

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrORALAIR

Extrait allergénique de pollen de graminées

Comprimés sublinguaux de 100 IR et de 300 IR

Substance allergénique

Stallergenes Canada Inc.
1215 North Service Road West, Suite B
Oakville, ON
L6M 2W2
Canada

Date de préparation :
6 septembre 2016

Date d'approbation :
18 novembre 2016

Numéro de contrôle : 192653

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	24
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	24
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	39

ORALAIR

Extrait allergénique de pollen de graminées sous forme de comprimé sublingual

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Sublinguale	Comprimés sublinguaux de 100 IR et de 300 IR	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i>

DESCRIPTION

Les deux teneurs des comprimés sublinguaux d'ORALAIR contiennent respectivement 100 IR et 300 IR d'un extrait allergénique composé du pollen des graminées suivantes : dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata* L.), flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum* L.), ivraie vivace (*Lolium perenne* L.), pâturin des prés (*Poa pratensis* L.) et fléole des prés (*Phleum pratense* L.).

La teneur des comprimés ORALAIR est exprimée en IR (indice de réactivité). L'unité IR a été établie pour mesurer l'allergénicité d'un extrait allergénique. Un extrait allergénique titre 100 IR/mL lorsque le test de la piqûre effectué à l'aide d'une lancette Stallerpoint® chez 30 sujets sensibilisés à l'allergène provoque une papule de 7 mm de diamètre (moyenne géométrique). La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément confirmée par une réponse positive au test de la piqûre au phosphate de codéine à 9 % ou au dichlorhydrate d'histamine à 10 mg/mL. **L'unité IR de Stallergenes ne peut être comparée à celle qu'utilisent les autres fabricants d'allergènes.**

La substance active est obtenue par l'extraction du pollen de cinq graminées, qui est ensuite purifié, lyophilisé et tamisé avant d'être incorporé à la forme posologique finale. La caractérisation des composés allergéniques est établie par l'identification des allergènes pertinents à l'aide d'une technique recourant au sérum de patients allergiques.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ORALAIR (extrait de pollen de graminées sous forme de comprimé sublingual) est indiqué dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave associée au pollen de graminées, avec ou sans conjonctivite, chez les patients âgés de 5 à 50 ans qui sont atteints de rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, depuis au moins deux saisons polliniques et qui n'ont pas répondu adéquatement ou toléré la pharmacothérapie classique. Le diagnostic de rhinite allergique doit avoir été confirmé par des symptômes cliniquement pertinents, un test cutané positif et un dosage positif d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques au pollen de graminées.

Le traitement par ORALAIR doit être prescrit et amorcé uniquement par des médecins spécialement formés et expérimentés dans le traitement des maladies respiratoires allergiques. Lorsqu'ils traitent des patients pédiatriques, les médecins doivent posséder la formation et l'expérience correspondantes chez l'enfant.

Chez les patients traités pour la première fois, avant d'entreprendre le traitement, la sensibilité clinique à l'extrait de pollen de graminées normalisé doit être établie grâce à une évaluation rigoureuse des antécédents du patient et confirmée par un test cutané diagnostique et un dosage d'IgE. Une hyposensibilisation ne doit pas être prescrite pour le traitement de la sensibilité à des allergènes qui peuvent facilement être évités.

Populations particulières :

L'immunothérapie par ORALAIR n'a pas été testée auprès de patients âgés de moins de 5 ans ou de plus de 50 ans.

CONTRE-INDICATIONS

L'immunothérapie par des antigènes spécifiques n'est pas indiquée chez les personnes dont le test cutané est négatif et qui ne présentent pas d'antécédents cliniques de sensibilité à ces antigènes (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Un patient ne doit pas être immunisé à l'aide des préparations d'allergènes s'il ne présente pas de symptômes, d'anticorps IgE ou de résultat positif aux tests cutanés, ou s'il n'a pas subi d'épreuve de provocation par ces allergènes adéquatement contrôlée. Dans la plupart des cas, l'immunothérapie n'est pas indiquée contre les allergènes qui peuvent être évités ou atténués par des mesures environnementales.

ORALAIR ne doit pas être administré:

- aux patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients du produit, consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

- aux patients qui présentent une sensibilité extrême à l'un des allergènes du produit, telle que confirmée par des antécédents d'anaphylaxie consécutive à une exposition à cet allergène.
- aux patients qui prennent des bêtabloquants, car en cas de réaction systémique, il est possible qu'ils ne répondent pas aux bêta-agonistes qui pourraient se révéler nécessaires à sa neutralisation (voir également la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).
- aux patients qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), puisqu'ils pourraient être exposés à un risque accru de réaction plus grave à l'immunothérapie allergénique.
- aux patients qui sont atteints d'asthme grave et/ou instable (VEMS < 70% de la valeur prédite).
- aux patients qui sont atteints d'une immunodéficience grave ou d'une maladie auto-immune. Les personnes souffrant d'une maladie auto-immune pourraient être exposées à un risque, puisqu'il est possible que les immunisations répétées exacerbent les symptômes de la maladie sous-jacente. Une hyposensibilisation devrait être administrée avec prudence chez les patients présentant cette prédisposition.
- aux patients qui sont atteints d'une affection maligne (ex : un cancer).
- aux patients qui présentent une inflammation de la muqueuse buccale (comme un lichen plan, une ulcération ou une mycose).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par ORALAIR doit être prescrit et débuté uniquement par des médecins spécialement formés et expérimentés dans le traitement des maladies respiratoires allergiques. Lorsqu'ils traitent des patients pédiatriques, les médecins doivent posséder la formation et l'expérience correspondantes chez l'enfant.
- Le premier comprimé ORALAIR doit être pris dans le bureau du médecin sous surveillance médicale; le patient doit rester en observation pendant au moins 30 minutes.
- Des précautions supplémentaires doivent être prises lors d'un traitement chez l'enfant notamment, chaque administration d'ORALAIR doit être effectuée sous la surveillance directe d'un adulte durant au moins 30 minutes.
- Pendant le traitement par ORALAIR, le patient est exposé aux allergènes qui provoquent ses symptômes d'allergie. Par conséquent, il doit s'attendre à présenter des réactions allergiques locales légères à modérées pendant ce traitement.
- Il faut enseigner aux patients à reconnaître les réactions indésirables et leur possible gravité. Si un patient présente des réactions indésirables locales modérées au traitement, l'administration d'un médicament antiallergique (ex: un antihistaminique) doit être envisagée.
- Dans les essais cliniques, des cas d'hypersensibilité, de diarrhée et d'œdème de Quincke ont été signalés au cours de la première année du traitement par ORALAIR. En cas de

réactions systémiques graves, le patient doit obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence et le traitement par ORALAIR doit être abandonné.

Généralités

Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets de la vaccination chez les patients suivant un traitement par ORALAIR. Une vaccination peut être administrée sans interruption du traitement par ORALAIR après évaluation médicale de l'état général du patient.

Les réactions allergiques sévères comme un choc anaphylactique doivent être traitées avec de l'adrénaline. Les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés chez les patients traités par des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et les conséquences peuvent être mortelles. Il faut tenir compte de ce risque avant d'entreprendre une immunothérapie spécifique.

Puisque le produit contient du lactose, les patients présentant des troubles héréditaires rares dont une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, une malabsorption du glucose et du galactose ou encore une allergie au lait (lactose) cliniquement importante ne doivent pas prendre ce médicament.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée puisque rien n'indique que cette dernière peut soulever des inquiétudes. En outre, l'extrait allergénique de pollen de graminées testé dans des études *in vitro* et *in vivo* n'a montré aucun risque d'effet mutagène (voir la **Partie II, TOXICOLOGIE**).

Gastro-intestinal

Des cas d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés lors de traitement par immunothérapie sublinguale en comprimés. En cas d'apparition, pendant le traitement, de symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants incluant dysphagie et douleur thoracique, ORALAIR doit être interrompu et le patient doit être adressé à son médecin. Le traitement ne pourra être repris qu'après avis médical.

Considérations périopératoires

En cas de chirurgie buccale, y compris l'extraction dentaire ou toute intervention touchant la muqueuse buccale, le traitement par ORALAIR doit être interrompu jusqu'à cicatrisation complète. Après quoi, le traitement peut être repris à la même dose que la dernière administrée. Si l'interruption du traitement dure plus de sept jours, il est recommandé de reprendre le traitement sous surveillance médicale à la dernière dose administrée.

Atteinte psychomotrice

ORALAIR n'a aucun effet connu sur la capacité de conduire un véhicule ou de manœuvrer de la machinerie lourde.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes traitées par ORALAIR.

ORALAIR ne devrait être administré à une femme enceinte que si les bienfaits escomptés du traitement justifient son risque potentiel pour le fœtus et la mère.

Aucune étude de fertilité spécifique n'a été menée sur l'extrait allergénique de pollen de graminées. Toutefois, l'examen histopathologique effectué dans le cadre des études de toxicologie suite à l'administration de doses répétées du médicament pendant 26 semaines et 13 semaines à des rats et à des hamsters respectivement, n'a révélé aucun effet pertinent sur les organes reproducteurs.

Aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal n'a été observé à la suite de l'administration par voie orale de l'extrait allergénique de pollen de graminées à des doses allant jusqu'à 795 IR/kg par jour chez des rates Sprague-Dawley fécondées et à des doses allant jusqu'à 885 IR/kg par jour chez des lapines albinos de Nouvelle-Zélande fécondées. Ces doses sans effet nocif observé (DSENO) de 795 et de 885 IR/kg par jour correspondent à des doses environ 159 et 177 fois supérieures à la dose thérapeutique maximale chez les femmes.

Aucune étude sur le développement pré- et postnatal n'a été menée. Ce genre d'étude n'a pas été jugé nécessaire puisque aucune toxicité n'a été observée dans les études de toxicologie ayant porté sur l'administration de doses répétées du médicament à des rats adultes et juvéniles ni dans les études de développement embryofœtal menées chez des rates et des lapines gravides, qui ont reçu des doses allant jusqu'à 910 IR/kg par jour, 1445 IR/kg par jour, 795 IR/kg par jour et 885 IR/kg par jour, respectivement.

Femmes qui allaitent :

Il n'existe aucune donnée clinique sur le traitement par ORALAIR pendant l'allaitement. Aucun effet du traitement sur les nourrissons allaités n'est escompté.

ORALAIR ne devrait être administré pendant l'allaitement que si les bienfaits escomptés du traitement justifient son risque potentiel pour le nourrisson.

Enfants (< 5 ans) :

L'immunothérapie par ORALAIR n'a pas été testée auprès de jeunes enfants (< 5 ans).

Personnes âgées (> 50 ans) :

L'immunothérapie par ORALAIR n'a pas été testée auprès de personnes âgées de plus de 50 ans.

Surveillance et essais de laboratoire

Le premier comprimé ORALAIR doit être administré sous surveillance médicale et le patient doit être gardé en observation pendant 30 minutes afin qu'une éventuelle réaction indésirable soit détectée et prise en charge adéquatement.

EFFETS INDÉSIRABLES**Aperçu des effets indésirables du médicament**

Au cours du traitement par ORALAIR, les patients sont exposés à des allergènes qui peuvent provoquer des symptômes allergiques locaux et/ou systémiques. Il faut donc s'attendre à des réactions locales légères à modérées (c'est-à-dire, œdème de la bouche ou sensation d'inconfort dans la bouche) pendant le traitement. Cinquante pour cent (50 %) de ces réactions surviennent au cours des trois premiers jours du traitement (augmentation de la dose).

Si le patient présente des réactions indésirables locales graves pendant le traitement, un traitement symptomatique (ex: par des antihistaminiques) doit être envisagé.

