

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Grassmuno®
900 SU/ml, 2700 SU/ml, 6000 SU/ml Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Grassmuno enthält wässrigen Extrakt aus den folgenden 13 Gräserpollenarten:

Gemeines Straußgras	(<i>Agrostis capillaris/tenuis</i>)
Trespe	(<i>Bromus spp.</i>)
Knäuelgras	(<i>Dactylis glomerata</i>)
Kammgras	(<i>Cynosurus cristatus</i>)
Roggen	(<i>Secale cereale</i>)
Glatthafer	(<i>Arrhenatherum elatius</i>)
Wiesen-schwingelgras	(<i>Festuca pratensis</i>)
Wiesenfuchs-schwanz	(<i>Alopecurus pratensis</i>)
Rispengras	(<i>Poa pratensis/trivialis</i>)
Lolch	(<i>Lolium perenne/multiflorum</i>)
Ruchgras	(<i>Anthoxanthum odoratum</i>)
Wiesenliesch-gras	(<i>Phleum pratense</i>)
Wolliges Honiggras	(<i>Holcus lanatus</i>)

Die Allergenextrakte werden nach biochemischen Verfahren charakterisiert und standardisiert, damit ein einheitlicher Inhalt und eine einheitliche immunogene Potenz gewährleistet sind. Die Allergene werden durch Behandlung mit Glutaraldehyd zu einem Allergoid modifiziert und anschließend an L-Tyrosin, auch bekannt als mikrokristallines Tyrosin (MCT) adsorbiert. Als immunogenes Adjuvans wird Monophosphoryl Lipid A (MPL) hinzugefügt. Die Stärke des Arzneimittels wird in Standardisierten Einheiten (SU) angegeben.

Durchstechflasche Nr. (Etikettfarbe)	Dosis (SU/ml)
Durchstechflasche 1 (grün)	900
Durchstechflasche 2 (gelb)	2700
Durchstechflasche 3 (rot)	6000

Jede 1,0-ml-Dosis enthält 50 µg des Adjuvans Monophosphoryl Lipid A (MPL).

Jede 1,0-ml-Dosis enthält 2 Gewichts-% (w/v) biologisch abbaubares Depotadjuvans L-Tyrosin (MCT).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Eine mobile, weiße, opaleszente Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Grassmuno ist eine präsaisonale subkutane Allergen-Immuntherapie (AIT) zur Behandlung von IgE-vermittelter mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis und/oder Rhinokonjunktivitis (ohne Asthma oder mit gut kontrolliertem Asthma), die durch Gräserpollen ausgelöst wird.

Grassmuno ist für die Behandlung von Erwachsenen vorgesehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie soll nur von Ärzten mit entsprechender Ausbildung und Erfahrung bzw. Expertise in der Anwendung von subkutanen Allergen-Immuntherapien durchgeführt werden.

Dosierung

Die Höchstdosis von 1,0 ml pro Injektion darf nicht überschritten werden.

Am Tag der Injektion sollen die Patienten bekannte Kofaktoren einer Anaphylaxie meiden, wie beispielsweise (aber nicht ausschließlich) Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung.

Die Stärke dieses Arzneimittels wird in Standardisierten Einheiten (SU) angegeben. Diese Einheiten sind nicht mit den Einheiten vergleichbar, die bei anderen Allergenextrakten zur Angabe der Stärke verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Grassmuno bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen

Es liegen derzeit keine Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahren vor. Bei der Verordnung dieses Arzneimittels bei älteren Patienten ist an die höhere Prävalenz von Kontraindikationen, wie z. B. Emphysem oder Bronchietasie, zu denken (siehe Abschnitt 4.3). Außerdem muss die höhere Prävalenz von Erkrankungen, bei denen Vorsicht geboten ist, wie z. B. Herz-, Kreislauf- oder Lungenerkrankungen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hochsensibilisierte Patienten

Bei hochsensibilisierten Patienten kann die Höchstdosis gegebenenfalls angepasst oder die Dosis in kleineren Schritten gesteigert werden, um die Verträglichkeit zu verbessern.

