

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **GRASSTEK®**

Extrait d'allergène standardisé, fléole des prés (*Phleum pratense*)

comprimé sublingual, 2 800 UAB

comprimé d'immunothérapie contre l'allergie

**ALK-Abelló A/S**  
Bøge Allé 6-8  
2970-DK Hørsholm  
<http://www.alk.net>

Date de préparation :  
le 12 décembre 2013

Date de révision :  
le 17 mai 2017

Numéro de la demande :204304

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	17
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ÉTUDES CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
TOXICOLOGIE .....	27
RÉFÉRENCES .....	28
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>29</b>

## GRASTEK®

Extrait d'allergène standardisé, fléole des prés (*Phleum pratense*)  
comprimé sublingual, 2 800 UAB

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale Sublinguale	Comprimé sublingual/ 2 800 UAB*	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

\* Unités d'allergène bioéquivalentes

#### DESCRIPTION

GRASTEK® (extrait d'allergène standardisé, comprimé sublingual de fléole des prés [*Phleum pratense*]) est un comprimé d'immunothérapie contre l'allergie utilisé pour le traitement des signes et des symptômes de l'allergie aux graminées. Il est offert sous forme de comprimé à désintégration orale conçu pour se dissoudre rapidement sous la langue. L'ingrédient actif est un extrait naturel de pollen d'une graminée, la fléole des prés, purifié et standardisé. La teneur de chaque comprimé sublingual est de 2 800 UAB.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

GRASTEK® (extrait d'allergène standardisé, comprimé sublingual de fléole des prés [*Phleum pratense*]) est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la rhinite allergique (RA) saisonnière modérée ou grave causée par le pollen de la fléole des prés et des graminées apparentées (avec ou sans conjonctivite) chez les adultes et les enfants de 5 ans et plus dont le diagnostic de RA a été confirmé par des symptômes cliniquement pertinents depuis au moins deux saisons polliniques, qui ont présenté des résultats positifs à un test cutané par piqûre ou au dosage des IgE spécifiques au *Phleum pratense*, ou les deux, et qui n'ont pas toléré la pharmacothérapie classique ou qui n'y ont pas répondu adéquatement.

Le traitement au moyen de GRASTEK® doit être prescrit et initié uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies respiratoires allergiques et formé de façon appropriée à cet égard. Dans le cas d'enfants, le médecin doit également avoir l'expérience et la formation correspondantes, appropriées pour cette population.

**Enfants (< 5 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de GRASTEK® chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données sont limitées concernant l'utilisation de GRASTEK® chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Personnes âgées**).

## CONTRE-INDICATIONS

GRASTEK® est contre-indiqué chez les patients qui :

- sont hypersensibles à l'un des excipients de la préparation ou à un des composants du contenant. Voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète;
- ont déjà souffert d'une réaction allergique générale sévère à une immunothérapie contre la fléole des prés ou des graminées apparentées;
- souffrent d'asthme chronique instable et grave ou d'asthme saisonnier instable et grave (VEMS < 70 % de la valeur prédite après un traitement pharmacologique adéquat chez les adultes; < 80 % chez les enfants);
- sont traités au moyen d'un bêta-bloquant, car ils pourraient ne pas répondre aux bêta-agonistes pouvant s'avérer nécessaires au traitement d'une réaction générale;
- sont atteints d'une maladie inflammatoire évolutive touchant la cavité buccale, notamment le lichen plan buccal avec ulcères, une candidose buccale grave et l'extraction d'une dent (voir également la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Patients présentant des troubles buccaux**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement au moyen de GRASTEK<sup>®</sup> doit être prescrit et initié uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies respiratoires allergiques et formé de façon appropriée à cet égard. Dans le cas d'un traitement chez les enfants, le médecin doit également avoir l'expérience et la formation correspondantes, appropriées pour cette population.
- Des réactions allergiques générales, y compris un choc anaphylactique mettant en danger la vie du patient, une constriction laryngo-pharyngienne sévère et des réactions allergiques locales sévères, ont été observées chez des patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup>, et peuvent exiger l'administration d'urgence d'épinéphrine, d'antihistaminiques, de bronchodilatateurs ou de corticostéroïdes à action générale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Système immunitaire**).
- Le premier comprimé de GRASTEK<sup>®</sup> doit être administré au cabinet du médecin, sous supervision médicale, et le patient doit demeurer sous surveillance pendant au moins 30 minutes.
- Des précautions supplémentaires doivent être prises pour le traitement des enfants : GRASTEK<sup>®</sup> doit toujours être administré sous la supervision directe d'un adulte, et l'enfant doit demeurer sous surveillance pendant au moins 30 minutes.