Il arrive peu fréquemment que des réactions allergiques plus fortes se produisent, notamment des troubles laryngopharyngés graves (sensation d'œdème dans la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, ou altération de la voix). Dans un tel cas, le patient doit consulter un médecin immédiatement et cesser son traitement sur-le-champ. Le traitement ne peut être repris que sur les conseils du médecin.

Des événements indésirables graves, notamment une hypersensibilité, une diarrhée et un œdème de Quincke, se sont produits pendant les essais cliniques. En cas de réaction systémique grave, le patient doit obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence et cesser son traitement par ORALAIR.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre

médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'évaluation générale de l'innocuité de l'immunothérapie sublinguale par ORALAIR chez les patients adultes et pédiatriques se fonde principalement sur les résultats de cinq essais cliniques; l'un de ces essais a été mené entre autres dans des centres nord-américains, mais la majorité des patients vivaient en Europe.

Dans les essais pivots contrôlés par placebo, 569 adultes et 139 enfants au total présentant une rhinoconjonctivite causée par le pollen de graminées ont suivi au moins un traitement consistant en la prise de comprimés sublinguaux ORALAIR à 300 IR. En outre, 157 et 160 patients adultes ont reçu ORALAIR à 100 IR et à 500 IR, respectivement, dans l'essai pivot VO34.04.

Effets indésirables chez les patients adultes

Étude VO53.06

L'étude VO53.06 a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ORALAIR par rapport à celles d'un placebo chez des patients adultes au cours de trois saisons polliniques consécutives. À l'issue d'une répartition aléatoire, des patients souffrant de rhinoconjonctivite allergique saisonnière provoquée par le pollen de graminées ont reçu un placebo ou ORALAIR à 300 IR, tous deux administrés par voie sublinguale. Les traitements ont été administrés une fois par jour pendant une période allant jusqu'à quatre mois avant le début de la saison pollinique, puis l'entière durée de la saison pollinique, des années 1 à 3. Dans cette étude, 633 patients ont été répartis au hasard dans des groupes de traitement l'année 1 contre 508 patients l'année 2 et 465 patients l'année 3.

Étude VO34.04

L'étude VO34.04 était une étude de phase IIb/III qui visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ORALAIR administré à trois doses différentes sous forme de comprimé à prise unique quotidienne à des adultes souffrant depuis au moins deux ans de rhinoconjonctivite provoquée par le pollen de graminées. Au total, 628 patients ont été répartis au hasard pour recevoir une dose d'entretien d'ORALAIR à 100 IR, à 300 IR ou à 500 IR sous forme de comprimés sublinguaux ou un placebo.

Dans les études pivots citées ci-haut menées auprès de patients adultes, les événements indésirables les plus couramment signalés au cours de la première année du traitement par ORALAIR à 300 IR se sont produits aux fréquences suivantes : prurit buccal (43 % vs 12,8 % pour le placebo), irritation de la gorge (25,6 % vs 5,5 % pour le placebo), prurit de l'oreille (11,6 % vs 1,4 % pour le placebo) et œdème de la bouche (9,7 % vs 1,4 % pour le placebo).

Les autres effets indésirables signalés très fréquemment comprenaient les éternuements (15,0 %), la rhinorrhée (15,5 %), la rhinopharyngite (13,5 %), le prurit oculaire (13,0 %), la congestion

nasale (12,6 %), la gêne nasale (12,6 %) et la toux (10,6 %). Au cours de la première année du traitement, trois patients ont présenté un événement jugé grave et lié au médicament. Ces événements étaient une hypersensibilité, une diarrhée et un œdème de Quincke.

D'après les résultats des études pivots menées chez les patients adultes, la durée du traitement n'a eu aucune incidence cumulative sur la marge d'innocuité générale d'ORALAIR à 300 IR au terme du traitement couvrant une saison pollinique. Les résultats des études VO34.04 et VO53.06 n'ont révélé aucun lien notable entre le profil ou la fréquence des effets indésirables et les trois doses d'ORALAIR (100 IR, 300 IR et 500 IR) ou la durée du traitement avant la saison pollinique (2 mois et 4 mois), à l'exception d'une tendance non significative relative à la fréquence de certains événements gastro-intestinaux qui a légèrement augmenté de pair avec l'élévation de la dose ou la prolongation du traitement présaisonnier.

Environ 4 % des adultes ayant reçu le traitement actif (comparativement à 0-2,3 % des sujets ayant reçu un placebo) ont abandonné prématurément les études pivots en raison d'effets indésirables liés au traitement, principalement des troubles gastro-intestinaux, au cours des années 1 et 2 de traitement, la majorité des abandons étant survenus au cours l'année 1. Il n'a pas été démontré que l'âge ou le sexe des patients exerçaient une quelconque influence sur la marge d'innocuité d'ORALAIR.

Aucune réaction anaphylactoïde et/ou anaphylactique n'a été signalée au cours du développement clinique d'ORALAIR.

Le tableau 1 présente les effets indésirables liés au traitement, sans égard à la cause, signalés dans les études VO53.06 et VO34.04 au terme du traitement couvrant une saison pollinique par au moins 1 % des patients traités par ORALAIR à 300 IR dans au moins une de ces études.

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement signalés dans les études VO53.06 et VO34.04 au terme du traitement par ORALAIR couvrant une saison pollinique et survenus à une fréquence ≥ 1 % dans au moins une de ces études

Classe par système et organe	VO53.06 Année 1		VO34.04	
	Dose d'ORALAIR			
Terme préférentiel	Placebo (N = 219) n (%)	300 IR (4 mois) (N = 207) n (%)	Placebo (N = 156) n (%)	300 IR (N = 155) n (%)
Troubles sanguins et du système lymphatique	1 (0,5)	0	0	4 (2,6)
Lymphadénopathie	0	0	0	3 (1,9)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	4 (1,8)	24 (11,6)	1 (0,6)	7 (4,5)
Prurit de l'oreille	3 (1,4)	24 (11,6)	1 (0,6)	5 (3,2)
Troubles oculaires	75 (34,2)	53 (25,6)	6 (3,8)	6 (3,9)

Classe par système et organe Terme préférentiel	VO53.06 Année 1		VO34.04	
	Dose d'ORALAIR			
	Placebo (N = 219) n (%)	300 IR (4 mois) (N = 207) n (%)	Placebo (N = 156) n (%)	300 IR (N = 155) n (%)
Prurit oculaire	39 (17,8)	27 (13,0)	3 (1,9)	2 (1,3)
Larmolement accru	26 (11,9)	14 (6,8)	0	0
Conjonctivite	11 (5,0)	12 (5,8)	1 (0,6)	2 (1,3)
Conjonctivite allergique	19 (8,7)	10 (4,8)	1 (0,6)	0
Chalazion	0	2 (1,0)	0	0
Troubles gastro-intestinaux	41 (18,7)	126 (60,9)	18 (11,5)	64 (41,3)
Prurit buccal	28 (12,8)	89 (43,0)	8 (5,1)	40 (28,5)
Œdème de la bouche	3 (1,4)	20 (9,7)	0	7 (4,5)
Dyspepsie	0	11 (5,3)	2 (1,3)	5 (3,2)
Gêne buccale	1 (0,5)	9 (4,3)	0	4 (2,6)
Paresthésie buccale	1 (0,5)	8 (3,9)	1 (0,6)	4 (2,6)
Œdème de la langue	0	8 (3,9)	0	4 (2,6)
Glossodynie	1 (0,5)	7 (3,4)	0	2 (1,3)
Œdème des lèvres	0	6 (2,9)	0	0
Hypoesthésie buccale	1 (0,5)	6 (2,9)	0	1 (0,6)
Stomatite	0	4 (1,9)	0	0
Douleur abdominale supérieure	0	4 (1,9)	0	4 (2,6)
Enflure de la langue	0	3 (1,4)	0	5 (3,2)
Vomissements	0	3 (1,4)	1 (0,6)	1 (0,6)
Diarrhée	5 (2,3)	2 (1,0)	4 (2,6)	3 (1,9)
Nausées	3 (1,4)	2 (1,0)	3 (1,9)	2 (1,3)
Enflure des lèvres	1 (0,5)	2 (1,0)	0	0
Odontalgie	0	2 (1,0)	0	2 (1,3)
Douleur abdominale	0	2 (1,0)	2 (1,3)	2 (1,3)
Douleur buccale	0	2 (1,0)	0	1 (0,6)
Dysphagie	0	2 (1,0)	0	0
Reflux gastro-œsophagien	1 (0,5)	2 (1,0)	0	0
Rugosification de la	0	2 (1,0)	0	0

Classe par système et organe Terme préférentiel	VO53.06 Année 1		VO34.04	
	Dose d'ORALAIR			
	Placebo (N = 219) n (%)	300 IR (4 mois) (N = 207) n (%)	Placebo (N = 156) n (%)	300 IR (N = 155) n (%)
muqueuse buccale				
Gêne gastrique	0	2 (1,0)	0	0
Glossite	0	1 (0,5)	0	3 (1,9)
Sécheresse buccale	2 (0,9)	0	0	2 (1,3)
Troubles généraux et affections liées au site d'administration	6 (2,7)	6 (2,9)	8 (5,1)	5 (3,2)
Gêne thoracique	0	3 (1,4)	1 (0,6)	0
Fatigue	3 (1,4)	2 (1,0)	0	0
Pyrexie	2 (0,9)	1 (0,5)	2 (1,3)	2 (1,3)
Sensation de corps étranger	0	0	1 (0,6)	2 (1,3)
Troubles du système immunitaire	12 (5,5)	6 (2,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Allergie saisonnière	5 (2,3)	5 (2,4)	0	0
Infections et infestations	75 (34,2)	64 (30,9)	36 (23,1)	35 (22,6)
Rhinopharyngite	29 (13,2)	28 (13,5)	11 (7,1)	13 (8,4)
Rhinite	12 (5,5)	15 (7,2)	3 (1,9)	5 (3,2)
Gastroentérite	2 (0,9)	4 (1,9)	2 (1,3)	0
Grippe	6 (2,7)	3 (1,4)	4 (2,6)	4 (2,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (0,9)	3 (1,4)	1 (0,6)	0
Amygdalite aiguë	6 (2,7)	3 (1,4)	1 (0,6)	0
Pharyngite	8 (3,7)	2 (1,0)	7 (4,5)	3 (1,9)
Herpès simplex	4 (1,8)	2 (1,0)	0	3 (1,9)
Infection virale	0	2 (1,0)	3 (1,9)	4 (2,6)
Amygdalite	1 (0,5)	2 (1,0)	0	3 (1,9)
Infection virale des voies respiratoires	2 (0,9)	2 (1,0)	0	1 (0,6)
Pharyngoamygdalite	4 (1,8)	2 (1,0)	0	0
Bronchite aiguë	2 (0,9)	2 (1,0)	2 (1,3)	0
Blessures empoisonnement	5 (2,3)	6 (2,9)	4 (2,6)	3 (1,9)