Behandlungsschema

Grassmuno soll als Behandlungszyklus von sechs 1,0-ml-Injektionen verabreicht werden. Eine Injektion zu 900 SU, eine Injektion zu 2700 SU und vier Injektionen zu 6000 SU sind vor Beginn der Pollensaison subkutan zu verabreichen.

Die ersten drei Injektionen sollen nacheinander (Durchstechflasche 1, 2, 3; jeweils 1,0 ml) im Abstand von 6 bis 9 Tagen verabreicht werden. Die anschließenden drei Injektionen (Durchstechflaschen 3,3,3; jeweils 1,0 ml) sollen in Abständen von 21–35 Tagen verabreicht werden (siehe nachstehende Tabelle).

Ein vollständiger Behandlungszyklus erstreckt sich demnach über 75 bis 123 Tage (~ 11 bis 18 Wochen). Wenn der Beginn der Pollensaison unmittelbar bevorsteht, können die Intervalle bis auf 7 Tage verkürzt werden.

Die Dosis darf nur erhöht werden, wenn die vorherige Injektion gut vertragen wurde und die angegebenen Injektionsintervalle nicht überschritten wurden (siehe „Abweichungen vom Behandlungsschema“ weiter unten).

Siehe Tabelle unten

Die Patienten sollen nach jeder Injektion für einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Beobachtung bleiben. Die Beobachtungsdauer ist zu verlängern, wenn Symptome oder Anzeichen einer Überempfindlichkeit auftreten, und die Patienten müssen unter Beobachtung bleiben, bis diese vollständig abgeklungen sind. Eine schwere und länger andauernde Nebenwirkung kann eine Krankenhauseinweisung erforderlich machen. Alle Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei Auftreten von Nebenwirkungen unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen.

Abweichungen vom Behandlungsschema

Überschreitung der empfohlenen Injektionsintervalle

Unter außergewöhnlichen Umständen, die eine Einhaltung des Injektionsintervalls nicht zulassen (einschließlich akuter allergischer Symptome oder fiebiger Infektionen), können die geplanten Injektionen bis zu 7 Tage über das empfohlene Injektionszeitfenster hinaus verschoben werden.

Wenn eine oder mehrere Injektionen ausgelassen werden oder der empfohlene maximale Abstand zwischen den Injektionen um mehr als sieben Tage überschritten wird, ist die Behandlung erneut mit der niedrigsten Dosis (900 SU) zu beginnen und schrittweise zu steigern.

Injektion Nr.	Durchstechflasche Nr. und Farbe	Empfohlene Dosis	Abstand zur nächsten Injektion (Tage)	
			Mindestabstand	Höchstabstand
1	Nr. 1 (grün)	900 SU – 1,0 ml 2700 SU – 1,0 ml 6000 SU – 1,0 ml	6	9
2	Nr. 2 (gelb)		6	9
3	Nr. 3 (rot)		(7*) 21	35
4	Nr. 3 (rot)		(7*) 21	35
5	Nr. 3 (rot)		(7*) 21	35
6	Nr. 3 (rot)		N/Z	

* Wahlweise ein kürzerer Abstand, wenn die Pollensaison unmittelbar bevorsteht.

Dosisanpassung

Wie bei jeder Allergen-Immuntherapie müssen die Dosen an die Sensibilisierung und Toleranz des einzelnen Patienten angepasst werden. Die maximal verträgliche Dosis pro Injektion kann bei einem Patienten niedriger sein als die zulässige Höchstdosis (6000 SU bzw. 1,0 ml).

Wenn vor dem Abschluss des Injektionszyklus große lokale oder systemische Reaktionen auftreten, kann die nächste empfohlene Dosis angepasst werden, um das Potenzial für unerwünschte Reaktionen zu verringern und die Verträglichkeit der weiteren Dosen zu verbessern.

Siehe Tabelle oben

Wenn die Dosisanpassung nach der Nebenwirkung gut vertragen wird, kann das empfohlene Dosissteigerungsschema wieder aufgenommen werden. Im Fall einer Dosisreduktion ist die nachfolgende Tabelle zu berücksichtigen:

Siehe Tabelle unten

Nach der Re-escalationsdosis ist das reguläre Behandlungsschema in Bezug auf die Dosen und Injektionsintervalle wieder aufzunehmen.

