

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GRAZAX, lyophilisaat voor oraal gebruik 75.000 SQ-T

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Gestandaardiseerd allergeenextract van pollen van Timotheegras (*Phleum pratense*) 75.000 SQ-T \* per lyophilisaat voor oraal gebruik.

\*[gestandaardiseerde kwaliteitseenheid tablet (SQ-T)]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

lyophilisaat voor oraal gebruik

Wit tot gebroken wit, rond lyophilisaat voor oraal 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 rhinitis 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.

Kinderen dienen zorgvuldig te worden geselecteerd voor behandeling (zie rubriek 4.2)

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

Gegevens over gebruik van GRAZAX door kinderen (jonger dan 5 jaar), en ouderen (vanaf 65 jaar) zijn niet beschikbaar.

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.

Voor gebruik bij kinderen, dient de arts ervaring te hebben in de behandeling van kinderen met allergische aandoeningen. De patiënten dienen zorgvuldig gekozen te worden met inachtneming van de verwachte effectiviteit in die leeftijdsgroep (zie rubriek 5.1).

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.

Indien geen relevante verbetering van de symptomen wordt gezien tijdens het eerste graspollenseizoen, dan is er geen indicatie om de behandeling voort te zetten.

Het wordt aanbevolen om de behandeling met GRAZAX gedurende 3 jaar te continueren.

In volwassenen zijn gegevens beschikbaar gedurende de behandeling van 3 jaar en 1 jaar na het afronden van de behandeling. Er zijn geen gegevens beschikbaar van behandeling met GRAZAX bij kinderen langer dan één graspollenseizoen.

Klinisch effect in het eerste graspollenseizoen wordt verwacht indien behandeling ten minste 4 maanden vóór het begin van het graspollenseizoen start. Indien de behandeling 2-3 maanden voor het seizoen start kan ook effect worden bereikt.

GRAZAX is een lyophilisaat voor oraal 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 immuundeficienties).

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**

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.

Bij kinderen die ook astma hebben, dient in het geval van een infectie van de bovenste luchtwegen de behandeling met GRAZAX te worden gestopt totdat de infectie over is.

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

Tijdens post marketing ervaring zijn incidenteel ernstige systemische allergische reacties gemeld en daarom is medisch toezicht bij de start van de behandeling een belangrijke voorzorgsmaatregel.

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 allergische reacties kunnen worden behandeld met adrenaline. De effecten van adrenaline kunnen worden versterkt indien patiënten tricyclische antidepressiva en monoamine oxidase remmers (MAOIs) gebruiken met mogelijk fatale gevolgen; dit dient in aanmerking te worden genomen alvorens de start van de specifieke immunotherapie.

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.

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.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige behandeling met symptomatische anti-allergische medicatie (bijv. antihistaminica, corticosteroiden en mestcel stabilisatoren) kan bij de patiënt de tolerantiegrens op de immunotherapie verhogen.

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

#### **4.6 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.

#### **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**

In studies, waarin volwassen patiënten dagelijks met GRAZAX 75.000 SQ-T werden behandeld werden bij 70% van de patiënten, die GRAZAX kregen, bijwerkingen gerapporteerd gedurende het eerste behandeljaar. Dit percentage nam aanzienlijk af in het tweede jaar bij continue behandeling.

Veel voorkomende gerapporteerde bijwerkingen bij volwassen patiënten met een graspollen geïnduceerde rhinoconjunctivitis, die met GRAZAX werden behandeld waren lokale allergische reacties in de mond, die meestal mild tot matig waren. Na iedere inname van GRAZAX beginnen bij

de meeste patiënten deze reacties snel en duren enkele minuten tot enkele uren; dit wordt vanzelf minder binnen 1 tot 7 dagen.

De tabel met bijwerkingen is gebaseerd op gegevens uit 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, gedurende het eerste behandeljaar.