Classe par système et organe Terme préférentiel	VO53.06 Année 1		VO34.04	
	Dose d'ORALAIR			
	Placebo (N = 219) n (%)	300 IR (4 mois) (N = 207) n (%)	Placebo (N = 156) n (%)	300 IR (N = 155) n (%)
et complications découlant d'une intervention				
Excoriation	0	2 (1,0)	0	0
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	11 (5,0)	6 (2,9)	2 (1,3)	11 (7,1)
Dorsalgie	8 (3,7)	2 (1,0)	2 (1,3)	5 (3,2)
Cervicalgie	1 (0,5)	1 (0,5)	0	2 (1,3)
Troubles du système nerveux	33 (15,1)	20 (9,7)	23 (14,7)	23 (14,8)
Céphalée	30 (13,7)	17 (8,2)	21 (13,5)	22 (14,2)
Troubles psychiatriques	2 (0,9)	1 (0,5)	2 (1,3)	3 (1,9)
Anxiété	1 (0,5)	0	1 (0,6)	2 (1,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	94 (42,9)	113 (54,6)	24 (15,4)	35 (22,6)
Irritation de la gorge	12 (5,5)	53 (25,6)	5 (3,2)	14 (9,0)
Rhinorrhée	36 (16,4)	32 (15,5)	0	1 (0,6)
Éternuements	41 (18,7)	31 (15,0)	0	0
Congestion nasale	34 (15,5)	26 (12,6)	0	3 (1,9)
Gêne nasale	37 (16,9)	26 (12,6)	0	0
Toux	23 (10,5)	22 (10,6)	3 (1,9)	1 (0,6)
Douleur pharyngolaryngée	10 (4,6)	12 (5,8)	6 (3,8)	6 (3,9)
Œdème du pharynx	1 (0,5)	9 (4,3)	0	0
Rhinite allergique	9 (4,1)	9 (4,3)	1 (0,6)	0
Gêne pharyngolaryngée	0	7 (3,4)	0	0
Dysphonie	0 (0,0)	6 (2,9)	0	0
Dyspnée	5 (2,3)	6 (2,9)	6 (3,8)	3 (1,9)
Asthme	9 (4,1)	5 (2,4)	6 (3,8)	4 (2,6)
Hypoesthésie pharyngée	0	4 (1,9)	0	0
Respiration sifflante	5 (2,3)	3 (1,4)	0	1 (0,6)

Classe par système et organe Terme préférentiel	VO53.06 Année 1		VO34.04	
	Dose d'ORALAIR			
	Placebo (N = 219) n (%)	300 IR (4 mois) (N = 207) n (%)	Placebo (N = 156) n (%)	300 IR (N = 155) n (%)
Constriction de la gorge	0	2 (1,0)	0	1 (0,6)
Œdème laryngé	1 (0,5)	2 (1,0)	0	0
Œdème nasal	4 (1,8)	2 (1,0)	0	0
Sécheresse de la gorge	0	2 (1,0)	0	3 (1,9)
Œdème oropharyngé	0	0	0	3 (1,9)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	14 (6,4)	11 (5,3)	4 (2,6)	15 (9,7)
Enflure du visage	0	0	0	6 (3,9)
Eczéma	3 (1,4)	3 (1,4)	1 (0,6)	1 (0,6)
Prurit	6 (2,7)	2 (1,0)	1 (0,6)	3 (1,9)
Œdème du visage	0	0	1 (0,6)	3 (1,9)
Troubles vasculaires	4 (1,8)	2 (1,0)	3 (1,9)	2 (1,3)
Hypertension	0	2 (1,0)	1 (0,6)	1 (0,6)

Effets indésirables chez les enfants

Étude VO52.06

L'étude VO52.06 a été menée afin d'évaluer l'efficacité d'ORALAIR par rapport à celle d'un placebo auprès de patients pédiatriques (âgés de 5 à 17 ans, inclusivement) présentant une rhinoconjonctivite allergique provoquée par le pollen de graminées depuis au moins les deux dernières saisons polliniques. Au total, 278 patients ont été répartis au hasard pour recevoir la dose d'entretien d'ORALAIR à 300 IR ou un placebo, tous deux en prise sublinguale unique quotidienne pendant une saison pollinique.

Les effets indésirables suivants ont été les plus couramment observés chez les patients pédiatriques pendant le traitement par ORALAIR à 300 IR : prurit buccal (33,1 % vs 4,3 % pour le placebo), irritation de la gorge (9,4 % vs 5,0 % pour le placebo), œdème de la bouche (12,9 % vs 0 % pour le placebo) et œdème des lèvres (5,0 % vs 0,7 % pour le placebo).

Les autres effets indésirables signalés très fréquemment comprenaient la toux (25,2 %), la rhinopharyngite (13,7 %), le prurit oculaire (7,2 %), la congestion nasale (8,6 %), les céphalées (7,5 %), l'asthme (7,2 %) et l'amygdalite (6,5 %). Deux réactions indésirables graves au médicament ont été signalées parmi les patients prenant la dose de 300 IR, soit une exacerbation

de l'asthme et un lymphome de Burkitt. Ni l'un ni l'autre de ces événements n'a été jugé attribuable au traitement par le chercheur.

Dans l'étude VO52.06, 7 patients (5 %) se sont retirés prématurément de l'essai clinique en raison d'effets indésirables.

Le tableau 2 présente les effets indésirables survenus en cours de traitement, sans égard à la cause, signalés par au moins 1 % des patients du groupe ayant reçu ORALAIR à 300 IR dans l'étude VO52.06.

Tableau 2 : Effets indésirables liés au traitement signalés à une fréquence de ≥ 1 % des patients dans l'étude VO52.06.

Classe par système ou organe Terme préférentiel	Dose d'ORALAIR	
	Placebo (N = 139) n (%)	300 IR (N = 139) n (%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	2 (1,4)	7 (5,0)
Prurit de l'oreille	1 (0,7)	5 (3,6)
Troubles oculaires	25 (18,0)	14 (10,1)
Prurit oculaire	12 (8,6)	10 (7,2)
Conjonctivite	7 (5,0)	4 (2,9)
Larmolement accru	8 (5,8)	2 (1,4)
Troubles gastro-intestinaux	23 (16,5)	70 (50,4)
Prurit buccal	6 (4,3)	46 (33,1)
Œdème de la bouche	0 (0,0)	18 (12,9)
Œdème des lèvres	1 (0,7)	7 (5,0)
Œdème de la langue	1 (0,7)	5 (3,6)
Douleur abdominale supérieure	2 (1,4)	4 (2,9)
Diarrhée	5 (3,6)	3 (2,2)
Nausées	1 (0,7)	3 (2,2)
Vésicules sur la muqueuse buccale	0 (0,0)	3 (2,2)
Stomatite	0 (0,0)	3 (2,2)
Vomissements	0 (0,0)	3 (2,2)
Chéilite	0 (0,0)	2 (1,4)
Glossite	0 (0,0)	2 (1,4)
Gêne buccale	0 (0,0)	2 (1,4)
Douleur abdominale	6 (4,3)	2 (1,4)
Troubles généraux et affections liées au site d'administration	6 (4,3)	11 (7,9)
Pyrexie	5 (3,6)	5 (3,6)

Classe par système ou organe Terme préférentiel	Dose d'ORALAIR	
	Placebo (N = 139) n (%)	300 IR (N = 139) n (%)
Gêne thoracique	0 (0,0)	3 (2,2)
Asthénie	0 (0,0)	2 (1,4)
Infections et infestations	58 (41,7)	55 (39,6)
Rhinopharyngite	18 (12,9)	19 (13,7)
Amygdalite	5 (3,6)	9 (6,5)
Pharyngite	16 (11,5)	6 (4,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (2,2)	6 (4,3)
Rhinite	6 (4,3)	4 (2,9)
Bronchite aiguë	1 (0,7)	4 (2,9)
Bronchite	6 (4,3)	3 (2,2)
Pneumonie	0 (0,0)	3 (2,2)
Infection virale	4 (2,9)	2 (1,4)
Otite moyenne	2 (1,4)	2 (1,4)
Rhinite virale	1 (0,7)	2 (1,4)
Mononucléose infectieuse	0 (0,0)	2 (1,4)
Grippe	0 (0,0)	2 (1,4)
Infection virale des voies respiratoires	0 (0,0)	2 (1,4)
Troubles du système nerveux	24 (17,3)	12 (8,6)
Céphalée	24 (17,3)	11 (7,9)
Étourdissements	0 (0,0)	2 (1,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	70 (50,4)	74 (53,2)
Toux	37 (26,6)	35 (25,2)
Irritation de la gorge	7 (5,0)	13 (9,4)
Congestion nasale	9 (6,5)	12 (8,6)
Éternuements	11 (7,9)	11 (7,9)
Asthme	6 (4,3)	10 (7,2)
Respiration sifflante	13 (9,4)	8 (5,8)
Rhinorrhée	10 (7,2)	8 (5,8)
Gêne nasale	9 (6,5)	7 (5,0)
Douleur pharyngolaryngée	3 (2,2)	4 (2,9)
Dysphonie	2 (1,4)	4 (2,9)
Épistaxis	9 (6,5)	3 (2,2)
Dyspnée	6 (4,3)	3 (2,2)
Rhinite allergique	3 (2,2)	3 (2,2)
Irritation du larynx	0 (0,0)	3 (2,2)

Classe par système ou organe Terme préférentiel	Dose d'ORALAIR	
	Placebo (N = 139) n (%)	300 IR (N = 139) n (%)
Constriction de la gorge	0 (0,0)	3 (2,2)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	19 (13,7)	15 (10,8)
Prurit	5 (3,6)	3 (2,2)
Dermatite atopique	1 (0,7)	5 (3,6)
Eczéma	3 (2,2)	3 (2,2)
Urticaire	4 (2,9)	2 (1,4)
Éruption cutanée	2 (1,4)	2 (1,4)
Interventions chirurgicales et médicales	1 (0,7)	3 (2,2)
Extraction dentaire	0 (0,0)	3 (2,2)

Le profil général des effets indésirables était semblable chez les adultes et les enfants. Parmi les patients ayant reçu la dose de 300 IR, les effets indésirables suivants ont été signalés dans la population pédiatrique à une fréquence supérieure à celle observée dans la population adulte et le placebo :

- œdème de la bouche (12,9 % chez les enfants vs jusqu'à 9,7 % chez les adultes)
- œdème des lèvres (5,0 % chez les enfants vs jusqu'à 1,0 % chez les adultes)
- infection des voies respiratoires supérieures (4,3 % chez les enfants vs jusqu'à 1,4 % chez les adultes)
- amygdalite (6,5 % chez les enfants vs jusqu'à 1,9 % chez les adultes)
- toux (25,2 % chez les enfants vs jusqu'à 10,6 % chez les adultes)
- asthme (7,2 % chez les enfants vs jusqu'à 2,6 % chez les adultes)

À l'inverse, les effets indésirables suivants ont été signalés dans la population adulte ayant reçu la dose de 300 IR à une fréquence supérieure à celle observée dans la population pédiatrique et le placebo :

- dyspepsie (0,7 % chez les enfants vs jusqu'à 5,3 % chez les adultes)
- rhinite (2,9 % chez les enfants vs jusqu'à 7,2 % chez les adultes)

Innocuité à long terme

Dans l'étude VO53.06, 299 patients adultes au total ont été inclus à l'analyse de l'innocuité effectuée à la suite de la prise quotidienne d'ORALAIR à 300 IR pendant 3 saisons polliniques consécutives. L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été étudiées pendant plus d'une saison pollinique auprès de patients pédiatriques âgés de 5 à 17 ans.

Au cours des années 2 et 3, une diminution du nombre de patients ayant signalé des effets indésirables a été observée; cependant, les types d'effets signalés étaient semblables à ceux enregistrés l'année 1. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été signalé au cours des années 2 et 3. Les effets qui se sont reproduits au fil des trois années de traitement, mais à une fréquence décroissante, étaient le prurit buccal, la rhinopharyngite et l'irritation de la gorge.

Effets indésirables du médicament moins fréquents déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence < 1 % par des patients traités par ORALAIR dans les études d'innocuité et d'efficacité (deux études menées auprès d'adultes [VO53.06 et VO34.04] et une étude menée auprès d'enfants [VO52.06]).

Troubles sanguin et du système lymphatique : éosinophilie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : congestion de l'oreille, gêne dans l'oreille, douleur dans l'oreille, acouphène, vertige.

Troubles oculaires : hyperémie conjonctivale, œdème conjonctival, sécheresse oculaire, œdème des paupières, prurit des paupières, sensation de corps étranger dans les yeux, trouble lacrymal, hyperémie oculaire.