Behandlungsdauer

Zur Erzielung einer möglichst vollständigen und langfristigen Besserung der allergischen Symptome empfehlen die Therapieleinlinien, die Allergen-Immuntherapie über mindestens 3 und bis zu 5 aufeinanderfolgende Jahre durchzuführen. Aktuell liegen keine klinischen Daten für eine Langzeitwirksamkeit von Grassmuno vor. Sollte keine Symptomverbesserung nach dem ersten Behandlungsjahr erkennbar sein, ist eine weitere Behandlung nicht indiziert.

Art der Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Injektion zu beachten sind, sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

Vor der Anwendung sollte die Injektionssuspension auf Raumtemperatur gebracht werden. Sie muss anschließend kräftig geschüttelt werden, bis der gesamte Bodensatz gleichmäßig re-suspendiert ist.

Die Injektionen sollen zügig und mit gleichbleibendem Druck verabreicht werden.

Grassmuno soll als subkutane Injektion in die laterale/posteriore Seite des mittleren Drittels des Oberarms verabreicht werden. Die Injektionsstellen können zwischen den Armen abgewechselt werden, z. B. 1., 3. und 5. Injektion in den rechten Arm und 2., 4. und 6. Injektion in den linken Arm. Wiederholte Injektionen an derselben Injektionsstelle sind zu vermeiden. Mit einer Aspiration ist

Reaktion	Modifizierung
Große oder sehr große lokale Reaktion	Keine Dosissteigerung, Dosis der letzten Injektion wiederholen
Leichte systemische Reaktion	Dosis der letzten Injektion wiederholen
Mittelschwere systemische Reaktion	Dosis auf die Hälfte der letzten Injektion reduzieren
Schwere systemische Reaktion, Anaphylaktischer Schock	Der Arzt muss die therapeutische Indikation überprüfen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den einzelnen Patienten erneut abwägen.

sicherzustellen, dass keine Blutgefäße verletzt wurden. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass er an der Injektionsstelle nicht reiben soll.

Intramuskuläre und intravaskuläre Injektionen sind unbedingt zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeichen

- Akute oder unbehandelte chronische Infektion oder Entzündung;
- Sekundäre Veränderungen am betroffenen Organ (Emphysem oder Bronchiektasie, usw.);
- Schweres oder schlecht kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma gemäß den Leitlinien der Global Initiative for Asthma (GINA);
- Aktive oder schlecht kontrollierte systemische Autoimmunerkrankungen;
- Relevante Immundefizienzen (einschließlich solcher, die auf immunsuppressive Behandlungen zurückzuführen sind, siehe Abschnitt 4.5);
- Aktive maligne Neoplasie;
- Hereditäres Angioödem;
- Betablocker-Therapie (siehe Abschnitt 4.5);
- Manifeste Lungen- oder Herzinsuffizienz;
- Störungen des Tyrosinstoffwechsels, insbesondere Tyrosinämie und Alkaptonurie;
- Bei einer Kontraindikation gegen die Anwendung von Adrenalin/Epinephrin;
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- Schwere systemische Reaktion auf frühere AIT;
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Charakterbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Die Behandlung von Patienten sollte nur dort erfolgen, wo vollständige Einrichtungen zur kardiopulmonalen Reanimation sofort zur Verfügung stehen.

Epinephrin/Adrenalin muss immer sofort verfügbar sein.

Um Nebenwirkungen vorzubeugen, ist vor der Anwendung von Grassmuno die Zwischenanamnese des Patienten vollständig zu überprüfen. Besondere Aufmerksamkeit ist dabei auf die Untersuchung der Lungenfunktion, z. B. mittels Peak-Flow-Messung (FEV₁), bei Asthmatikern zu richten.

Wegen des Risikos einer schweren systemischen Reaktion, müssen die Patienten nach jeder Injektion mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle bleiben. Diese Beobachtungszeit sollte bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit verlängert werden. Alle Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie sich beim Auftreten von Nebenwirkungen sofort an ihren Arzt wenden sollen. Eine schwere und lange anhaltende Nebenwirkung kann eine stationäre Behandlung erfordern.

