijke beloop van graspollen geïnduceerde rinitis en conjunctivitis. bij patiënten met klinische relevante klachten. De gunstige invloed op het natuurlijke beloop van de aandoening bij volwassenen en kinderen is waargenomen tot 2 jaar na het afronden van de 3 jarige behandeling met GRAZAX.

Het farmacodynamisch effect richt zich op het immuunsysteem. Het doel is om een immuunrespons op te wekken tegen het allergeen waarmee de patiënt wordt behandeld. Het complete en exacte werkingsmechanisme dat zorgt voor het klinische effect van de specifieke immunotherapie is niet volledig bekend. Na behandeling met GRAZAX wordt een systemische competitieve antistofrespons opgewekt tegen grassen en er wordt een toename in specifiek IgG_4 opgewekt die voortduurt gedurende tenminste 3 jaar. 2 jaar na het voltooien van de GRAZAX behandeling was de toename van specifiek IgG_4 nog aanwezig. Het klinisch belang van deze bevindingen moet nog vastgesteld worden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid in volwassenen
De werkzaamheid van GRAZAX bij rhinoconjunctivitis werd dagelijks geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde multinationale studie (GT-08), met 634 volwassen patiënten met een rhinoconjunctivitis veroorzaakt door graspollen. 72% van de patiënten had een positieve huidreactie op een of meer allergenen anders dan graspollen. De werkzaamheid was gebaseerd op het gemiddelde van de dagelijkse rhinoconjunctivitis klachten en de medicatie score gedurende één graspollenseizoen. De behandeling werd gestart ten minste 16 weken voor het verwachte begin van het eerste graspollenseizoen en werd voortgezet gedurende het hele jaar.

Dagelijkse behandeling met GRAZAX in volwassen patiënten gedurende 3 jaar resulteert in een gunstige invloed op het natuurlijke beloop van de aandoening wat blijkt uit een blijvend effect na het afronden van de behandeling (effect aangetoond na 1 en 2 jaar follow-up). Het behandeleffect varieerde gedurende de 5 seizoenen met een piek in seizoen 2 en een mogelijke trend naar een geleidelijke afname van het behandeleffect in seizoen 3 tot seizoen 5 (1 additioneel behandelseizoen + 2 behandelvrije follow up seizoenen). De variatie in behandeleffect volgde eenzelfde patroon als de variatie in graspollenblootstelling. Echter, thans kan niet worden vastgesteld of de variatie in graspollenblootstelling de enige verklaring is voor de mogelijke trend naar geleidelijke afname van het behandeleffect die werd waargenomen in de seizoenen 3-5.

De werkzaamheid en veiligheid van GRAZAX is niet vastgesteld in patiënten met duidelijke allergische klachten in het graspollenseizoen die werden veroorzaakt door andere allergenen dan graspollen.

Resultaten gedurende 3 jaar dagelijkse behandeling met GRAZAX (jaar 1-3) en 2 jaar na het afronden van de behandeling (follow-up, jaar 4-5) bij volwassenen zijn beschikbaar in tabel 2 en 3.

Tabel 2. Primaire werkzaamheid eindpunten 1ste jaar tot en met 5de jaar bij volwassenen

	Behandeling jaar 1	Behandeling jaar 2	Behandeling jaar 3	Follow-up jaar 4	Follow-up Jaar 5
Aantal patiënten met volledige analyse [A] Grazax Placebo	 282 286	 172 144	 160 127	 142 115	 137 104
Rhinoconjunctivitis klachten score [B]					
Grazax: gemiddelde (mediaan)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)
Placebo: gemiddelde (mediaan)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)
Verschil in gemiddelde Absoluut [$CI_{95\%}$] Relatief tov placebo (%)[$CI_{95\%}$] p-waarde 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
Verschil in mediaan Absoluut Relatief tov placebo (%)	 1,2 32%	 1,51 44%	 1,19 37%	 1,00 31%	 0,97 31%
Rhinoconjunctivitis medicatie score [C]					
Grazax: gemiddelde (mediaan)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)
Placebo: gemiddelde (mediaan)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)
verschil in gemiddelde Absoluut [$CI_{95\%}$] Relatief tov placebo (%)[$CI_{95\%}$] p-waarde 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
Verschil in mediaan Absoluut Relatief tov placebo (%)	 1,2 55%	 1,25 73%	 1,25 60%	 1,35 52%	 0,44 21%