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, stomatite aphteuse, xérostomie, bruits étranges dans les intestins, colite, entérite, éructation, flatulences, gastrite, reflux gastro-œsophagien, prurit gingival, gingivite, hyperchlorhydrie, vésicules labiales, ulcération de la bouche, odynophagie, gêne œsophagienne, douleur œsophagienne, œsophagite, œdème palatin, vésicules sur la langue, troubles de la langue, ulcération de la langue, fracture dentaire.

Troubles généraux et affections liées au site d'administration: douleur au site d'application, douleur thoracique, kyste, inflammation, œdème local, malaise, œdème périphérique, soif.

Troubles hépatobiliaires : colique hépatique, douleur à la vésicule biliaire.

Troubles du système immunitaire : allergie aux animaux, allergies alimentaires, hypersensibilité.

Infections et infestations : sinusite aiguë, appendicite, infection de vésicules, brucellose, conjonctivite infectieuse, croup infectieux, infection de l'oreille, infection des paupières, infection fongique, infection cutanée fongique, infection gastro-intestinale, zona, infection, laryngite, infection localisée, rougeole, méningococcie, otite externe, infection des voies respiratoires, scarlatine, sinusite, infection streptococcique, sycosis trichophytique, pityriasis versicolor, amygdalite streptococcique, abcès dentaire, infection dentaire, trachéite, infection des voies urinaires, vaginite, infection vaginale, mycose vaginale, varicelle, amygdalite virale.

Blessures, empoisonnement et complications découlant d'une intervention : piqûre d'arthropode, fracture d'une vertèbre cervicale, commotion, complication liée à un dispositif

contraceptif, contusion, blessure au visage, traumatisme attribuable à un corps étranger, blessure à la tête, entorse articulaire, entorse musculaire, complication consécutive à une intervention, fracture du radius, accident de la route, blessure squelettique, plaie, fracture du poignet.

Examens : gain pondéral.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, hypercholestérolémie, tétanie latente, trouble du métabolisme des lipides.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : coccygodynie, douleurs de croissance, hémarthrose, hernie discale, spasme musculaire, raideur musculo-squelettique, myalgie, douleur dans les membres, kyste synovial, tendinite, torticolis.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant les kystes et les polypes) : lymphome de Burkitt, lipome, papillome cutané.

Troubles du système nerveux : agueusie, sensation de brûlure, syndrome de la côte cervicale, douleur radiculaire cervicale, syndrome cervico-brachial, convulsion, dysgueusie, hypoesthésie, somnolence, syncope.

Troubles liés à la grossesse, à la puerpéralité et à la périnatalité : grossesse extra-utérine, grossesse.

Troubles psychiatriques : insomnie, trouble du sommeil, symptômes de stress.

Troubles du système reproducteur et des seins : douleur aux annexes de l'utérus, kyste mammaire, douleur mammaire, prurit des organes génitaux féminins.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux allergique, asthme provoqué par l'effort, obstruction bronchique, enrrouement, trouble laryngé, sécheresse nasale, déviation de la cloison nasale, gêne dans les sinus para-nasaux, toux productive, respiration anormale, congestion des sinus, congestion des voies respiratoires supérieures.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, pelade, œdème de Quincke, œdème péribuccal, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhidrose, névrodermite, œdème périorbitaire, photodermatose, pityriasis rosé de Gibert, prurigo, prurit généralisé, éruption prurigineuse, urticaire localisée.

Interventions chirurgicales et médicales : ténotomie.

Troubles vasculaires : hypotension, varices.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Il n'y a eu aucune observation cliniquement significative dans les valeurs moyennes et les changements moyens des tests de laboratoires après l'utilisation de l'un ou l'autre des traitements.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après commercialisation d'ORALAIR et n'avaient pas été observés auparavant dans les essais cliniques. Étant donné que ces effets sont signalés de manière volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec certitude leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie

Troubles oculaires : lésion aux paupières

Troubles gastro-intestinaux : maladie de Crohn, œsophagite à éosinophiles

Troubles généraux et affections liées au site d'administration : douleur thoracique

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique

Infections et infestations : entérocologie infectieuse

Examens : perte pondérale

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant les kystes et les polypes) : acanthome, plasmocytome

Troubles du système nerveux : paresthésie, tremblements

Troubles psychiatriques : nervosité

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome d'asthme analgésique, aphonie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, érythème généralisé, sensibilisation cutanée

Troubles vasculaires : collapsus circulatoire, pâleur

Après la commercialisation d'ORALAIR, le trouble vasculaire suivant, dont les signes s'apparentaient à une réaction vasovagale, a été signalé. Une femme âgée de 58 ans qui avait des

antécédents d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle et de diabète sucré et qui prenait du lisinopril, de l'hydrochlorothiazide, de l'acide acétylsalicylique et du diclofénac a présenté une baisse marquée de sa tension artérielle, accompagnée d'un malaise, d'une pâleur et de nausées, sans perte de conscience, 15 minutes après la prise de la première dose d'ORALAIR à 100 IR. Cet effet indésirable a duré 15 minutes et a disparu complètement après le traitement. Le traitement par ORALAIR a été abandonné.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il n'existe aucune donnée sur les risques possibles d'une immunothérapie simultanée par d'autres allergènes pendant le traitement par ORALAIR. Aucune interaction n'a été signalée dans les essais cliniques sur ORALAIR.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction n'a été signalée dans les essais cliniques sur ORALAIR, au cours desquels les patients étaient autorisés à prendre des médicaments en cas de symptômes intolérables (antihistaminiques et stéroïdes).

Il n'existe aucune donnée sur les risques possibles d'une immunothérapie simultanée par d'autres allergènes pendant le traitement par ORALAIR.

Interactions médicament-aliment

Puisque le produit contient du lactose, les patients présentant des troubles héréditaires rares dont une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, une malabsorption du glucose et du galactose ou encore une allergie au lait (lactose) cliniquement importante ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoires

Des interactions avec les analyses en laboratoire n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur le style de vie

Des interactions avec les produits liés aux habitudes de vie n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement par ORALAIR doit être prescrit et débute uniquement par des médecins spécialement formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Lorsqu'ils traitent des patients pédiatriques, les médecins doivent posséder la formation et l'expérience correspondantes chez l'enfant.

Le traitement doit être entrepris environ quatre mois avant le début prévu de la saison pollinique et se poursuivre jusqu'à la fin de celle-ci.

Il est recommandé d'administrer le premier comprimé ORALAIR sous surveillance médicale et de garder le patient en observation pendant 30 minutes. Cette observation donne également l'occasion au patient et au médecin de discuter des effets indésirables et de leur prise en charge.

Chez les patients adultes (18-50 ans), l'expérience clinique du traitement par ORALAIR se limite à trois saisons de pollinisation des graminées. Si aucune amélioration n'est observée au terme de trois saisons, le traitement devrait être abandonné.

Chez les patients pédiatriques (5-17 ans), l'expérience clinique du traitement par ORALAIR se limite à une saison de pollinisation des graminées.

Dose recommandée et modification de la posologie

Posologie chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus :

Chez les adultes et les enfants (âgés de plus de 5 ans), le traitement débute par une phase d'augmentation de la dose sur une période de 3 jours, suivi par une phase d'entretien à raison d'un comprimé sublingual ORALAIR à 300 IR par jour et jusqu'à la fin du traitement. La phase d'augmentation de la dose de trois jours se déroule comme suit :

Jour 1 : 1 comprimé de 100 IR

Jour 2 : 2 comprimés de 100 IR

Jour 3 : 1 comprimé de 300 IR

Administration d'ORALAIR

Le comprimé doit être placé sous la langue jusqu'à dissolution complète (pendant au moins une minute) puis avalé. Le deuxième jour du traitement, le patient doit prendre deux comprimés de 100 IR. Ces deux comprimés doivent être placés sous la langue en même temps, puis avalés. Il est recommandé de prendre les comprimés le matin, la bouche vide.

Il faut recommander aux patients de se laver les mains après la prise du médicament pour éviter toute propagation accidentelle.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit reprendre le traitement à la dose suivante et continuer de prendre le médicament selon l'horaire habituel. Le patient ne doit pas prendre une double dose pour rattraper celle qu'il a oubliée.

Pendant la phase d'entretien, si le patient interrompt son traitement par ORALAIR pendant moins d'une semaine, il peut le reprendre là où il l'a laissé. Si cette interruption dure plus de 7 jours, il est recommandé de reprendre le traitement, sous surveillance médicale, à la dernière dose administrée.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Le risque d'effets indésirables, notamment d'effets secondaires systémiques et d'effets indésirables locaux graves, augmente avec la prise d'une dose supérieure à la dose quotidienne recommandée. En cas de symptômes graves comme un œdème de Quincke, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer, une altération de la voix ou une sensation de plénitude dans la gorge, le patient doit consulter un médecin immédiatement.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique des effets indésirables doit être administré.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ORALAIR est une immunothérapie spécifique (ITS) contre certains allergènes qui s'administre sous la langue pour le traitement des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière associée au pollen de graminées, avec ou sans conjonctivite.

L'ITS vise à prévenir les réactions allergiques par la stimulation de la tolérance immunologique (définie par une atténuation durable de la réponse des lymphocytes T à des allergènes spécifiques). Toutefois, le mode d'action complet et exact de l'effet clinique du médicament reste à préciser.

La réponse immunologique à l'ITS se caractérise par une diminution de la sensibilité des plaques terminales et de la sensibilité aux variations des réponses humorale et cellulaire aux allergènes administrés. L'atténuation de la réponse des plaques terminales sous l'effet de l'ITS se traduit par une diminution de la réponse précoce et tardive de la peau, de la conjonctive, de la muqueuse nasale et des bronches à la provocation de l'allergène; une réduction de l'infiltration par les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes induite par l'allergène; un émoussement de la sensibilisation des muqueuses; et une atténuation de la sensibilité non spécifique des bronches à l'histamine.

Pharmacodynamique

Le traitement par ORALAIR s'accompagne d'une hausse temporaire de la concentration sérique d'IgE spécifiques de l'antigène et d'une élévation prolongée de la concentration sérique d'IgG₄ spécifiques de l'antigène, ce qui confirme l'activité immunologique du médicament.

Pharmacocinétique

La majorité des allergènes contenus dans ORALAIR sont composés d'un mélange de protéines et de glycoprotéines. Il est attendu, lorsque le produit est administré, qu'une grande partie de celui-ci, soit décomposée en acides aminés et en petits polypeptides dans le tractus gastro-intestinal; conséquemment, la biodisponibilité des allergènes intacts dans le sang ne peut être mesurée directement. Ainsi, aucune étude de pharmacocinétique chez l'animal ou chez l'humain n'a été menée en vue d'établir le profil pharmacocinétique et le métabolisme d'ORALAIR.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le médicament à température ambiante (15 à 30°C). Laisser les comprimés dans leur emballage d'origine pour les tenir à l'abri de l'humidité. Les comprimés devraient être conservés dans leur plaquette scellée jusqu'à ce qu'ils soient prêts à être utilisés.

Garder hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce médicament n'a pas besoin d'être entreposé à une température particulière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ORALAIR (extrait de pollen de graminées sous forme de comprimé sublingual) se présente sous la forme d'un comprimé de couleur blanc-beige légèrement tacheté offert en deux teneurs, 100 IR et 300 IR, et possède les caractéristiques distinctives suivantes:

- Le comprimé de 100 IR porte l'inscription « 100 » gravée sur les deux faces.
- Le comprimé de 300 IR porte l'inscription « 300 » gravée sur les deux faces.

Les deux teneurs de comprimés ORALAIR contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol et cellulose microcristalline.