### **Généralités**

On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de la vaccination chez les patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup>. Les vaccins peuvent être administrés sans interrompre le traitement avec GRASTEK<sup>®</sup> après une évaluation médicale de l'état général du patient.

Les patients qui ont déjà reçu de l'épinéphrine pour le traitement d'une réaction allergique générale sévère, y compris un choc anaphylactique, n'ont pas été évalués dans le cadre des études cliniques menées avec GRASTEK<sup>®</sup>. Les effets de l'épinéphrine peuvent être potentialisés chez les patients traités avec un antidépresseur tricyclique et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), ce qui peut engendrer des conséquences potentiellement fatales; on doit en tenir compte avant d'amorcer une immunothérapie spécifique.

Il ne faut pas amorcer de traitement avec GRASTEK<sup>®</sup> chez les femmes enceintes.

GRASTEK<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant déjà présenté des réactions générales sévères à toute immunothérapie sous-cutanée aux graminées ou des réactions locales ou générales sévères à toute immunothérapie aux graminées administrée par voie orale.

Comme avec toute autre immunothérapie, les patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup> peuvent présenter une enflure locale d'intensité sévère ou pouvant croître avec le temps. Étant donné le risque d'atteinte des voies respiratoires supérieures, le traitement avec GRASTEK<sup>®</sup> doit être interrompu.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée chez les animaux avec *Phleum pratense*. Les épreuves de mutagenèse *in vitro* n'ont montré aucun signe de risque génotoxique associé à *Phleum pratense*.

Les études sur la reproduction effectuées chez des souris n'ont montré aucun signe d'altération de la fertilité ni aucun effet nuisible sur le fœtus associés à *Phleum pratense* (voir **PARTIE II : TOXICOLOGIE**).

### **Appareil gastro-intestinal**

#### ***Œsophagite à éosinophiles***

Une œsophagite à éosinophiles a été rapportée en association avec les comprimés d'immunothérapie sublinguale. Il faut interrompre le traitement avec GRASTEK<sup>®</sup> et envisager un diagnostic d'œsophagite à éosinophiles chez les patients qui présentent des symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants, y compris une dysphagie ou une douleur thoracique.

### **Système immunitaire**

#### ***Réactions allergiques sévères***

GRASTEK<sup>®</sup> peut causer des réactions allergiques générales, y compris une anaphylaxie pouvant mettre en danger la vie du patient. De plus, GRASTEK<sup>®</sup> peut causer des réactions locales sévères, y compris une enflure laryngo-pharyngienne pouvant entraver la respiration et mettre en danger la vie du patient. Les signes et les symptômes pouvant être associés à une réaction allergique générale sont, entre autres : syncope, hypotension, tachycardie, rhinorrhée, éternuements, dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme, gêne thoracique, douleur abdominale, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, prurit, bouffées vasomotrices et urticaire.

Des réactions allergiques générales, y compris des réactions anaphylactiques, et des réactions allergiques locales sévères sont survenues chez des patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup> dans le cadre d'études cliniques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Dans la majorité des cas, les réactions sont survenues quelques minutes après l'administration de la première dose. Cependant, de telles réactions ont également été rapportées après l'administration de doses subséquentes. De rares cas de réactions allergiques générales graves, y compris de réactions anaphylactiques, ont également été rapportés après la commercialisation des comprimés de fléole des prés (*Phleum pratense*) [voir **EFFETS INDÉSIRABLES/Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**]. Le traitement des réactions allergiques sévères peut nécessiter l'administration d'épinéphrine, d'antihistaminiques, de bronchodilatateurs en inhalation ou de corticostéroïdes à action générale.