Anaphylaktischer Schock

Wie bei jeder spezifischen Immuntherapie besteht das Risiko des Auftretens eines anaphylaktischen Schocks.

Warnsymptome

Kribbeln, Jucken und Brennen auf der Zunge, im Mund, im Rachen oder insbesondere an Handflächen und Fußsohlen. Auf diese Symptome kann unmittelbar ein Schock mit Zyanose, Hypotonie, Tachykardie, Bronchospasmus und Bewusstlosigkeit folgen.

Weitere klinische Zeichen sind: Angstzustände, Ruhelosigkeit, Schwindel, Larynxödem mit Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Bauchkrämpfe, Defäkation, Atem- und Herzstillstand.

Schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Reaktionen bedürfen einer schnellen und effektiven Notfallbehandlung.

Die Behandlung von allergischen Reaktionen richtet sich nach den aktuellen medizinischen Leitlinien.

Augmentationsfaktoren

Nach einer akuten Infektion, Fieber oder einem schweren Asthmaanfall darf

Dosis bei Reaktion	Intervall	Angepasste Dosis	Intervall	Re-escalationsdosis
900 SU (1,0-ml-Durchstechflasche 1)	6–9 Tage	450 SU (0,5-ml-Durchstechflasche 1)	6–9 Tage	900 SU (~ 0,35-ml-Durchstechflasche 2 / 0,15-ml-Durchstechflasche 3)
2700 SU (1,0-ml-Durchstechflasche 2)	6–9 Tage	1 350 SU (0,5-ml-Durchstechflasche 2)	6–9 Tage	2700 SU (0,45-ml-Durchstechflasche 3)
6000 SU (1,0-ml-Durchstechflasche 3)	21–35 Tage	3 000 SU (0,5-ml-Durchstechflasche 3)	6–9 Tage	6000 SU (1,0-ml-Durchstechflasche 3)

Grassmuno erst 48 Stunden nach der Normalisierung des Gesundheitszustandes des Patienten verabreicht werden.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie sich am Tag der Injektion keinen schweren körperlichen Anstrengungen (z. B. Sport, schwere körperliche Arbeit, sowie Sauna-besuche) aussetzen dürfen und keinen Alkohol trinken sollen.

Ein zusätzlicher Kontakt mit (exogenen und iatrogenen) Allergenen kann die Toleranzschwelle des Patienten herabsetzen. Daher soll der Patient darüber aufgeklärt werden, dass am Tag der Injektion die betreffenden kausalen und kreuzreaktiven Allergene so weit möglich zu meiden sind.

Wenn einem Patienten zwei verschiedene Allergenextrakte verabreicht werden, ist da-zwischen ein Sicherheitsabstand von mindestens 30 Minuten einzuhalten.

Begleiterkrankungen

Bei Patienten mit in Remission befindlichen systemischen Autoimmunerkrankungen oder organspezifischen Autoimmunerkrankungen müssen Risiken und Nutzen der Allergen-Immuntherapie vom Arzt sorgfältig abgewogen werden.

Bei Patienten mit Herz-, Kreislauf- oder Lungenbeeinträchtigungen ist Vorsicht geboten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Nicht zur intramuskulären oder intravasku-lären Anwendung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Anbetracht der Art des Arzneimittels und der sehr niedrigen Plasmaspiegel wurden keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkun-gen durchgeführt.

Kontraindikationen für Begleitbehandlungen (siehe Abschnitt 4.3):

- Betablocker: In einem Notfall (schwere anaphylaktische Reaktion) wird die Anwendung von Adrenalin/Epinephrin als Erstlinienbehandlung empfohlen. Bei einer Betarezeptorenblockade könnte die Wirkung von Adrenalin/Epinephrin unterbunden oder abgeschwächt werden.
- Relevante immunsuppressive Therapien: Eine allergenspezifische Immuntherapie zielt darauf ab, das Ungleichgewicht zwischen der Th1- und der Th2-Funktionalität auszugleichen. Dies erfordert ein funktionierendes Immunsystem.