ORALAIR est offert en plaquette alvéolée scellée individuellement. Chaque plaquette (alu/alu) est composée d'un film (polyamide/aluminium/polychlorure de vinyle) d'un côté et d'une feuille d'aluminium scellée à chaud enduite de vernis (vinyle) de l'autre.

ORALAIR est offert dans les formats suivants, dans une boîte en carton contenant une notice et:

- plaquette alvéolée contenant 3 comprimés sublinguaux de 100 IR;
- deux plaquette alvéolée contenant chacune 3 comprimés sublinguaux de 300 IR (6 comprimés);
- une plaquette alvéolée contenant 30 comprimés sublinguaux de 300 IR;
- trois plaquettes alvéolée contenant chacune 30 comprimés sublinguaux de 300 IR (90 comprimés).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

L'unité IR (indice de réactivité) exprime l'allergénicité d'ORALAIR : un extrait allergénique titre 100 IR/mL lorsque le test de la piqûre effectué à l'aide d'une lancette Stallerpoint® chez 30 sujets sensibilisés à l'allergène provoque une papule de 7 mm de diamètre (moyenne géométrique). La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément confirmée par une réponse positive au test de la piqûre au phosphate de codéine à 9 % ou au dichlorhydrate d'histamine à 10 mg/mL. **Cette unité ne peut être comparée à celle utilisée par les autres fabricants d'allergènes.**

Substance pharmaceutique

La substance active est un extrait allergénique de pollen de graminées (lyophilisat tamisé).

Nom propre : Extrait allergénique de pollen de graminées

Tous les pollens issus des 5 graminées entrant dans la composition du médicament appartiennent à la famille *Poaceae* et de la sous-famille *Pooideae*.

- Dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata* L.)
- Flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum* L.)
- Ivraie vivace (*Lolium perenne* L.)
- Pâturin des prés (*Poa pratensis* L.)
- Fléole des prés (*Phleum pratense* L.)

Formule moléculaire et masse moléculaire: Les allergènes de la famille *Poaceae* possèdent un poids moléculaire de 10 000 à 60 000 daltons.

Propriétés physicochimiques : La substance pharmaceutique est l'extrait allergénique de pollen de graminées (tamisé et lyophilisé). Le produit est à l'état solide et librement soluble dans l'eau.

Caractéristiques du produit

La substance active est obtenue par l'extraction du pollen de cinq graminées, qui est ensuite purifié, lyophilisé et tamisé avant d'être incorporé à la forme posologique finale. La caractérisation des composés allergéniques est entre autres établie par l'identification des allergènes pertinents à l'aide d'une technique recourant au sérum de patients allergiques.

ESSAIS CLINIQUES

Les données d'efficacité d'ORALAIR ont été obtenues d'après les études pivots d'efficacité et d'innocuité VO34.04 et VO53.06, menées auprès de patients adultes souffrant de rhinoconjonctivite provoquée par le pollen de graminées et d'après l'étude pivot VO52.06 réalisée auprès de patients pédiatriques.

Plan des essais cliniques pivots

Les patients adultes et pédiatriques qui ont participé aux études pivots souffraient d'une rhinoconjonctivite provoquée par le pollen de graminées depuis au moins deux ans (les deux dernières saisons polliniques). Ce diagnostic a été confirmé par un résultat positif au test de la piqûre, un résultat positif au dosage des IgE sériques spécifiques (RAST) (\geq classe 2) et un score RTSS (Score total de symptômes de rhinoconjonctivite) \geq 12.

La preuve de l'efficacité d'ORALAIR dans les essais cliniques pivots se fonde sur divers critères d'évaluation de l'efficacité, notamment le score RTSS et le score RMS (Score de médicaments de secours). Le score RTSS variait de 0 à 18 et était déterminé par la somme des 6 symptômes individuels (éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, prurit oculaire et larmolement) évalués par le sujet sur une échelle de description de 4 points (0 = absence de symptômes; 1 = symptômes légers; 2 = symptômes modérés; 3 = symptômes graves). Un score RMS a été attribué aux différents produits employés en traitement de secours, selon l'échelle suivante : 0 = aucune prise d'un médicament de secours; 1 = prise d'un antihistaminique (par voie orale et/ou en gouttes ophtalmiques); 2 = prise d'un corticostéroïde par voie nasale; 3 = prise d'un corticostéroïde par voie orale. Lorsqu'un même patient prenait deux types de médicaments de secours ou plus au cours d'une journée, la catégorie de médicaments de secours possédant le score le plus élevé était employée pour déterminer le score RMS.

Dans les études VO34.04 et VO53.06, les caractéristiques démographiques des sujets adultes étaient comparables et les caractéristiques de base (enregistrées au début de l'étude) étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge des patients variait de 18 à 51 ans. Dans ces deux études, les hommes étaient plus nombreux que les femmes et les proportions entre sexes étaient semblables entre les groupes de traitement. Dans les divers groupes de traitement de ces études, les proportions de patients atteints d'asthme variaient entre 10 et 14,2 % et la majorité des sujets présentaient une polysensibilisation (c'est-à-dire entre 54 et 60 %).

Dans l'étude VO52.06 menée auprès de la population pédiatrique, l'âge des patients variait de 5 à 17 ans, à l'exception d'un patient âgé de 4 ans. Dans cette étude, les garçons (65,5 %) étaient plus nombreux que les filles (34,5 %). Les autres caractéristiques démographiques de base (enregistrées au début de l'étude) étaient semblables d'un groupe de traitement à l'autre. Quarante-six sujets étaient atteints d'asthme et la majorité des patients (60 %) présentaient une polysensibilisation au pollen de graminées.

Dans chacune de ces études, le groupe d'analyses (en intention de traiter, ITT) a porté sur l'ensemble des sujets qui pouvaient être évalués, c'est-à-dire qui avaient reçu au moins une dose

du médicament à l'étude et qui avaient établi au moins un score RTSS en traitement au cours d'une saison pollinique (qu'elle que soit l'année dans l'étude VO53.06).

Étude VO53.06 (patients adultes)

L'étude VO53.06 était une étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée à double insu, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés sublinguaux auprès de patients souffrant de rhinoconjonctivite allergique saisonnière provoquée par le pollen de graminées au moins depuis les deux saisons polliniques précédant l'étude. Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement suivants : placebo ou ORALAIR à 300 IR administrés deux mois (2M) ou quatre mois (4M) avant le début de la saison pollinique puis pendant trois saisons polliniques consécutives.

Au total, 633 patients ont été répartis au hasard l'année 1, avec un total de 508 et 465 patients qui ont maintenu leur participation les années 2 et 3 respectivement.

L'analyse de l'efficacité au cours de l'année 3 a été effectuée avec un échantillon de 583 patients dont les données étaient évaluables (placebo, n = 206; ORALAIR à 300 IR (4M), n = 189 et ORALAIR à 300 IR (2M), n = 188). Les données des patients suivants (n = 50 ou 8 %) ont été jugées non évaluables et ont par conséquent été exclues de l'analyse de l'efficacité : placebo, n = 13 (6 %); ORALAIR à 300 IR (4M), n = 18 (9 %) et ORALAIR à 300 IR (2M), n = 19 (9 %).

Étude VO34.04 (patients adultes)

L'étude VO34.04 était une étude multicentrique avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée à double insu, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ORALAIR. L'étude a été réalisée auprès de 628 patients souffrant de rhinite et/ou de conjonctivite allergique saisonnière provoquée par le pollen de graminées, comme confirmés par les résultats des tests cutanés et/ou un titre positif d'IgE spécifiques du pollen de graminées.

Au total, 628 patients ont été répartis au hasard dans l'un des 4 groupes de traitement suivants : placebo (n = 156), ORALAIR à 100 IR par jour (n = 157), ORALAIR à 300 IR par jour (n = 155) et ORALAIR à 500 IR par jour (n = 160). Le traitement comprenait une phase d'augmentation posologique au cours de laquelle la dose de départ de 100 IR était augmentée progressivement sur une période de 5 jours par incréments de 100 IR afin d'atteindre de la dose ciblée dans chacun des groupes de traitement, jusqu'à concurrence de 500 IR.

Tous les patients ont pris une dose sublinguale une fois par jour pendant environ quatre mois avant le début de la saison pollinique, traitement qui s'est poursuivi jusqu'à la fin de la saison. L'analyse de l'efficacité a été réalisée à l'aide des données évaluables recueillies auprès de 569 patients (placebo, n = 148; ORALAIR à 100 IR, n = 142; ORALAIR à 300 IR, n = 136; et ORALAIR à 500 IR, n = 143). Les données des patients suivants (n = 59 ou 9 %) étaient non évaluables et ont par conséquent été exclues de l'analyse de l'efficacité : placebo, n = 8 (5 %); ORALAIR à 100 IR, n = 15 (10 %); ORALAIR à 300 IR, n = 19 (12 %) et ORALAIR à 500 IR, n = 17 (11 %).

Étude VO52.06 (patients pédiatriques)

L'étude VO52.06 était une étude multicentrique avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée à double insu, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ORALAIR auprès d'une population pédiatrique. L'étude a été réalisée auprès de 278 patients âgés de 5 à 17 ans qui souffraient de rhinite et/ou de conjonctivite allergique saisonnière provoquée par le pollen de graminées, comme confirmés par les résultats des tests cutanés et/ou un titre positif d'IgE spécifiques du pollen de graminées.

Au total, 278 patients ont été répartis au hasard dans l'un des 2 groupes de traitement suivants : placebo (n = 139) ou ORALAIR à 300 IR par jour (n = 139). Tous les patients ont pris une dose sublinguale une fois par jour pendant environ quatre mois avant le début de la saison pollinique, traitement qui s'est poursuivi jusqu'à la fin de la saison. Un schéma d'augmentation incrémentielle de la dose a été suivi au cours des trois premiers jours du traitement, au cours desquels la dose a été augmentée de 100 IR par jour à compter de la dose de départ de 100 IR jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne de 300 IR. L'analyse de l'efficacité a été réalisée à l'aide des données évaluables recueillies auprès de 266 patients (placebo, n = 135 et ORALAIR à 300 IR, n = 131). Les données des patients suivants (n = 12 ou 4 %) ont été jugées non évaluables et ont par conséquent été exclues de l'analyse de l'efficacité : placebo, n = 4 (3 %) et ORALAIR à 300 IR, n = 8 (6 %).

Résultats relatifs à l'efficacité

Les scores RTSS et RMS établis quotidiennement en cours de traitement tout au long de la saison pollinique, ont été analysés à l'aide d'un modèle linéaire et longitudinal d'effets mixtes.

Patients adultes âgés de 18 à 50 ans : traitement pendant une saison pollinique (étude VO34.04)

Score total de symptômes de rhinoconjonctivite (RTSS)

La différence dans le score RTSS était statistiquement significative ($p=0,0006$) entre le groupe placebo et le groupe recevant ORALAIR à 300 IR.

Tableau 3 : Étude VO34.04 – score RTSS quotidien – mesures répétées (en intention de traiter)

Traitement	n	Moyenne des MC	É.T.	Écart dans la moyenne des MC vs placebo		Valeur p	Écart dans la moyenne relative des MC (%)	
				Estimation ponctuelle	[IC à 95 %]		Estimation ponctuelle	[IC à 95 %]
500 IR	143	3,40	0,304	- 1,12	[- 1,79; - 0,45]	0,0011	- 24,8 %	[- 39,7 %; - 9,9 %]
300 IR	136	3,31	0,307	- 1,20	[- 1,88; - 0,52]	0,0006	- 26,7 %	[- 41,7 %; - 11,6 %]
100 IR	142	4,40	0,306	- 0,11	[- 0,79; 0,56]	0,7379	- 2,5 %	[- 17,4 %; 12,4 %]
Placebo	148	4,52	0,306					

Covariables employées dans le modèle mixte linéaire : présence d'asthme, données colligées des différents centres et statut de la sensibilisation.