La première dose de GRASTEK<sup>®</sup> doit être administrée uniquement dans un centre de soins de santé, sous la supervision d'un médecin en mesure de traiter une réaction allergique générale ou locale sévère. Les patients doivent demeurer en observation pendant 30 minutes après l'administration de la première dose de GRASTEK<sup>®</sup>. Il faut cesser immédiatement le traitement avec GRASTEK<sup>®</sup> chez tout patient qui présente des signes cliniques d'une réaction allergique générale ou locale sévère. Dans un tel cas, il faut envisager l'interruption définitive du traitement avec GRASTEK<sup>®</sup>. Il faut également informer et éduquer les patients à propos des symptômes d'une réaction allergique sévère, et leur demander de cesser de prendre GRASTEK<sup>®</sup> et de communiquer avec leur médecin ou d'obtenir des soins médicaux immédiats si de tels symptômes surviennent après la prise de GRASTEK<sup>®</sup>.

La procédure d'auto-injection d'urgence de l'épinéphrine doit être enseignée aux patients recevant une immunothérapie et à qui on prescrit de l'épinéphrine (voir l'encadré « **Mises en garde et précautions importantes** »). Il faut demander aux patients d'obtenir des soins médicaux immédiats après l'utilisation d'épinéphrine auto-injectable et d'interrompre le traitement avec GRASTEK<sup>®</sup>.

### **Patients présentant des troubles buccaux**

En présence d'inflammation buccale (p. ex., lichen plan buccal, ulcères buccaux ou muguet) ou de lésions buccales, comme celles consécutives à une chirurgie buccale, l'extraction ou la perte d'une dent, le traitement avec GRASTEK<sup>®</sup> doit être interrompu afin de permettre la guérison de la cavité buccale.

### **Appareil respiratoire**

#### ***Patients atteints d'asthme***

L'immunothérapie avec GRASTEK<sup>®</sup> est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme instable ou grave (chronique ou saisonnier) [voir **CONTRE-INDICATIONS**].

Selon les données de post-commercialisation, il importe d'obtenir une maîtrise de l'asthme chez les patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup>. Pendant le traitement avec GRASTEK<sup>®</sup>, il faut demander aux patients de cesser de prendre le médicament et de communiquer immédiatement avec leur médecin s'ils éprouvent de la difficulté à respirer ou si la maîtrise de leur asthme s'avère inadéquate.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'emploi de GRASTEK<sup>®</sup> pendant la grossesse. L'immunothérapie avec GRASTEK<sup>®</sup> ne doit pas être amorcée pendant la grossesse, car des réactions générales sévères peuvent nuire à la mère et au fœtus.

Des études sur la reproduction animale n'ont montré aucun signe d'altération de la fertilité ni aucun effet nuisible sur le fœtus (voir **PARTIE II : TOXICOLOGIE**).

**Femmes qui allaitent :** On ne dispose d'aucune donnée clinique en ce qui concerne l'emploi de GRASTEK<sup>®</sup> pendant l'allaitement. On ignore si GRASTEK<sup>®</sup> est excrété dans le lait maternel humain.

**Enfants (< 5 ans) :** L'immunothérapie avec GRASTEK<sup>®</sup> n'a pas été étudiée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Dans les études cliniques, le nombre de patients de 65 ans et plus n'était pas suffisamment élevé pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

Dans le cadre des études cliniques, l'évaluation des résultats des analyses de laboratoire par groupe de traitement n'a montré aucune variation d'importance clinique des valeurs médianes au cours des études.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

L'utilisation de GRASTEK<sup>®</sup> a été associée à des réactions allergiques générales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Système immunitaire** et l'encadré « **Mises en garde et précautions importantes** »).

Dans le cadre des études cliniques portant sur GRASTEK<sup>®</sup>, des réactions allergiques générales reliées au traitement ont été rapportées chez 0,5 % (7/1 669) des patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup>; aucune réaction allergique générale n'a été signalée dans le groupe placebo. Les signes et symptômes associés à une réaction allergique générale comprenaient les suivants : éternuements, rhinorrhée, sensation de tête légère, prurit de la bouche, de la langue et de la gorge, œdème des lèvres et de la gorge, irritation de la gorge, dysphagie, dyspnée et oppression thoracique.

Le pourcentage d'adultes ayant abandonné les études cliniques en raison d'un effet indésirable pendant l'exposition à GRASTEK<sup>®</sup> ou au placebo était de 4,9 % (81/1 669) et de 0,9 % (15/1 645), respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'abandon de l'étude chez les patients exposés à GRASTEK<sup>®</sup> étaient les suivants : prurit buccal (12 patients), œdème pharyngé (11 patients), œdème buccal (7 patients) et enflure de la langue (6 patients).