Bei folgenden Begleitbehandlungen ist Vor-sicht geboten:

- Trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer: Bei Patienten, die trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidase-hemmer (MAO-Hemmer) erhalten, ist Vor-sicht geboten, da diese Arzneimittel die Wirkung von Adrenalin/Epinephrin verstärken können.
- Symptomatische Antiallergika (z. B. Anti-histaminika, Corticosteroide, Mastzell-stabilisatoren) können die aktuelle Reak-tionslage des Patienten verschleieren.

- Wenn einem Patienten unterschiedliche Allergenextrakte verabreicht werden, sollen diese mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 30 Minuten verabreicht werden.

- Prophylaktische Impfungen sollen frühestens 1 Woche nach der Verabreichung der Immuntherapie durchgeführt werden (vorausgesetzt, alle Nebenwirkungen sind vollständig abgeklungen). Die nächste Dosis der Immuntherapie soll frühestens 2 Wochen nach der Impfung verabreicht werden, vorausgesetzt, sämtliche mögli-chen Nebenwirkungen sind vollständig abgeklungen. Notfallimpfungen (z. B. Te-tanus) können jederzeit durchgeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Grassmuno bei Schwangeren vor. Die Behandlung darf während der Schwanger-schaft nicht durchgeführt werden, da schwe-re systemische Reaktionen auftreten können, die für den Fetus schädlich sein können. Es gibt keine Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen der Immuntherapie. Da sich je-doch der Sensibilisierungs- und Reaktivitäts-grad des Immunsystems während einer Schwangerschaft nicht vorhersehen lässt, darf eine spezifische Immuntherapie während der Schwangerschaft nicht verabreicht wer-den (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Grassmuno während der Stillzeit vor. Wirkungen auf das gestillte Kind werden nicht erwartet.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor. In tier-experimentellen Studien wurde keine Wirkung auf Fertilitätsparameter beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Grassmuno hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Auftreten von Schwindel oder Müdigkeit ist dem Patienten davon abzuraten, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis diese Wirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bei Grassmuno zu erwartenden Neben-wirkungen sind vorwiegend leichte bis mittel-schwere Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schwellung, Erythem, Juckreiz, Schmerzen), Hautreaktionen (z. B. Aus-schlag, Juckreiz, Urtikaria), Reaktionen der Atemwege (z. B. Rhinorrhoe, Dyspnoe, Husten) oder typische Symptome, die durch das Wiederauftreten/die Verschlimmerung der patientenspezifischen Allergie oder durch sonstige Allergiesymptome hervorgerufen werden.

Tabellarische Übersicht über die Nebenwir-kungen

Tabelle 1 unten zeigt gemeldete Nebenwir-kungen und stützt sich auf Daten aus pla-cebokontrollierten klinischen Studien, in denen Grassmuno bei Erwachsenen mit durch Gräserpollen verursachter saisonaler Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis untersucht wurde, u. a. auch bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem allergischem Asthma.

Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA Konvention in verschiedene Gruppen unter-teilt:

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).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkun-gen

Anaphylaktische Reaktionen/anaphylak-tischer Schock

In Einzelfällen wurden schwere anaphylak-tische Reaktionen oder anaphylaktischer Schock bei der Behandlung mit Grassmuno oder ähnlichen Arzneimitteln der Allergenim-muntherapie berichtet. Ein anaphylaktischer Schock kann sich innerhalb von Minuten nach der Verabreichung einer Allergen-Im muntherapie entwickeln, teilweise schon vor dem Auftreten einer lokalen Reaktion. Die typischen Warnzeichen eines anaphylak-tischen Schocks sind in Abschnitt 4.4 be-schrieben.

Systemische Nebenwirkungen, von denen bekannt ist, dass sie bei jeder Immunthera-pie auftreten

Leicht: Wiederauftreten oder Verschlimme-rrung der patientenspezifischen Anzeichen und Symptome einer Allergie wie z. B. Rhinokonjunktivitis, Augenjucken, Niesen, nasale Obstruktion, Husten, generalisierte Urtikaria, generalisierter Pruritus, atopisches Ekzem und Atemnot, Ermüdung, Flush/Hitzewallung, gastrointestinale Störung, Reizung oder Engegefühl des Rachens.