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

<b>System organ class</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Reactie</b>
Hartaandoeningen	<i>soms</i>	Hartkloppingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>soms</i>	Infectie van de bovenste luchtwegen, laryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>soms</i>	lymphadenopathy
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> <i>soms</i>	Hoofdpijn, verstoorde gevoelswaarneming in de mond duizeligheid
Oogaandoeningen	<i>Vaak</i> <i>soms</i>	Jeukende ogen, conjunctivitis, roodheid van de ogen of tranende ogen Zwelling van het oog
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Jeukende oren
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Zeer vaak</i> <i>Vaak</i>  <i>soms</i>	Irritatie van de keel, niezen Hoesten, astma, keelholteontsteking, hevige rhinitis, verstopte neus, irritatie van de neus, ontstoken neus, beklemd gevoel in de keel, kortademigheid, keeloedeem Nasopharyngitis, bronchospasme, piepend ademhalen, hees, last van het strottenhoofd,
Immuunsysteemaandoeningen	<i>soms</i>	Systemische allergische reactie
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak</i> <i>Vaak</i>          <i>soms</i>	Oedeem in de mond, jeuk in de mond Orofaryngeale zwelling, pijn of blaarvorming, gestoorde spijsvertering en misselijkheid, orale hypostase of onaangenaam gevoel in de mond, blaren in de mond, een gezwollen of pijnlijke tong, gezwollen lippen, ontsteking van het mondslijmvlies, gastritis, gastro-oesofagale reflux, braken, diarree Blaar op de lip, zweren in de mond, pijn bij het slikken, pijn in de mond, droge mond en keel, tongafwijkingen, speekselklierafwijkingen, buikpijn, slikstoornis, onbehaaglijk gevoel in het epigastrium
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak</i> <i>soms</i>	Jeuk, urticaria Angioneurotisch oedeem zoals een opgezet gezicht
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak</i> <i>soms</i>	Vermoeidheid Onaangenaam gevoel op de borst, pijn of beklemd gevoel op de borst, warm voelen, malaise, koorts, vreemde gewaarwording

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 incidenteel ernstige systemische allergische reacties gemeld en daarom is medisch toezicht bij de start van de behandeling een belangrijke voorzorgsmaatregel, zie sectie 4.2 en 4.4.

In het geval van ernstige systemische reacties zoals angio-oedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, 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.

#### Ervaring bij kinderen

In het algemeen werden bij kinderen en jongeren die zijn behandeld met Grazax dezelfde bijwerkingen gezien als bij volwassenen. Infecties van de bovenste luchtwegen, buikpijn en braken werden vaker voor kinderen gemeld dan voor volwassenen (allen >1/100 en < 1/10).

### **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 reacties of ernstige lokale reacties. In het geval van ernstige reacties zoals angio-oedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, 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

#### Werking

Bij specifieke immunotherapie met allergeenproducten krijgen allergische personen regelmatig allergenen toegediend om immunomodulerende mechanismen te activeren. Dit levert een blijvende vermindering van klachten, minder behoefte aan medicatie en een verbetering van de kwaliteit van leven bij een volgend natuurlijk allergeen contact.

Continue dagelijkse behandeling met Grazax in volwassen patiënten gedurende 3 jaar resulteert in een gunstige invloed op het natuurlijke beloop van de ziekte wat blijkt uit een blijvend effect na het afronden van de behandeling (effect aangetoond na 1 jaar follow-up).

GRAZAX wordt gebruikt voor een gunstige invloed op het natuurlijke beloop van de allergische aandoening bij patiënten met graspollen geïnduceerde rhinitis en rhinoconjunctivitis.

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 opgewekt die voortduurt gedurende tenminste 3 jaar. Het klinisch belang van deze bevindingen moet nog vastgesteld worden.

### Klinisch effect in volwassenen

In een placebo gecontroleerde dubbelblinde gerandomiseerde multinationale studie, werd de werkzaamheid van GRAZAX dagelijks geëvalueerd in 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.