Le pourcentage d'enfants ayant abandonné les études cliniques en raison d'un effet indésirable pendant l'exposition à GRASTEK<sup>®</sup> ou au placebo était de 6,3 % (28/447) et de 0,7 % (3/434), respectivement.

Dans trois études cliniques nord-américaines, l'épinéphrine a également été prescrite et administrée 10 fois par un professionnel de la santé à des patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup>, et trois fois à des patients recevant le placebo. Dans huit cas, on a procédé à l'administration d'épinéphrine pour le traitement de réactions allergiques reliées au traitement et, dans cinq cas, pour le traitement d'effets indésirables non reliés à GRASTEK<sup>®</sup>. Dans une étude européenne, l'épinéphrine a été administrée par un professionnel de la santé à un patient s'étant présenté au service d'urgence. L'auto-injection d'épinéphrine a été observée dans trois cas; pour le traitement d'un effet indésirable relié au traitement avec GRASTEK<sup>®</sup> chez un patient, et pour le traitement d'effets indésirables non reliés à ce produit dans deux cas.



## **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

### **Adultes**

Les données sur l'innocuité présentées ci-dessous proviennent de six études cliniques dans le cadre desquelles 3 589 patients âgés de 18 ans et plus et atteints de rhinoconjonctivite causée par le pollen des graminées ont été répartis au hasard, y compris 1 669 patients ayant été exposés à au moins une dose de GRASTEK® (2 800 UAB). Parmi les patients traités avec GRASTEK®, 25 % étaient asthmatiques et 80 % présentaient une sensibilité à d'autres allergènes outre les graminées. Au total, 88 % des patients de la population étaient de race blanche, 52 % étaient des hommes et 88 % étaient âgés de 18 à 50 ans. Les caractéristiques démographiques des patients recevant le placebo étaient comparables à celles des patients recevant le traitement actif (voir **PARTIE II : ÉTUDES CLINIQUES/Données démographiques et protocole des études** pour connaître les caractéristiques démographiques détaillées).

**Tableau 1 – Effets indésirables reliés au traitement rapportés chez  $\geq 1$  % des patients adultes, asthmatiques ou non, souffrant de rhinoconjonctivite causée par le pollen des graminées et traités avec GRASTEK®, observés à une fréquence supérieure à celle du placebo**

	<b>GRASTEK® N = 1 669 n (%)</b>	<b>PLACEBO N = 1 645 n (%)</b>
<b>Troubles auditifs et labyrinthiques</b>	<b>216 (12,9)</b>	<b>21 (1,3)</b>
Prurit auriculaire	208 (12,5)	18 (1,1)
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>76 (4,6)</b>	<b>44 (2,7)</b>
Céphalées	35 (2,1)	22 (1,3)
<b>Troubles oculaires</b>	<b>99 (5,9)</b>	<b>46 (2,8)</b>
Prurit oculaire	50 (3,0)	29 (1,8)
Larmolement accru	19 (1,1)	8 (0,5)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>525 (31,5)</b>	<b>149 (9,1)</b>
Irritation de la gorge	378 (22,6)	46 (2,8)
Œdème pharyngé	56 (3,4)	2 (0,1)
Éternuements	34 (2,0)	23 (1,4)
Rhinorrhée	34 (2,0)	27 (1,6)
Toux	30 (1,8)	18 (1,1)
Gorge sèche	29 (1,7)	6 (0,4)
Douleur oropharyngée	26 (1,6)	16 (1,0)
Inconfort nasal	26 (1,6)	17 (1,0)
Serrement de la gorge	24 (1,4)	4 (0,2)
Dyspnée	19 (1,1)	7 (0,4)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>889 (53,3)</b>	<b>197 (12,0)</b>
Prurit buccal	446 (26,7)	57 (3,5)
Œdème buccal	186 (11,1)	13 (0,8)
Paresthésie buccale	164 (9,8)	33 (2,0)
Prurit lingual	95 (5,7)	8 (0,5)

**Tableau 1 – Effets indésirables reliés au traitement rapportés chez  $\geq 1$  % des patients adultes, asthmatiques ou non, souffrant de rhinoconjonctivite causée par le pollen des graminées et traités avec GRASTEK<sup>®</sup>, observés à une fréquence supérieure à celle du placebo**