Erreur du type I = 5 %. Un contrôle du taux d'erreur du type I à l'aide d'une méthode décroissante a été appliqué.

MC = moindres carrés; É.T. = écart type.

Score de médicaments de secours (RMS)

Un écart de - 29,5 % dans la moyenne relative des moindres carrés du score RMS a été observé entre le groupe ORALAIR à 300 IR et le groupe placebo.

Tableau 4 : Étude VO34.04 – score RMS quotidien – mesures répétées (en intention de traiter)

Traitement	n	Moyenne des MC	É.T.	Écart dans la moyenne des MC vs placebo	Écart dans la moyenne relative des MC (%)
500 IR	143	0,46	0,051	- 0,09	- 16,1 %
300 IR (4M)	136	0,39	0,052	- 0,16	- 29,5 %
100 IR	142	0,55	0,052	0,00	- 0,5 %
Placebo	148	0,55	0,052		

Covariables employées dans le modèle mixte linéaire : présence d'asthme, données colligées des différents centres et statut de la sensibilisation.

MC = moindres carrés; É.T. = écart type.

Patients adultes âgés de 18 à 50 ans : traitement pendant de multiples saisons polliniques (étude VO53.06)

Score total de symptômes de rhinoconjonctivite (RTSS)

L'analyse de l'efficacité a été effectuée à partir des données recueillies au cours de la dernière saison pollinique traitée pour chacun des patients (Année 1, année 2 ou année 3). Une différence statistiquement significative (p=0,0001) dans le score RTSS entre le groupe placebo et le groupe ORALAIR à 300 IR a été observée.

Tableau 5 : Étude VO53.06 – score RTSS quotidien – mesures répétées (en intention de traiter)

Traitement	n	Moyenne des MC	É.T.	Écart dans la moyenne des MC vs placebo		Valeur p	Écart dans la moyenne relative des MC (%)	
				Estimation ponctuelle	[IC à 95 %]		Estimation ponctuelle	[IC à 95 %]
300 IR (4 M)	189	3,08	0,293	- 1,25	[- 1,81;- 0,69]	< 0,0001	- 28,8 %	[- 41,8 %;- 15,9 %]
300 IR (2M)	188	3,28	0,300	- 1,05	[- 1,62;- 0,49]	0,0003	- 24,4 %	[- 37,3 %;- 11,4 %]
Placebo	206	4,33	0,287					

Covariables employées dans le modèle mixte linéaire : âge, présence d'asthme, données colligées des différents centres, statut de la sensibilisation et sexe.

Erreur du type I = 5 %. Un contrôle du taux d'erreur du type I à l'aide d'une méthode décroissante a été appliqué.

MC = moindres carrés; É.T. = écart type.

Score de médicaments de secours (RMS)

L'analyse de l'efficacité a été effectuée à partir des données recueillies au cours de la dernière saison pollinique traitée pour chacun des patients (Année 1, année 2 ou année 3). Elle a révélé un écart de - 28,4 % dans la moyenne relative des moindres carrés du score RMS a été observé entre le groupe ORALAIR à 300 IR (4M) et le groupe placebo.

Tableau 6 : Étude VO53.06 – score RMS quotidien – mesures répétées (en intention de traiter)

Traitement	n	Moyenne des MC	É.T.	Écart dans la moyenne des MC vs placebo	Écart dans la moyenne relative des MC (%)
300 IR (4M)	189	0,35	0,040	- 0,14	- 28,4 %
300 IR (2M)	188	0,33	0,041	- 0,15	- 31,6 %
Placebo	206	0,48	0,039		

Covariables employées dans le modèle mixte linéaire : âge, présence d'asthme, données colligées des différents centres, statut de la sensibilisation et sexe.

MC = moindres carrés; É.T. = écart type.

Patients pédiatriques âgés de 5 à 17 ans : traitement pendant une saison pollinique (étude VO52.06)

Score total de symptômes de rhinoconjonctivite (RTSS)

Une différence statistiquement significative (p=0,0002) dans le score RTSS entre le groupe

placebo et le groupe ORALAIR à 300 IR a été observée.

Tableau 7 : Étude VO52.06 – score RTSS quotidien – mesures répétées (en intention de traiter)

Traitement	n	Moyenne des MC	É.T.	Écart dans la moyenne des MC vs placebo		Valeur <i>p</i>	Écart dans la moyenne relative des MC (%)	
				Estimation ponctuelle	[IC à 95 %]		Estimation ponctuelle	[IC à 95 %]
300 IR (4M)	131	2,44	0,275	- 1,07	[- 1,61;- 0,52]	0,0002	- 30,4 %	[- 46,0 %;- 14,7 %]
Placebo	135	3,51	0,270					

Covariables employées dans le modèle mixte linéaire : âge, présence d’asthme, données colligées des différents centres, statut de la sensibilisation et sexe.

Erreur du type I = 5 %.

MC = moindres carrés; É.T. = écart type.

Score de médicaments de secours (RMS)

Un écart de - 24,7 % dans la moyenne relative des moindres carrés du score RMS a été observé chez les patients pédiatriques du groupe ORALAIR à 300 IR en comparaison du groupe placebo.

Tableau 8 : Étude VO52.06 – score RMS quotidien – mesures répétées (en intention de traiter)

Traitement	n	Moyenne des MC	É.T.	Écart dans la moyenne des MC vs placebo	Écart dans la moyenne relative des MC (%)
300 IR	131	0,51	0,029	- 0,17	- 24,7 %
Placebo	135	0,67	0,028		

Covariables employées dans le modèle mixte linéaire : âge, présence d’asthme, données colligées des différents centres, statut de la sensibilisation et sexe.

MC = moindres carrés; É.T. = écart type.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l’animal

Aucune étude n’a été menée chez l’animal en vue de démontrer les effets pharmacologiques et pharmacodynamiques de l’extrait allergénique contenu dans ORALAIR. À ce jour, aucun modèle animal ne permet d’imiter parfaitement la rhinite allergique, puisque le score des symptômes employé dans les essais cliniques ne s’applique pas à l’animal et qu’il n’existe aucun biomarqueur véritablement pertinent chez l’humain.

Aucune étude d'innocuité pharmacologique spécifique n'a été menée puisqu'une distribution faible ou nulle de l'extrait allergénique de pollen de graminées dans les tissus est escomptée et que l'extrait est employé par voie sublinguale depuis de nombreuses années dans la pratique médicale sans que son innocuité soulève des inquiétudes suffisamment graves pour justifier une étude chez l'animal.

Pharmacologie chez l'humain

Une étude contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire a été menée en chambre d'exposition aux allergènes afin d'évaluer les effets et l'évolution de l'immunothérapie par voie sublinguale chez des adultes souffrant de rhinoconjonctivite provoquée par le pollen de graminées depuis au moins les deux dernières années.

Au total, 89 patients externes adultes (âgés de 18 à 50 ans) ont été répartis au hasard pour prendre une fois par jour un comprimé de 300 IR à base d'allergènes ou de placebo pendant une phase de traitement de 4 mois. Les provocations par allergènes ont été effectuées au moment du recrutement ainsi qu'après une semaine, un, deux et quatre mois de traitement. La provocation allergénique au pollen de graminées s'est déroulée dans une chambre d'exposition aux allergènes sur une période de deux heures au moment de l'examen d'admission lors du recrutement et sur une période de quatre heures lors des évaluations subséquentes.

L'analyse de pharmacodynamie principale de l'étude VO56.07A consistait à comparer le score ARTSS (Score moyen total de symptômes de rhinoconjonctivite) (0-4 heures) obtenu à l'épreuve de provocation allergénique de quatre heures effectuée au terme de l'étude entre les sujets ayant reçu le traitement actif et ceux ayant reçu un placebo. Le score ARTSS (0-4 heures) a été calculé sous forme de moyenne des scores RTSS obtenus à chacune des évaluations ponctuelles (16 évaluations ponctuelles, à compter de 15 minutes jusqu'à 4 heures après la prise du comprimé) effectuées au cours de l'exposition aux allergènes dans la chambre conçue à cet effet, à la fin de l'étude.

Les résultats ont révélé qu'à la fin de l'étude, le score ARTSS (0-4 heures) était statistiquement inférieur, dans le groupe ORALAIR, à celui enregistré dans le groupe placebo, avec une amélioration relative moyenne de 29,3 % et médiane de 33,3 %. À la fin de l'étude, dans le groupe ORALAIR, le score ARTSS (0-4 heures) moyen corrigé était inférieur à celui du groupe placebo. Cet écart était statistiquement significatif ($p = 0,0003$). Des résultats similaires ont été observés à chacune des visites.

TOXICOLOGIE

Les données non cliniques sur le médicament n'ont révélé aucun danger particulier pour l'humain. Ces données sont issues d'études de toxicologie à des doses répétées, de génotoxicité, de tolérance locale et de développement embryofœtal et juvénile.

Toxicité de doses répétées

Une étude de toxicité suite à l'administration de doses répétées a été menée auprès de rats Sprague-Dawley traités tous les jours avec une dose orale d'extrait allergénique de pollen de graminées pendant 26 semaines à des doses de 0, de 155, de 525 et de 910 IR/kg par jour. Aucun décès ni aucune euthanasie prématurée attribuables au produit n'ont été enregistrés au cours de l'étude. Aucun signe clinique en lien avec l'extrait allergénique n'a été observé. Aucun effet du traitement sur le poids corporel et la ration alimentaire consommée n'a été noté. Aucun signe ophtalmologique pertinent n'a été observé dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Aucun écart dans les paramètres de l'analyse sanguine, de la chimie du sang ou de l'analyse d'urine n'a été noté entre les groupes traités et le groupe témoin. Après l'euthanasie, aucune des découvertes à l'autopsie n'a été jugée liée au produit, et l'examen histopathologique n'a révélé aucune anomalie en lien avec le traitement. Par conséquent, dans cette étude, la dose sans effet observé (DSEO) a été établie à 910 IR/kg par jour.

Une étude de tolérance suite à l'administration de doses répétées de l'extrait allergénique de pollen de graminées pendant 13 semaines a également été menée auprès de hamsters mâles et femelles. Les hamsters ont reçu tous les jours dans l'abajoue un comprimé d'extrait allergénique de pollen de graminées à des doses de 0, de 100, de 300 et de 500 IR par animal. Ce traitement n'a eu aucun effet sur le poids corporel et l'état clinique de ces animaux. Aucune variation des paramètres de l'analyse sanguine, de la chimie du sang ou de l'analyse d'urine attribuable à l'extrait allergénique n'a été observée.

Les deux études susmentionnées ont été réalisées avec des doses élevées en comparaison de la dose clinique recommandée (300 IR, ce qui correspond à 5 IR/kg pour un adulte pesant 60 kg).

Tolérance locale

Dans une étude de 14 jours, des hamsters syriens ont reçu tous les jours dans l'abajoue un comprimé d'extrait allergénique de pollen de graminées à des doses de 0, de 100, de 300 ou de 500 IR par animal. Aucun signe macroscopique d'irritation locale dans l'abajoue n'a été décelé au terme de la période de traitement.

Dans l'étude de toxicité pivot mentionnée précédemment suite à l'administration de doses répétées pendant 13 semaines, aucun signe histopathologique lié à l'administration de l'extrait allergénique, notamment dans l'abajoue, n'a été décelé chez les hamsters témoins et les hamsters ayant reçu des doses élevées. L'extrait avait été administré à des doses allant jusqu'à 500 IR dans l'abajoue de hamsters mâles et femelles.