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 continue behandeling met Grazax (jaar 1-3) en 1 jaar na het afronden van de behandeling (follow-up, jaar 4) zijn beschikbaar;

Primaire efficacy eindpunten 1<sup>ste</sup> jaar tot en met 4<sup>de</sup> jaar<sup>A</sup>

	Behandeling jaar 1	Behandeling jaar 2	Behandeling jaar 3	Follow-up jaar 4	
Aantal personen met volledige analyse					
Grazax	282	172	160	142	
Placebo	286	144	127	115	
Rhinoconjunctivitis klachten score <sup>B</sup>					
Grazax: gemiddelde (mediaan)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	
Placebo: gemiddelde (mediaan)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	
Vershil in gemiddelde Absoluut	1,29	1,36	1,04	0,95	
[CI <sub>95%</sub> ]	[0,90; 1,68]	[0,86; 1,86]	[0,52; 1,56]	[0,40; 1,50]	
Relatief tov placebo (%) [CI <sub>95%</sub> ]	31%	36%	29%	26%	
p-waarde ANOVA	[22%; 41%] <0,0001	[23%; 49%] <0,0001	[14%; 43%] 0,0001	[11%; 41%] 0,0007	
Vershil in mediaan Absoluut	1,2	1,51	1,19	1,00	
Relatief tov placebo (%)	32%	44%	37%	31%	
Rhinoconjunctivitis medicatie score <sup>C</sup>					
Grazax: gemiddelde (mediaan)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	
Placebo: gemiddelde (mediaan)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (3,25)	3,25 (2,58)	
verschil in gemiddelde Absoluut	1,03	1,45	1,22	0,93	
[CI <sub>95%</sub> ]	[0,63; 1,44]	[0,75; 2,16]	[0,52; 1,92]	[0,14; 1,72]	
Relatief tov placebo (%) [CI <sub>95%</sub> ]	39%	46%	40%	29%	
p-waarde ANOVA	[24%; 54%] <0,0001	[24%; 68%] <0,0001	[17%; 63%] 0,0007	[4%; 53%] 0,0215	
Vershil in mediaan Absoluut	1,2	1,25	1,25	1,35	
Relatief tov placebo (%)	55%	73%	60%	52%	

<sup>A</sup> 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.

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

<sup>C</sup> 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  $\leq 11$ .

#### Secundaire efficacy eindpunten 1<sup>ste</sup> tot en met 4<sup>de</sup> jaar

	Grazax Gemiddelde (Mediaan)	Placebo Gemiddelde (Mediaan)	Absoluut verschil Gemiddelde [CI <sub>95%</sub> ]	Relatief verschil [CI <sub>95%</sub> ]	p-waarde ANOVA
<b>Secundaire eindpunten gedurende behandeling 1<sup>ste</sup> jaar</b>					
Aantal personen <sup>A</sup>	282	286			
Quality of life score <sup>B</sup>	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23; 0,50]	26% [16%; 36%]	<0,0001
Algemene evaluatie <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
Percentage patiënten met meer dan 50% well days <sup>D</sup>	40%	24%	16% [8; 24%]	66% [34%; 98%]	<0,0001
<b>Secundaire eindpunten gedurende behandeling 2<sup>de</sup> jaar</b>					
Aantal personen <sup>A</sup>	172	144			
Quality of life score <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
Percentage patiënten met meer dan 50% well days <sup>D</sup>	47,1%	28,5%	18,6% [7,5; 29,7%]	65% [26%; 104%]	0,0008
Dagen zonder klachten en medicatie <sup>F</sup>	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0%; 20,5%]	45% [19%; 65%]	<0,0001
<b>Belangrijkste secundaire eindpunten gedurende behandeling 3<sup>de</sup> jaar</b>					
Aantal personen <sup>A</sup>	160	127			
Quality of life score <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
Percentage patiënten met meer dan 50%	43%	24%	19% (odds ratio <sup>□</sup> 2,4	79%	0,0011 <sup>#</sup>

well days <sup>DE</sup>			[1,4; 4,0%]		
Dagen zonder klachten en medicatie <sup>F</sup>	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3%; 16,7%]	41,7% [14%; 69%]	0,0035
Belangrijkste secundaire eindpunten na afronden behandeling (follow-up) 4 <sup>de</sup> jaar					
Aantal personen <sup>A</sup>	142	115			
Quality of life score <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
Percentage patiënten met meer dan 50% well days <sup>DE</sup>	53,1%	34%	19,1% (odds ratio <sup>C</sup> 2,2 [1,3; 3,7%])	56%	0,0031 <sup>#</sup>
Dagen zonder klachten en medicatie <sup>F</sup>	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41%; 14,77%]	27% [1%; 54%]	0,0384

\*Relatief verschil = absoluut verschil / placebo; <sup>C</sup>odds ratio voor uitstekende controle; <sup>#</sup>p-waarde bij odds ratio

<sup>A</sup> 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. Het aantal personen omvat alle personen met dagboekgegevens gedurende de graspollenseizoenen.