	<b>GRASTEK<sup>®</sup></b> N = 1 669 n (%)	<b>PLACEBO</b> N = 1 645 n (%)
Enflure des lèvres	67 (4,0)	3 (0,2)
Enflure de la langue	46 (2,8)	2 (0,1)
Dyspepsie	39 (2,3)	1 (0,1)
Hypoesthésie buccale	38 (2,3)	17 (1,0)
Prurit des lèvres	39 (2,3)	7 (0,4)
Nausées	31 (1,9)	10 (0,6)
Gêne buccale	27 (1,6)	5 (0,3)
Érythème de la muqueuse buccale	25 (1,5)	10 (0,6)
Œdème des lèvres	22 (1,3)	1 (0,1)
Glossite	21 (1,3)	2 (0,1)
Stomatite	19 (1,1)	5 (0,3)
Trouble de la langue	18 (1,1)	3 (0,2)
Œdème de la langue	19 (1,1)	6 (0,4)
Glossodynie	17 (1,0)	5 (0,3)
Dysphagie	17 (1,0)	4 (0,2)
Œdème du palais	17 (1,0)	2 (0,1)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	<b>98 (5,9)</b>	<b>47 (2,9)</b>
Prurit	40 (2,4)	16 (1,0)
Urticaire	29 (1,7)	15 (0,9)
<b>Troubles généraux et au site d'administration</b>	<b>85 (5,1)</b>	<b>27 (1,6)</b>
Gêne thoracique	26 (1,6)	9 (0,5)
Fatigue	24 (1,4)	7 (0,4)

Les effets indésirables les plus fréquents (considérés par les investigateurs comme étant reliés au traitement) signalés chez les patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup> étaient le prurit buccal (26,7 % vs 3,5 % pour le placebo), l'irritation de la gorge (22,6 % vs 2,8 %), le prurit auriculaire (12,5 % vs 1,1 %) et l'œdème buccal (11,1 % vs 0,8 %). La plupart des réactions allergiques locales étaient légères et transitoires. Les symptômes récurrents ont généralement disparu avec le temps.

Des effets indésirables sévères reliés au traitement ont été rapportés chez 48 des 1 669 (2,9 %) patients du groupe traité avec GRASTEK<sup>®</sup>, comparativement à 16 des 1 645 (1,0 %) patients du groupe placebo. Ces effets indésirables comprenaient les suivants : œdème oropharyngé, enflure de la langue et serrement de la gorge, et ils étaient plus fréquents pendant le premier mois de traitement.

#### **Adultes et enfants – P08067**

Dans cette étude nord-américaine, un total de 752 patients (adultes : n = 608, enfants : n = 144) ont reçu GRASTEK<sup>®</sup>, et 749 patients (adultes : n = 610, enfants : n = 129) ont reçu le placebo. En plus des effets indésirables figurant au tableau 1, les effets indésirables suivants reliés au traitement ont été rapportés : lymphadénopathie (1,6 % vs 0,8 %), prurit des lèvres (3,2 % vs 0,4 %) et congestion nasale (1,3 % vs 1,2 %).

Des effets indésirables reliés au traitement ont été rapportés par 441 (58,6 %) patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup>, et par 178 (23,9 %) patients recevant le placebo. Les effets indésirables le plus souvent signalés étaient des réactions locales dans la bouche, la gorge et les oreilles. Ces effets indésirables incluaient les suivants : irritation de la gorge (23,2 % avec GRASTEK<sup>®</sup> vs 3,5 % avec le placebo), prurit buccal (18,5 % vs 2,8 %), œdème buccal (13 % vs 1,2 %) et prurit auriculaire (12,1 % vs 1,5 %).

Dans cette étude, 46 (6,1 %) patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup> et 10 (1,3 %) recevant le placebo ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable relié au traitement.

Les réactions locales légères ou modérées étaient plus fréquentes pendant le premier jour du traitement; cependant, certains patients ont présenté leur première réaction reliée au traitement jusqu'à 183 jours après l'administration de la première dose. La durée de la plupart des réactions reliées au traitement était de deux à trois jours; cependant, chez quelques patients, certaines réactions d'intensité légère ou modérée sont réapparues jusqu'à 230 jours.