[A] De studie was oorspronkelijk gepland als een 1 jaar durende studie. 546 van de oorspronkelijke 634 deelnemers maakten het eerste jaar af. De studie werd uitgebreid met 2 extra jaren behandeling en 2 jaar follow-up. Bij de inclusie van de uitbreiding wilden 351 personen meedoen (74 werden niet uitgenodigd voor verdere deelname omdat de centra stopten), en zij waren representatief voor de oorspronkelijke 634 deelnemers. Alle personen in de analyses hadden dagboekgegevens gedurende de graspollenseizoenen ingevuld.
[B] Klachten score: de gemiddelde dagelijkse rhinoconjunctivitis score voor elke persoon voor het graspollenseizoen. Rhinoconjunctivitis klachten zijn loopneus, verstopte neus, niezen, jeuk aan de neus, irriterende/rode/jeukende ogen en waterige ogen. Het bereik van de rhinoconjunctivitis symtoomscore was 0-18, een hoge score betekent langdurig zeer ernstige klachten in alle genoemde categorieën. In de studie hadden 95% van alle meldingen een score ≤9.
[C] Medicatie score: gemiddelde dagelijkse rhinoconjunctivitis medicatie score voor elke persoon voor het graspollenseizoen. Medicaties die gebruikt konden worden, waren: loratadine (6 punten per tablet), budesonide neusspray (1 punt per puf) en prednison 5 mg (1,6 punt per tablet). Het bereik van de rhinoconjunctivitis medicatie score was 0-36, de bovenste waarde betekent een langdurige behandeling met hoge doseringen van alle genoemde medicaties. In de studie hadden 95% van alle meldingen een score ≤11.

Tabel 3. Secundaire werkzaamheid eindpunten 1ste tot en met 5de jaar bij volwassenen

	Grazax Gemiddelde (Mediaan)	Placebo Gemiddelde (Mediaan)	Absoluut verschil Gemiddelde [$CI_{95\%}$]	Relatief verschil [$CI_{95\%}$]	p-waarde ANOVA
Behandeling 1ste jaar					
Aantal patiënten [A]	282	286			
Quality of life score[B]	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26% [16%; 36%]	<0,0001
Algemene evaluatie[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
Percentage patiënten met meer dan 50% well days [D]	40%	24%	16% [8; 24%]	66% [34%; 98%]	<0,0001
Behandeling 2de jaar					
Aantal patiënten [A]	172	144			
Quality of life score[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
Percentage patiënten met meer dan 50% well days[D]	47,1%	28,5%	18,6% [7,5; 29,7%]	65% [26%; 104%]	0,0008
Dagen zonder klachten en medicatie [F]	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0%; 20,5%]	45% [19%; 65%]	<0,0001
Behandeling 3de jaar					
Aantal patiënten [A]	160	127			
Quality of life score[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
Percentage patiënten met meer dan 50% well days [DE]	43%	24%	19% (odds ratio 2,4 [1,4; 4,0%]	79%	0,0011#
Dagen zonder klachten en medicatie [F]	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3%; 16,7%]	41,7% [14%; 69%]	0,0035
Follow-up 4de jaar					
Aantal patiënten [A]	142	115			
Quality of life score[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
Percentage patiënten met meer dan 50% well days [DE]	53,1%	34%	19,1% (odds ratio 2,2 [1,3; 3,7%]	56%	0,0031#
Dagen zonder klachten en medicatie [F]	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41%; 14,8%]	27% [1%; 54%]	0,0384
Follow-up 5de jaar					

Aantal patiënten [A]	137	104			
Quality of life score[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
Percentage patiënten met meer dan 50% well days [DE]	49,5%	35,0%	14,5% (odds ratio 1,8 [1,1; 3,1]	41%	0,0280≠
Dagen zonder klachten en medicatie [F]	33,5% (25,9%)	28% (18,2%)	5,5% [-2,4%; 13,4%]	20% [-8%; 57%]	0,1737