Mittelschwer bis schwer: Asthma, bronchiale Obstruktion, Hypotonie, Hypertonie, Tachykardie, Quincke-Ödem.

Schwere, verzögert auftretende Reaktionen: Reaktionen, die der Serumkrankheit ähneln, mit Symptomen wie Fieber, Gelenkschmerzen, Urtikaria und Anschwellen der Lymph-knoten können nach einigen Tagen auftreten.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten über die Verträglichkeit von Grassmuno bei Kindern und Jugendlichen vor. Es wird davon aus-gegangen, dass Art und Schweregrad der Nebenwirkungen die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

Andere spezielle Patientengruppen

Bei hochsensibilisierten Patienten besteht eventuell eine höhere Anfälligkeit für Neben-wirkungen oder einen schwerwiegenderen Verlauf dieser.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Rhinorrhoe, Niesen, nasale Obstruktion, nasaler Pruritus, Rachenreizung, Husten
	Gelegentlich	Allergische Rhinitis, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Giemen, Bronchospasmus, Dysphonie, Larynxbeschwerden, verstopfte Nase, , Schwellung des Pharynx, Räuspern
Augenerkrankungen	Häufig	Augenjucken, verstärkte Tränensekretion, okuläre Hyperämie
	Gelegentlich	Trockenes Auge, Augenlidödem, periorbitale Schwellung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Pruritus, Urtikaria
	Gelegentlich	Allergische Dermatitis, Erythem, Ausschlag, Nachtschweiß, Angioödem, Hyperhidrose
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Geschmacksstörung, Hypoästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Erbrechen, oraler Pruritus, Hypersalivation
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Flush, Schwindelgefühl, Hypertonie, Monozytose
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Ohrenjucken, Vertigo, Tinnitus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Infektion an der Injektionsstelle, Rhinitis, Konjunktivitis, Nasopharyngitis, Follikulitis
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhte Körpertemperatur, abnorme Atemgeräusche, Eosinophilie, Reduzierung FEV
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskuloskelettale Schmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Dysmenorrhoe
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst, Phonologische Störung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Schwellung, Pruritus, Schmerzen)
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Urtikaria, Wärme, Knötchen, Verhärtung, , Ekchymose)
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle (Geschwulst, Hämatom, Überempfindlichkeit, Entzündung, Bläschen, Beschwerden, Hypästhesie, Ödem, Blutung, Gelenkschmerzen, Papel), Ermüdung, Unwohlsein, Asthenie, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisiertes Ödem, Fieber

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kann höher sein, wenn eine Überdosis verabreicht wird. In Dosisfindungsstudien wurde keine bedeutsame Korrelation zwischen der Dosis und der Verträglichkeit festgestellt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allergen-extrakte
ATC Code: V01AA02

Wirkungsmechanismus

Der Wirkmechanismus der Allergen-Immuntherapie (AIT) ist mit einer Hochregulation von IgG (vor allem IgG4) verbunden und mit dem Auftreten von IgA-Antikörpern, von denen bei einigen vermutet wird, dass sie eine „Blockade“ der antiinflammatorischen Wirkung sowie eine T-Zell-Toleranz vermitteln (Th1/Th17/Treg).

Die Begründung für die AIT konzentriert sich auf das Gleichgewicht zwischen einer Immunantwort vom Th1- und Th2-Typ. Die Immuntherapie moduliert die T-Helferzellen und verursacht einen Wechsel und eine Neugewichtung von einem vorwiegend überempfindlichen Th2-artigen Zustand (IgE-Induktion) zu einem vorwiegend Th1-artigen Zustand (IgG-Induktion), was zu einer Abschwächung der allergenspezifischen IgE-Reaktion führt.

Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass IgG4-Antikörper einen Schutz bieten können, indem sie die IgE-abhängige allergeninduzierte Aktivierung von Mastzellen unterbinden und so das Allergen neutralisieren. IgG4 kann auch die Aktivierung von T-Zellen stören, und blockierende Antikörper (IgG und IgG4) können zudem die IgE-abhängige Aktivierung durch niedrigaffine IgE-Rezeptoren (FcεRI) auf den B-Zellen hemmen.