Toxicité sur la reproduction

Fertilité et premiers stades du développement embryonnaire

Aucune étude de fertilité spécifique n'a été réalisée avec l'extrait allergénique de pollen de graminées. Néanmoins, les études menées auprès des rats pendant 26 semaines et auprès des hamsters pendant 13 semaines ont permis d'évaluer les effets potentiels du produit sur la fertilité.

La durée des études de toxicologie, soit 13 et 26 semaines, correspond à plus d'une et à trois séquences complètes de la spermatogenèse chez l'homme (63 jours par séquence), respectivement. L'examen histopathologique des animaux au terme des études suite à l'administration de doses répétées n'a révélé aucun effet digne de mention sur les organes reproducteurs. Par conséquent, il n'y a pas lieu de s'inquiéter d'effets potentiels de l'extrait allergénique sur la fertilité.

Développement embryofœtal

Des études de toxicité sur le développement embryofœtal ont été menées auprès de rates et de lapines qui ont reçu l'extrait allergénique de pollen de graminées par voie orale (gavage).

Des rates Sprague-Dawley fécondées ont reçu l'extrait lyophilisé des allergènes contenus dans le pollen de graminées tous les jours du sixième au dix-septième jour de leur gestation à des doses de 0, de < 10, de 185 et de 795 IR/kg par jour. Aucune mort imprévue ni aucun signe clinique attribuables au produit n'ont été observés pendant l'étude. L'extrait allergénique n'a produit aucun effet sur le poids corporel des mères ou la ration alimentaire qu'elles ont consommée. Les nombres moyens de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus enregistrés dans les groupes de traitement étaient comparables à ceux notés chez les animaux témoins, quelle que soit la dose. Le traitement n'a exercé aucun effet sur le poids corporel ou le sexe des fœtus. De plus, le traitement n'a exercé aucun effet sur l'incidence des malformations ou variations externes, des tissus mous ou du squelette liées au produit. D'après ces résultats, dans cette étude, la dose sans effet observé (DSEO) chez les mères et les fœtus rats a été fixée à 1000 IR/kg par jour.

Des lapines albinos de Nouvelle-Zélande fécondées ont reçu l'extrait allergénique de pollen de graminées tous les jours du sixième au dix-huitième jour de leur gestation à des doses de 0, de 66, de 210 et de 885 IR/kg par jour. Aucune mort imprévue n'est survenue pendant l'étude, et aucun signe clinique néfaste n'a été décelé chez les mères. L'extrait allergénique n'a produit aucun effet sur le poids corporel des mères ou la ration alimentaire qu'elles ont consommée. Aucun signe macroscopique attribuable au produit n'a été décelé. Les nombres de sites d'implantation et de fœtus n'ont pas été influencés par le traitement, de même que le poids corporel des fœtus et la proportion des sexes. Des malformations fœtales (gastroschisis, omphalocèle et absence de gonades) ont été observées à très faible incidence (un fœtus). Par conséquent, le lien de causalité avec le traitement a été jugé improbable. Dans le groupe recevant la dose élevée, on a observé une légère augmentation du nombre de fœtus présentant une ossification incomplète de la première à la quatrième sternèbre et une cinquième sternèbre non ossifiée. Cette observation n'a pas été jugée cliniquement significative. D'après ces résultats, dans cette étude, la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les mères et les fœtus a été fixée à 1000 IR/kg par jour.

Animaux juvéniles

Des rats juvéniles mâles et femelles ont reçu l'extrait allergénique de pollen de graminées tous les jours pendant 10 semaines à des doses de 0, de 326, de 636 et de 1356 IR/kg par jour. Aucun

décès ni signe clinique en lien avec le traitement n'a été observé et le traitement n'a produit aucun effet sur le poids corporel ou la ration alimentaire consommée. Les tests de développement effectués avant et après le sevrage (croissance du tibia, développement physique, activité motrice, apprentissage et mémoire [épreuve du labyrinthe aquatique en T] et développement reproducteur) n'ont révélé aucun effet de l'extrait allergénique. Aucune variation néfaste n'a été observée dans les résultats des épreuves de laboratoire. Aucune différence n'a été observée entre les animaux des groupes de traitement et du groupe témoin pour ce qui est de l'accouplement, de la fertilité et des paramètres d'hystérectomie, quelle que soit la dose reçue. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a donc été fixée à 1500 IR/kg par jour.

Les doses employées dans cette étude sont élevées en comparaison de la dose clinique recommandée (300 IR, ce qui correspond à 15 IR/kg pour un enfant pesant 20 kg).

Développement prénatal et postnatal

Aucune étude de développement pré- et postnatal n'a été réalisée ni jugée nécessaire suite aux résultats des études sur l'administration de doses répétées, le développement embryofœtal et les animaux juvéniles. En effet, ces études n'ont révélé aucun effet toxique à des doses allant jusqu'à 910, 795, 885 et 1356 IR/kg par jour et administrées à des rats adultes, à des rates gravides, à des lapines gravides et à des rats juvéniles, respectivement.

Génotoxicité et cancérogénicité

Études de génotoxicité *in vitro*

Un test mammifère *in vitro* a été réalisé avec l'extrait allergénique des cinq pollens de graminées. Ce test n'a révélé aucun effet mutagène de l'extrait à la concentration limite de 5000 µg/mL, ce qui correspond à une dose de 3653 IR/mL.

Des tests bactériologiques ont été réalisés avec les cinq extraits de pollen de graminées sur cinq souches de *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537). Dans tous ces essais, les tests bactériologiques n'ont révélé aucun effet mutagène des cinq extraits de pollen de graminées à la concentration limite de 5000 µg/boîte, ce qui correspond à une dose d'au moins 3406 IR/boîte.

Études de génotoxicité *in vivo*

Un test du micronoyau a été effectué chez des rats à des doses de 500, de 1000 et de 2000 mg/kg par jour de l'extrait allergénique lyophilisé contenant les 5 pollens de graminées (ce qui correspond à des doses de 116 300, de 232 600 et de 465 200 IR/kg, respectivement). Ce test n'a révélé aucune activité clastogène ou aneugène de l'extrait.

De plus, un essai *in vivo* de synthèse non programmée d'ADN a été réalisé sur des hépatocytes de rats après l'administration de l'extrait allergénique lyophilisé contenant les 5 pollens de graminées à des doses de 1000 et de 2000 mg/kg (ce qui correspond à des doses de 232 600 et de

465 200 IR/kg, respectivement). Aucune augmentation des lésions primaires de l'ADN n'a été observée.

Études de cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'extrait allergénique de pollen de graminées.

RÉFÉRENCES

Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* mai 2006;117(5):1021-35.

Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, André C, de Beaumont O, Melac M. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1338-45.

European Medicinal Agency (EMA). Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/2006, juin 2009.

Halken S, Agertoft L, Seidenberg J, Bauer CP, Payot F, Martin-Muñoz MF, Bartkowiak-Emeryk M, Vereda A, Jean-Alphonse S, Melac M, Le Gall M, Wahn U. Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* septembre 2010;21(6):970-6.

Horak F, Jaeger S, Worm M, Melac M, Didier A. Implementation of pre-seasonal sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet during optimal dosage assessment. *Clin Exp Allergy* 2009;39(3):394-400.

Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P, Devillier P, Montagut A, Mélac M, Galvain S, Jean-Alphonse S, Van Overtvelt L, Moingeon P, Le Gall M. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):471-477.

Malling HJ, Montagut A, Melac M, Patriarca G, Panzner P, Seberova E, Didier A. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2009;39(3):387-93.

Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, Le Gall M. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(1):160-166.

Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003(2).

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

PrORALAIR

Extrait allergénique de pollen de graminées sous forme de comprimé sublingual

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ORALAIR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ORALAIR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez ce dépliant. Vous aurez peut-être besoin de le relire.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ORALAIR est employé pour le traitement des patients ayant des antécédents d'allergie à un pollen de graminée spécifique. L'allergie au pollen de graminées se caractérise par une rhinite (éternuements, démangeaisons nasales ou écoulement nasal et congestion nasale), avec ou sans conjonctivite (démangeaisons oculaires ou larmoiement).

Avant que vous entrepreniez le traitement, un médecin spécialement formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques confirmera votre allergie en effectuant les tests cutanés et/ou les analyses sanguines qui s'imposent.

Aucune étude n'a été menée avec ORALAIR auprès d'enfants âgés de moins de 5 ans ni d'adultes âgés de plus de 50 ans.

Les effets de ce médicament :

ORALAIR atténue les symptômes occasionnés par une exposition aux allergènes contenus dans certaines graminées. Il contient un extrait allergénique qui contribue à vous rendre moins sensible au pollen des graminées auxquelles vous êtes allergique.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ORALAIR si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'un de ses ingrédients (voir la section « **Les ingrédients non médicinaux sont :** »);
- vous prenez des bêtabloquants ou des inhibiteurs de l'ECA (médicaments prescrits pour le traitement d'affections cardiaques et de maladies cardiovasculaires, par exemple l'hypertension artérielle);
- vous souffrez d'asthme grave et/ou instable;

- votre système immunitaire est très affaibli ou vous souffrez d'une maladie qui s'attaque à votre système immunitaire;
- vous souffrez d'une affection maligne (par exemple, un cancer);
- vous présentez une inflammation de quelque sorte dans la bouche.

L'ingrédient médicinal est :

Extrait allergénique de pollen des graminées suivantes : dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata* L.), flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum* L.), ivraie vivace (*Lolium perenne* L.), pâturin des prés (*Poa pratensis* L.) et fléole des prés (*Phleum pratense* L.)

Les ingrédients non médicinaux sont :

Silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol et cellulose microcristalline

Les formes posologiques sont :

Les comprimés sublinguaux d'ORALAIR sont offerts en deux teneurs, contenant respectivement 100 IR et 300 IR d'extraits allergéniques de pollen de graminées. L'unité IR (indice de réactivité) exprime la puissance (ou la teneur) des comprimés.

ORALAIR (100 IR et 300 IR) est offert en plaquettes alvéolées, chacune des alvéoles renfermant un seul comprimé. Les comprimés de 100 IR sont de couleur blanc-beige et portent l'inscription « 100 » gravée sur les deux faces. Les comprimés de 300 IR sont de couleur blanc-beige et portent l'inscription « 300 » gravée sur les deux faces.

ORALAIR est offert en plaquettes de 3 comprimés sublinguaux de 100 IR, en plaquettes de 3 comprimés sublinguaux de 300 IR (boîtes de 6 comprimés) et en plaquettes de 30 comprimés sublinguaux de 300 IR (boîtes de 30 ou 90 comprimés).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La prescription d'ORALAIR est réservée aux médecins spécialement formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Les médecins qui prescrivent ce médicament à des enfants doivent également posséder l'expérience nécessaire.
- Le premier comprimé d'ORALAIR doit être pris dans le bureau de votre médecin; ce dernier vous demandera de rester sur place pendant 30 minutes afin de surveiller l'apparition possible d'effets secondaires reliés au traitement et d'en discuter avec vous, le cas échéant.
- L'administration d'ORALAIR à un enfant doit être effectuée sous la supervision d'un adulte, qui doit surveiller l'enfant pendant au moins 30 minutes après la prise de chacune des doses.
- Puisque ORALAIR contient des extraits de pollen de graminées, vous devriez donc vous attendre à ressentir certaines réactions allergiques locales légères à modérées (par exemple, une enflure de la bouche ou une gêne dans la bouche) au cours de votre traitement. Votre médecin vous expliquera les types de réaction que vous pourriez présenter et la conduite à tenir, le cas échéant.
- Si vous présentez des réactions allergiques plus graves, notamment si vous sentez que votre gorge est enflée, si vous avez de la difficulté à avaler ou à respirer, et si votre voix change, communiquez sur-le-champ avec votre médecin. Le traitement doit être interrompu immédiatement et jusqu'à indication contraire de votre médecin.