*Relatief verschil = absoluut verschil / placebo; □odds ratio voor uitstekende controle; #p-waarde bij odds ratio
[A] De studie was oorspronkelijk gepland als een 1 jaar durende studie. 546 van de oorspronkelijke 634 patiënten maakten het eerste jaar af. De studie werd uitgebreid met 2 extra jaren behandeling en 2 jaar follow-up. Bij de inclusie van de uitbreiding wilden 351 patiënten meedoen (74 werden niet uitgenodigd voor verdere deelname omdat de centra stopten), en zij waren representatief voor de oorspronkelijke 634 patiënten . Het aantal patiënten omvat alle personen met dagboekgegevens gedurende de graspollenseizoenen.
[B] Quality of life werd vastgesteld met behulp van de Rhinoconjunctivitis Quality of life vragenlijst (RQLQ) die 28 items bevat in de domeinen beperkte activiteit, slaap problemen, neus klachten, oog klachten, andere dan neus of oog klachten, praktische problemen en emotionele functie. Een hogere score betekent een slechtere kwaliteit van leven. Het bereik van de score van de Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionaire was 0-6 waarbij een hoge score een langdurige impact op alle items betekent. In de studie hadden 95% van alle meldingen een score ≤4.
[C] Algemene evaluatie: het percentage personen die verbeteringen meldden van rhinoconjunctivitis klachten tijdens het behandelseizoen in vergelijking met de meldingen in het voorgaande seizoen.
[D] Well days: het percentage dagen waarop de persoon geen medicatie gebruikte en geen klachtenscore hoger dan 2 had.
[E] Vanaf het 3de behandeljaar en voor de 2 jaar follow-up is dit geanalyseerd door middel van de odds ratio voor het hebben van meer dan 50% well days gedurende het genoemde graspollenseizoen.
[F] Dagen zonder klachten en medicatie: percentage dagen waarop de persoon geen medicatie nodig had en geen klachten had

Een statistisch significant effect werd aangetoond voor elk van de gemeten rhinoconjunctivitis klachten (loopneus, verstopte neus, niezen, jeuk aan de neus, rode/jeukende/zanderig-voelende ogen en waterige ogen).

In een klinische studie met een kortere voorbehandeling werd minder reductie in symptoom en medicatie score gevonden; Een GRAZAX behandeling die 2 maanden voor het begin van het graspollenseizoen werd gestart en tijdens het graspollenseizoen werd voortgezet resulteerde in 16% reductie van de symptoom score (p=0,071) en 28% reductie van medicatie score (p=0,047) (voor personen met volledige analyse).

Pediatrische patiënten
De korte termijn werkzaamheid van GRAZAX bij rhinoconjunctivitis is onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie (GT-12) bij 238 kinderen (5-16 jaar) met graspollen geïnduceerde rhinoconjunctivitis met of zonder astma. De behandeling werd gestart voor het graspollenseizoen en voortgezet tijdens het hele seizoen (tabel 4).

De lange termijn werkzaamheid van GRAZAX is onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde multinationale studie (GT-21) bij 812 kinderen (5-12 jaar) met een klinisch relevante geschiedenis van graspollen geïnduceerde rhinoconjunctivitis en geen medische geschiedenis van astma.

Dagelijkse behandeling met GRAZAX gedurende 3 jaar resulteerde in een aanhoudend behandelingseffect op rhinoconjunctivitis klachten. Het effect op de rhinoconjunctivitis klachten is aangetoond gedurende de hele 5 jarige duur van de studie, de 2 jaar follow-up periode na het voltooien van de behandeling en aan het eind van de studie. De resultaten op het klinisch effect zijn te zien in tabel 4.

Tabel 4. Werkzaamheid van GRAZAX bij rhinoconjunctivitis bij kinderen

	GRAZAX	Placebo	Absoluut verschil [$CI_{95\%}$]	Relatief verschil* (%) [$CI_{95\%}$]	p-waarde
GT-12					
Aantal patiënten met analyse	117	121			
Primaire eindpunten					
Rhinoconjunctivitis klachten score [A]	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%; 38%]	0,0215
Rhinoconjunctivitis medicatie score [B]	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156

Secundaire eindpunten					
Rhinoconjunctivitis klachten score [A], piek graspollenseizoen	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%; 43%]	0,0059
Rhinoconjunctivitis medicatie score [B], piek graspollenseizoen	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
Well days [C]	52%	42%	9% [1%; 17%]	22% [3%; 45%]	0,0225
GT-21					
Aantal patiënten met volledige analyse	398	414			
Secundaire eindpunten: Jaarlijkse rhinoconjunctivitis klachten [D] gedurende het graspollen seizoen					
Behandeljaar 1	19,4	25,5	6,1 [2,7; 9,4]	24%	<0,001
Behandeljaar 2	20,3	28,8	8,4 [5,0; 11,9]	29%	<0,001
Behandeljaar 3	21,9	31,1	9,23 [5,7; 12,8]	30%	<0,001
Follow-up jaar 4	23,5	30,3	6,7 [3,1; 10,3]	22%	<0,001
Follow up jaar 5	19,6	25,5	5,8 [2,2; 9,4]	23%	0,002
Secundaire eindpunten: Dagelijkse rhinoconjunctivitis klachten [E] gedurende het graspollen seizoen					
Follow-up jaar 5	15,2	19,5	4,4 [1,35; 7,40]	22%	0,005
Secundaire eindpunten: Dagelijkse rhinoconjunctivitis medicatie [F] gedurende het graspollen seizoen					
Follow up jaar 5	4,9	6,7	1,8 [0,9; 2,7]	27%	<0,001