Des effets indésirables sévères reliés au traitement ont été rapportés par 3,1 % des patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup> et par 1,1 % des patients recevant le placebo. Une enflure locale considérée sévère a été observée chez sept patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup>. Les effets sont disparus spontanément chez cinq patients, et deux patients ont été traités au moyen d'un antihistaminique.

Dans cette étude, deux adultes traités avec GRASTEK<sup>®</sup> ont présenté une réaction allergique générale reliée au traitement; dans les deux cas, la réaction est disparue spontanément.

### ***Enfants***

Les données sur l'innocuité proviennent de trois études cliniques dans le cadre desquelles 881 patients âgés de 5 à 17 ans et atteints de rhinoconjonctivite causée par le pollen des graminées ont été répartis au hasard. Dans l'ensemble, 445 patients ont reçu au moins une dose de GRASTEK<sup>®</sup>. Parmi les patients traités avec GRASTEK<sup>®</sup>, 31 % étaient asthmatiques et 86 % présentaient une sensibilité à d'autres allergènes outre les graminées. Au total, 86 % des patients admis à l'étude étaient de race blanche et la majorité (66 %) étaient des garçons. L'âge moyen des patients était de 11,7 ans. Les caractéristiques démographiques des patients recevant le placebo étaient comparables à celles des patients recevant le traitement actif. Pour connaître les données démographiques détaillées, voir **PARTIE II : ÉTUDES CLINIQUES/Données démographiques et protocole des études**.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les enfants traités avec GRASTEK<sup>®</sup> dans l'ensemble des études cliniques étaient le prurit buccal (24,4 % vs 2,1 % pour le placebo), l'irritation de la gorge (21,3 % vs 2,5 %) et l'œdème buccal (9,8 % vs 0,2 %). Les effets indésirables le plus souvent rapportés chez les enfants traités avec GRASTEK<sup>®</sup> dans l'étude clinique nord-américaine P05239 étaient les suivants : prurit buccal (38,9 % vs 3,6 % avec le placebo), irritation de la gorge (37,1 % vs 3,0 %) et stomatite (14,9 % vs 1,2 %) [voir le tableau 2].

**Tableau 2 – Effets indésirables reliés au traitement rapportés chez  $\geq 1$  % des enfants de l'Amérique du Nord, asthmatiques ou non, souffrant de rhinoconjonctivite causée par le pollen des graminées et traités avec GRASTEK<sup>®</sup>, observés à une fréquence supérieure à celle du placebo (P05239)**

	<b>GRASTEK<sup>®</sup></b> N = 175 n (%)	<b>PLACEBO</b> N = 169 n (%)
<b>Troubles cardiaques</b>	<b>2 (1,1)</b>	<b>0</b>
Palpitations	2 (1,1)	0
<b>Troubles auditifs et labyrinthiques</b>	<b>22 (12,6)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Prurit auriculaire	20 (11,4)	1 (0,6)
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>12 (6,9)</b>	<b>7 (4,1)</b>
Céphalées	7 (4,0)	4 (2,4)
Paresthésie	2 (1,1)	0
Étourdissements	2 (1,1)	0
<b>Troubles oculaires</b>	<b>14 (8,0)</b>	<b>3 (1,8)</b>
Prurit oculaire	11 (6,3)	3 (1,8)
Larmolement accru	3 (1,7)	0
Irritation oculaire	2 (1,1)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>84 (48,0)</b>	<b>14 (8,3)</b>
Irritation de la gorge	65 (37,1)	5 (3,0)
Douleur oropharyngée	14 (8,0)	4 (2,4)
Érythème pharyngé	13 (7,4)	3 (1,8)
Gorge sèche	7 (4,0)	2 (1,2)
Congestion nasale	7 (4,0)	1 (0,6)
Œdème pharyngé	7 (4,0)	0
Toux	6 (3,4)	0
Éternuements	6 (3,4)	1 (0,6)
Inconfort nasal	5 (2,9)	0
Dyspnée	3 (1,7)	0
Rhinorrhée	3 (1,7)	0
Serrement de la gorge	3 (1,7)	0
Dysphonie	2 (1,1)	0
Vésicules oropharyngées	2 (1,1)	1 (0,6)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>96 (54,9)</b>	<b>22 (13,0)</b>
Prurit buccal	68 (38,9)	6 (3,6)
Stomatite	26 (14,9)	2 (1,2)
Œdème buccal	18 (10,3)	1 (0,6)
Enflure des lèvres	13 (7,4)	0
Paresthésie buccale	7 (4,0)	2 (1,2)
Dysphagie	5 (2,9)	0
Enflure de la langue	5 (2,9)	0
Nausées	4 (2,3)	2 (1,2)
Douleur buccale	4 (2,3)	0
Dyspepsie	3 (1,7)	1 (0,6)