Grassmuno beinhaltet das Adjuvans Monophosphoryl-Lipid A (MPL), einen Toll-like-Rezeptor 4 (TLR-4) Agonist. Durch dessen Wirkung kann die spezifische Immunreaktion auf ein Antigen mehr in Richtung einer Th1-Reaktion, einschließlich Th1- und Treg-Zellpopulationen verschoben werden, wodurch sich die spezifischen Wirkmechanismen der AIT verstärken.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der wichtigste PD-Marker ist allergenspezifisches IgG, das als Indikator für eine Immunreaktion auf die AIT verwendet wird. Obwohl kein direkter Zusammenhang zwischen der Antikörperreaktion und der Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, ist bekannt, dass eine wirksame Immuntherapie mit einem charakteristischen Muster von IgG-Veränderungen zusammenhängt. Zu den weiteren explorativen Parametern gehören andere Immunglobuline, zelluläre Assays und Transkriptomics.

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurde die Pharmakodynamik von Grassmuno in klinischen Studien untersucht. In diesen Studien wurden starke und signifikante Wirkungen auf die Induktion von grasspezifischem IgG4 nachgewiesen, während die IgE-Spiegel stabil blieben. Die explorativen Biomarker, einschließlich spezifischer IgA1/IgA2, nasale Immunglobuline, T-Zell-Assays, Treg-Assays und Basophilen-Aktivierungstests unterstützen die immunmodulatorische Wirkung von Grassmuno.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden fünf placebokontrollierte klinische Studien durchgeführt, in denen Grassmuno in verschiedenen Dosisstufen und Darreichungsformen in den Phasen I, II und III untersucht wurde. Dabei erhielten 757 Patienten Grassmuno und 433 Patienten Placebo (siehe Tabelle 2 für eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsstudien).

In einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-II-Studie (G205) wurden 87 Teilnehmer zu einer Behandlung mit 5 100 SU, 92 Teilnehmer zu 14 400 SU, 93 Teilnehmer zu 27600 SU und 86 Teilnehmer zu 35 600 SU randomisiert. Der primäre klinische Wirksamkeitsendpunkt in einem konjunktivalen Provokationsmodell

zeigte eine Dosis-Wirkungskurve mit einem Plateau bei 27 600 SU.

In einer explorativen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II/III-Feldstudie (G309) wurden 81 Teilnehmer mit 2 verschiedenen Injektionsschemata der 27600-SU-Dosis behandelt: 41 Teilnehmer mit dem herkömmlichen Behandlungsschema (6 wöchentliche Injektionen) und 40 Teilnehmer mit dem verlängerten Behandlungsschema (3 wöchentliche Injektionen [900, 2700 und 6000 SU], gefolgt von 3 Injektionen im Abstand von jeweils 4 Wochen [6000, 6000 und 6000 SU]). Der primäre Endpunkt war der CSMS während der Spalten-GPS, und der RQLQ war der wichtigste sekundäre Endpunkt. Im Vergleich zu einem MCT-haltigen Placebo betrug die Verbesserung des CSMS während der Spalten-GPS 0,67 Punkte (39,5 %) und die Verbesserung des Rhinitis-Qualitätsfragebogen (RQLQ) 0,72 Punkte.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studie (G306) wurden 278 Teilnehmer zu einer Behandlung mit PQ Grass 27600 SU und 277 zu Placebo randomisiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, ein kombinierter Symptom- und Medikationsscore, während der Gräserpollensaison zeigte eine signifikante Verbesserung der CSMS um 0,27 Punkte (95 %-KI: 0,12; 0,42) (20,3 %) gegenüber Placebo. Ähnliche Ergebnisse wurden über die gesamte Gräserpollensaison festgestellt, und auch für die täglichen Medikations- und Symptomscores. Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in Bezug auf die Rhinokonjunktivitis (via RQLQ) von 0,49 Punkten (95 %-KI: 0,25; 0,73) gegenüber Placebo wurde in einer selektierten Patientenpopulation beobachtet, bei der der RQLQ während der Spalten-Gräserpollensaison erhoben wurde (definiert als ein wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt).