*Relatief verschil = absoluut verschil / placebo
[A] Klachten score: de gemiddelde dagelijkse rhinoconjunctivitis score voor elke patiënten voor het graspollenseizoen. Rhinoconjunctivitis klachten zijn loopneus, verstopte neus, niezen, jeuk aan de neus, irriterende/rode/jeukende ogen en waterige ogen. Parametrische analyse (vierkantswortel getransformeerde data), relatief verschil van “back-transformed” bijgesteld gemiddelde.
[B] Medicatie score: mediane dagelijkse rhinoconjunctivitis medicatie score voor elke patiënten voor het graspollenseizoen. Gebruikte medicatie: loratadine tabletten, levocabastine oogdruppels, budesonide neusspray, prednison tabletten. Niet-parametrische analyse (ongetransformeerde data), relatief verschil van bijgesteld gemiddelde.
[C] Well days: het percentage dagen waarop de patiënten geen medicatie gebruikte en een klachtenscore lager dan 2 had. Parametrische analyse (ongetransformeerde data), relatief verschil van bijgesteld gemiddelde.
[D] Klachten gemeten door jaarlijkse VAS score: Visuele analoge schaal score die beschrijft 'hoe de hooikoorts de afgelopen week is', op een 100 mm schaal van geen klachten tot ernstige klachten, werd eenmaal beoordeeld. Parametrische analyse, relatief verschil van bijgestelde gemiddelde.
[E] Klachten gemeten door dagelijkse VAS score: Gemiddelde dagelijkse visuele analoge schaal score die beschrijft 'hoe de hooikoorts vandaag is', op een 100 mm schaal van geen klachten tot ernstige klachten gedurende een periode van 14 dagen. Parametrische analyse (vierkantswortel getransformeerde data), relatief verschil van “back transformed” bijgestelde gemiddelde.
[F] Medicatie score: Gemiddelde dagelijkse rhinoconjunctivitis medicatie score gedurende een periode van 14 dagen. Parametrische analyse (vierkantswortel getransformeerde data), relatief verschil van “back-transformed” bijgestelde gemiddelde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het hoofdbestanddeel van de allergenen in GRAZAX bestaat uit polypeptiden en eiwitten, die zullen worden afgebroken tot aminozuren en kleine polypeptiden in het spijsverteringsstelsel en in weefsels. Het is niet te verwachten dat een substantieel deel van de allergenen van GRAZAX in het vasculaire systeem zullen worden opgenomen. Daarom zijn geen farmacokinetische studies in dieren en geen klinische studies naar het farmacokinetische profiel en metabolisme van GRAZAX uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventioneel onderzoek op het gebied van algemene toxiciteit in muizen toont geen speciaal risico voor de mens. In toxicologische studies in honden werd vasculitis/perivasculitis waargenomen na een dagelijkse dosering gedurende 52 weken bij mannetjes maar niet bij vrouwtjes. Het is niet te verwachten dat er een risico is op de ontwikkeling van vasculitis/perivasculitis in de mens. In een gecombineerd onderzoek naar vruchtbaarheid en embryo-foetale ontwikkeling bij muizen werden de paringsprestaties en vruchtbaarheid niet beïnvloed en waren er geen nadelige foetale bevindingen. In een pre- / postnatale onderzoek was de muisontwikkeling normaal.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine (afkomstig van vissen)
Mannitol
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium blisterkaart met aluminium afdekfolie in een kartonnen doos. Elke blisterverpakking bevat 10 lyofilisaten voor sublinguaal gebruik.

Verpakkingsgrootten: 10 (1x10), 30 (3x10), 90 (9x10) en 100 (10x10) lyofilisaten voor sublinguaal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE296502

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Eerste verlening van de vergunning: 18.06.2007
Hernieuwing van de vergunning: 04.05.2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2026