<sup>B</sup> 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 Questionnaire was 0-6 waarbij een hoge score een langdurige impact op alle items betekent. In de studie hadden 95% van alle meldingen een score  $\leq 4$ .

<sup>C</sup> Algemene evaluatie: het percentage personen die verbeteringen meldden van rhinoconjunctivitis klachten tijdens het behandeljaar in vergelijking met de meldingen in het voorgaande seizoen.

<sup>D</sup> Well days: het percentage dagen waarop de persoon geen medicatie gebruikte en geen klachtenscore hoger dan 2 had.

<sup>E</sup> Vanaf het 3<sup>de</sup> behandeljaar en voor de follow-up is dit geanalyseerd door middel van de odds ratio voor het hebben van meer dan 50% well days gedurende het genoemde graspollenseizoen.

<sup>F</sup> 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)

### Klinisch effect bij kinderen

De werkzaamheid van Grazax is onderzocht bij kinderen (5-16 jaar) met graspollen geïnduceerde rhinoconjunctivitis met of zonder astma in een gerandomiseerde dubbelblinde placebo gecontroleerde studie. De behandeling werd gestart voor het graspollenseizoen en voortgezet tijdens het hele seizoen. Gegevens over de klinische werkzaamheid van Grazax op rhinoconjunctivitis bij kinderen staan in de volgende tabel.

#### Werkzaamheid bij kinderen:

	GRAZAX	Placebo	Absoluut verschil [CI <sub>95%</sub> ]	Relatief verschil* (%) [CI <sub>95%</sub> ]	p-waarde
Aantal personen met volledige analyse	117	121			
<i>Primaire eindpunten</i>					
Rhinoconjunctivitis klachten score <sup>A</sup>	2,18	2,80	0,62 [0,10; 1,15]	22% [4%; 38%]	0,0215
Rhinoconjunctivitis medicatie score <sup>B</sup>	0,78	1,19	0,41	34%	0,0156
<i>Secundaire eindpunten</i>					
Rhinoconjunctivitis klachten score <sup>A</sup> , piek graspollenseizoen	2,84	3,91	1,07 [0,32; 1,81]	27% [9%; 43%]	0,0059
Rhinoconjunctivitis medicatie score <sup>B</sup> , piek graspollenseizoen	0,87	2,40	1,53	64%	0,0013
Well days <sup>C</sup>	52%	42%	9% [1%; 17%]	22% [3%; 45%]	0,0225
<p><sup>A</sup>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. Parametrische analyse (vierkantswortel getransformeerde data), relatief verschil van “back-transformed” bijgesteld gemiddelde.</p> <p><sup>B</sup> Medicatie score: gemiddelde dagelijkse rhinoconjunctivitis medicatie score voor elke persoon voor het graspollenseizoen. Gebruikte medicatie: loratadine tabletten, levocabastine oogdruppels, budesonide neusspray, prednison tabletten. Niet-parametrische analyse (ongetransformeerde data), relatief verschil van bijgesteld gemiddelde.</p> <p><sup>C</sup> Well days: het percentage dagen waarop de personen geen medicatie gebruikte en een klachtenscore lager dan 2 had. Parametrische analyse (ongetransformeerde data), relatief verschil van bijgesteld gemiddelde.</p> <p>*Relatief verschil = absoluut verschil / placebo</p>					

## **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 en reproductietoxiciteit 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.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Gelatine (afkomstig van vissen)  
Mannitol  
Natriumhydroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 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.

Verpakkingsgrootte: 30, 90 en 100 lyophilisaten voor oraal gebruik.  
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

RVG 33788

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

23 nov 2006

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening: 20 oktober 2010, betreft rubriek 4.8