AVANT d'utiliser ORALAIR, discutez avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous présentez une intolérance à certains sucres ou une allergie grave au lait, puisque ORALAIR contient du lactose;
- vous devez subir une chirurgie dans la bouche ou une extraction dentaire. Vous devez interrompre votre traitement par ORALAIR pendant sept jours pour permettre à votre cavité buccale de guérir. Après quoi, reprenez le traitement à la même dose que lorsque vous l'avez interrompu. Si vous avez interrompu votre traitement pendant plus de sept jours, demandez à votre médecin de quelle manière vous devez le reprendre;
- vous avez des antécédents d'œsophagite à éosinophiles qui peut se traduire par les symptômes suivants : une douleur sévère ou persistante au niveau de la partie supérieure de l'abdomen, des difficultés à avaler ou une douleur à la poitrine.
- **vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.** Pour le moment, aucune étude n'a été menée sur la prise d'ORALAIR pendant la grossesse. Par conséquent, vous ne devez pas entreprendre d'immunothérapie si vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte en cours de traitement, demandez à votre médecin s'il est indiqué de le poursuivre;

- **vous allaitez.** Aucune étude n'a été menée sur la prise d'ORALAIR pendant l'allaitement. Bien qu'on n'anticipe aucun effet du traitement sur les nourrissons allaités, vous ne devez pas commencer d'immunothérapie si vous allaitez. Si vous souhaitez allaiter alors que vous suivez déjà le traitement, demandez à votre médecin s'il est indiqué de le faire.

ORALAIR n'a aucun effet connu sur la capacité de conduire un véhicule ou de manœuvrer de la machinerie lourde.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux délivrés sur ordonnance et ceux en vente libre ainsi que les vitamines et les suppléments à base de plantes. Votre médecin vous indiquera si vous pouvez prendre d'autres médicaments sans danger pendant votre traitement par ORALAIR.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours ORALAIR exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Vous devez vous renseigner auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Vous devez prendre le premier comprimé sous supervision médicale, au bureau de votre médecin. Votre médecin vous demandera de rester sur place pendant 30 minutes pour surveiller l'apparition possible d'effets secondaires reliés au traitement et en discuter avec vous, le cas échéant.

Il est recommandé de prendre ORALAIR le matin, en vous assurant que votre bouche est vide.

L'administration d'ORALAIR à un enfant doit se faire sous la supervision d'un adulte, qui doit surveiller l'enfant pendant au moins 30 minutes après la prise de chacune des doses.

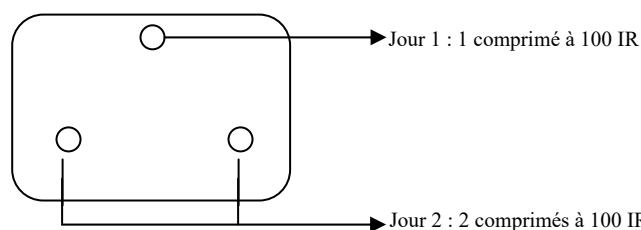
Dose habituelle :

Adultes et enfants âgés de plus de 5 ans

Le traitement se déroule comme suit :

- la dose est augmentée au cours des trois premiers jours du traitement, passant de 100 IR à 300 IR;
- le traitement se poursuit par une dose d'ORALAIR à 300 IR par jour.

Lorsque vous commencez le traitement par ORALAIR, utilisez la petite plaquette alvéolée qui contient trois comprimés à 100 IR pour les deux premiers jours du traitement.



À compter du troisième jour du traitement (Jour 3) et jusqu'à la fin du traitement, prenez un comprimé à 300 IR une fois par jour.

Mode d'administration

Gardez le comprimé (ou les deux comprimés le deuxième jour du traitement) sous la langue jusqu'à dissolution complète. Avalez ce qui reste du comprimé après une minute environ.

Durée du traitement

Commencez votre traitement par ORALAIR le jour choisi par votre médecin. Le traitement commence environ quatre mois avant la période prévue d'apparition du pollen et se poursuit jusqu'à la fin de la saison d'allergie au pollen.

Information générale sur l'emploi sûr et efficace d'ORALAIR

Ce médicament a été prescrit à votre seule intention. Ne le partagez pas avec qui que ce soit. Le médicament pourrait causer du tort à une autre personne, même si les symptômes de cette dernière sont les mêmes que les vôtres.

Il est recommandé de vous laver les mains après avoir pris ORALAIR pour éviter une propagation accidentelle.

Au besoin, votre médecin pourrait vous prescrire en même temps qu'ORALAIR des médicaments pour traiter les possibles réactions allergiques.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous prenez plus de doses d'ORALAIR que vous le devriez, vous pourriez présenter des symptômes allergiques, y compris des symptômes locaux dans la bouche et la gorge. En cas de symptômes graves, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'ORALAIR, prenez la dose suivante au moment prévu. Ne prenez pas une double dose pour rattraper celle que vous avez oubliée.

Si vous cessez de prendre ORALAIR

Si vous cessez de prendre ORALAIR, il est possible que votre traitement ne fasse pas effet.

Si vous interrompez le traitement par ORALAIR pendant moins d'une semaine au cours de la phase d'entretien du traitement, vous pouvez le reprendre là où vous l'avez laissé. Si vous interrompez votre traitement pendant plus de sept jours, demandez à votre médecin de quelle manière vous devriez le reprendre.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, ORALAIR peut entraîner des effets indésirables chez certaines personnes.

Au cours de votre traitement par ORALAIR, vous serez exposé à des substances qui peuvent causer des réactions allergiques locales et/ou des réactions allergiques pouvant toucher votre corps tout entier. Vous devriez donc vous attendre à ressentir certaines réactions allergiques locales d'intensité légère à modérée (comme une enflure buccale ou une sensation de gêne dans la bouche) pendant votre traitement. Environ la moitié, ou 50 %, de ces réactions se produisent au cours des 3 premiers jours du traitement. Ces réactions sont passagères et s'atténuent d'elles-mêmes.

Effets secondaires significatifs ou symptômes à surveiller, et conduite à tenir le cas échéant :

Il arrive peu fréquemment que des réactions allergiques plus graves se manifestent, notamment une sensation de gonflement dans la gorge, une difficulté à avaler ou à respirer, et une altération de la voix.

Le cas échéant, communiquez sur-le-champ avec votre médecin. Vous devez interrompre votre traitement immédiatement et jusqu'à indication contraire de votre médecin.

Si, pendant le traitement, vous avez une douleur sévère ou persistante au niveau de la partie supérieure de l'abdomen, des difficultés à avaler ou une douleur à la poitrine, contactez immédiatement votre médecin qui devra reconsidérer votre traitement.

Autres effets secondaires possibles

Les effets secondaires suivants ont été signalés par des adultes qui ont été traités par ORALAIR au cours d'une étude clinique.

Très fréquents (signalés par au moins 1 patient sur 10) :
Démangeaisons dans la bouche et/ou les yeux et/ou les oreilles, irritation de la gorge, écoulement nasal, congestion nasale, éternuements, toux.

Fréquents (signalés par au moins 1 patient sur 100, mais par moins de 1 patient sur 10) :
Maux de tête, sensation générale de picotements ou

d'engourdissement, larmoiement, enflure et/ou irritation de l'intérieur du nez, essoufflement, enflure de la bouche et/ou de la gorge et/ou des lèvres, sécheresse de la gorge, inflammation de la langue et/ou de la bouche et/ou sensation de brûlure sur la langue et/ou dans la bouche, gonflement de la langue, boursoufflures dans la bouche, picotement, engourdissement et/ou douleur dans la bouche, sécheresse de la bouche, enflure du visage, démangeaisons, urticaire, fatigue, sensation de corps étranger dans la bouche, douleur abdominale, sensation de malaise général, indigestion, diarrhée, gonflement de la gorge et/ou sensation de constriction de la gorge, douleur à la gorge et au larynx, douleur à l'œsophage, difficulté à avaler, acidité gastrique, gêne thoracique, anxiété, douleur dans la bouche et/ou aux dents, altération de la voix, vomissements, nausées.

présentent un effet secondaire qui n'apparaît pas dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Peu fréquents (signalés par au moins 1 patient sur 1000, mais par moins de 1 patient sur 100) :

Altération du goût, démangeaisons et/ou gonflement des paupières, étourdissements, irritation du larynx, sécheresse nasale, diarrhée, inflammation de la bouche, surproduction de salive, éructation, boursoufflure de la langue, troubles de la langue, boursoufflures sur les lèvres, enflure locale, enflure des chevilles, des pieds ou des doigts, réaction allergique, fatigue, soif, bruits dans l'oreille, sécheresse oculaire.

Les effets secondaires suivants ont été signalés par des enfants et des adolescents qui ont été traités par ORALAIR au cours d'une étude clinique.

Très fréquents (signalés par au moins 1 patient sur 10) :

Démangeaisons dans la bouche, amas de fluide dans les tissus de la bouche, toux.

Fréquents (signalés par au moins 1 patient sur 100, mais par moins de 1 patient sur 10) :

Démangeaisons des yeux, démangeaisons dans les oreilles, irritation de la gorge, congestion nasale, asthme, éternuements, sensation de gêne dans le nez, essoufflement, irritation du larynx, constriction de la gorge, gonflement des lèvres, gonflement de la langue, formation de boursoufflures dans la bouche, inflammation de la bouche, vomissements, sécheresse des lèvres et/ou gerçures aux lèvres, inflammation de la langue et/ou des lèvres, sensation de gêne dans la bouche, inflammation allergique de la peau, démangeaisons, gêne thoracique, maux de tête, écoulement nasal, altération de la voix, douleur abdominale, déglutition douloureuse, inflammation du nez, de la gorge et/ou des amygdales, bronchite, grippe, essoufflement, érythème cutané, larmoiement, douleur abdominale, diarrhée, nausées, étourdissements, saignements de nez.

Peu fréquents (signalés par au moins 1 patient sur 1000, mais par moins de 1 patient sur 100) :

Sensation d'avoir les oreilles bouchées, sensation de gêne dans l'oreille, enflure du larynx et de la gorge, sensation de malaise général, indigestion, difficulté à avaler, sensibilité réduite dans la bouche, douleur dans la bouche, enflure de la langue et/ou de la bouche, inflammation de la peau, douleurs de croissance, faiblesse, douleur thoracique, réaction allergique.

Si l'un ou l'autre de ces effets secondaires s'aggrave, ou si vous

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez immédiatement à votre médecin
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Réactions allergiques plus graves avec sensation de gonflement de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, ou encore altération de la voix			√
Fréquents	Enflure et/ou irritation de l'intérieur du nez, enflure de la bouche et/ou de la gorge, congestion et/ou écoulement nasal(e), gonflement du visage, démangeaisons	√		
	Essoufflement			√
	Sécheresse de la gorge, éternuements, inflammation de la langue et/ou sensation de brûlure sur la langue, gonflement de la langue, boursoufflures dans la bouche, picotements dans la bouche	√		
Rares	Réactions allergiques graves et asthme	Obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ORALAIR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Dernière révision : Septembre 2016

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez le médicament à la température ambiante (de 15 à 30°C). Laissez-le dans son emballage d'origine pour le tenir à l'abri de l'humidité. Les comprimés devraient être conservés dans leur plaquette scellée jusqu'à ce qu'ils soient prêts à être utilisés.

**DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes.

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez de plus amples renseignements :

- Parlez-en à votre professionnel de santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de santé et comprenant l'information médicale patients en visitant le site Web de Santé Canada (<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>).

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Stallergenes Canada Inc. à ca.medicalinformation@stallergenes.com

Ce dépliant a été préparé par Stallergenes Canada Inc.