Während des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms wurde Grassmuno bei Patienten mit Gräserpollen-induzierter allergischer Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis

ohne Asthma oder mit gut kontrolliertem Asthma als sicher und gut verträglich eingestuft (siehe auch Abschnitt 4.8).

Siehe Tabelle 2

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien können nicht mit Präparaten für eine spezifische Immuntherapie durchgeführt werden, weil die Plasmaspiegel der relevanten Indikatoren zu niedrig und somit nicht messbar sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die mit Grassmuno durchgeführten präklinischen Studien zur Untersuchung der Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und juvenilen Entwicklung lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten für Grassmuno keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Studien wurden auch mit MPL durchgeführt. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential oder zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Tyrosin
Monophosphoryl-Lipid A (MPL)
Dipalmitoylphosphatidylcholin
Phenol
Natriumchlorid
Dinatriumphosphat-Dodecahydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Bei einer Lagerung bei 2 °C–8 °C ist die Stabilität nach Anbruch für 35 Tage nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Grassmuno wird in 3 ml-Durchstechflaschen aus neutralem Klarglas (Typ I, Ph. Eur.) mit Gummistopfen und Aluminiumsiegel geliefert.

Grassmuno wird als Grund- und Fortsetzungsbehandlung mit sechs Durchstechflaschen für alle sechs Injektionen bereitgestellt.

Siehe Tabelle auf Seite 6

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung auf Raumtemperatur bringen.

Vor der Anwendung kräftig schütteln.

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

Tabelle 2: Placebokontrollierte randomisierte klinische Wirksamkeitsstudien mit Grassmuno

Klinische Studie	Phase	Teilnehmer Placebo	Teilnehmer Grassmuno	Dosis / Dosierung	Primärer Wirksamkeitsendpunkt	Primärer Wirksamkeitsendpunkt Ergebnis (FAS) Mittelwert (95 %-KI)
G205	II	89	87	5100 SU	Veränderung des TSS in einem konjunktivalen Provokations- testmodell	-3,0 [-3,6; -2,8]
			92	14400 SU		-3,5 [-4,1; -2,9]
			93	27600 SU		-3,7 [-4,3; -3,1]
			86	35600 SU		-3,1 [-3,8; -2,5]
G309	III	38 (20 mit MCT, 18 ohne MCT)	40	27600 SU (wöchentl. Dosierschema)	CSMS vs. Placebo während der peak pollen season	-0,56 [-1,08; -0,05] (-33,1 % [-57,3 %; -8,9 %]) [#]
			41	27600 SU (erweitertes Dosierschema)		-0,67 [-1,19; -0,15] (-39,5 % [-62,9 %; -16,2 %]) [#]
G306	III	278	277	27600 SU (erweitertes Dosierschema)	CSMS vs. Placebo während der peak pollen season	-0,27 [-0,42; -0,12] (-20,3 % [-31,0 %; -9,5 %]) [#]

Relativer Unterschied = absoluter Unterschied in CSMS geteilt durch Placebo-CSMS; Vergleich gegenüber Placebo mit MCT (konventionelle Placebo-gruppe)

FAS = Full Analysis Set (vollständiges Analyseset)

TSS = Total symptom score (Gesamtsymptomscore)

CSMS = Combined Symptom and Medication Score (kombinierter Symptom- und Medikationsscore)

Durchstechflasche Nummer (Etikettfarbe)	Dosis	Anzahl Durchstech- flaschen pro Packung	Extrahierbares Volumen	Gesamtfüll- volumen
Durchstechflasche 1 (grün)	900 SU/ml	1	1,5 ml	1,9 ml
Durchstechflasche 2 (gelb)	2700 SU/ml	1	1,5 ml	1,9 ml
Durchstechflasche 3 (rot)	6000 SU/ml	4	1,5 ml	1,9 ml

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bencard Allergie GmbH
Leopoldstr. 175
80804
München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Grassmuno 900 SU/ml PEI.H.12236.01.1
Grassmuno 2700 SU/ml PEI.H.12236.02.1
Grassmuno 6000 SU/ml PEI.H.12236.03.1

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Dezember 2025

10. STAND DER INFORMATION

12.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