**Tableau 2 – Effets indésirables reliés au traitement rapportés chez  $\geq 1$  % des enfants de l’Amérique du Nord, asthmatiques ou non, souffrant de rhinoconjonctivite causée par le pollen des graminées et traités avec GRASTEK<sup>®</sup>, observés à une fréquence supérieure à celle du placebo (P05239)**

	<b>GRASTEK<sup>®</sup></b> N = 175 n (%)	<b>PLACEBO</b> N = 169 n (%)
Hypoesthésie buccale	3 (1,7)	0
Érythème de la muqueuse buccale	3 (1,7)	2 (1,2)
Éruption sur la langue	3 (1,7)	2 (1,2)
Œdème des lèvres	2 (1,1)	0
Œdème de la langue	2 (1,1)	0
Glossodynie	2 (1,1)	0
Douleur gingivale	2 (1,1)	0
Sécheresse de la bouche	2 (1,1)	0
Hypertrophie des glandes salivaires	2 (1,1)	0
<b>Troubles du système immunitaire</b>	<b>2 (1,1)</b>	<b>0</b>
Hypersensibilité	2 (1,1)	0
<b>Infections et infestations</b>	<b>6 (3,4)</b>	<b>0</b>
Rhinite	2 (1,1)	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	<b>14 (8,0)</b>	<b>9 (5,3)</b>
Urticaire	3 (1,7)	0
Éruption cutanée prurigineuse	2 (1,1)	1 (0,6)
<b>Troubles vasculaires</b>	<b>3 (1,7)</b>	<b>2 (1,2)</b>
Bouffées vasomotrices	3 (1,7)	2 (1,2)
<b>Troubles généraux et au site d’administration</b>	<b>9 (5,1)</b>	<b>2 (1,2)</b>
Gêne thoracique	3 (1,7)	2 (1,2)
Douleur thoracique	2 (1,1)	0
Sensation de corps étranger	2 (1,1)	0

Des effets indésirables sévères reliés au traitement ont été rapportés chez 1,7 % (8/447) des enfants traités avec GRASTEK<sup>®</sup>; aucun n’a été rapporté chez les enfants du groupe placebo. Ces effets indésirables (p. ex., prurit auriculaire et buccal, irritation de la gorge) étaient comparables au profil des effets indésirables décrit dans le tableau 2.

Un cas [(1/447), 0,2 %] de réaction allergique générale reliée au traitement a été rapporté chez un des enfants traités avec GRASTEK<sup>®</sup>, et un autre cas [(1/434), 0,2 %] a été rapporté chez un des enfants recevant le placebo.

Le profil d’innocuité de GRASTEK<sup>®</sup> était généralement semblable chez les enfants et les adultes.

### **Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)**

**Troubles auditifs et labyrinthiques :** congestion de l'oreille, gêne auriculaire, douleur auriculaire

**Troubles oculaires :** conjonctivite, douleur oculaire, enflure de l'œil, irritation de la paupière, œdème de la paupière, hyperémie oculaire

**Troubles gastro-intestinaux :** douleur buccale, hypertrophie des glandes salivaires, gêne abdominale, douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, diarrhée, douleur gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, saignements gingivaux, glossite, vésicules sur les lèvres, troubles des lèvres, odynophagie, gêne buccale, vésicules de la muqueuse buccale, œdème du palais, haut-le-cœur, hypersécrétions salivaires, sensibilité des dents, troubles de la langue, vomissements

**Troubles généraux et au site d'administration :** enflure au site d'administration, fatigue, douleur thoracique d'origine non cardiaque, douleur, paresthésie de la muqueuse, sensation de corps étranger

**Infections et infestations :** abcès buccal, anthrax, gastro-entérite virale, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale

**Troubles du système immunitaire :** hypersensibilité

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** diminution de l'appétit

**Troubles du système nerveux :** sensation de brûlure, dysgueusie, somnolence, paresthésie, céphalée causée par la sinusite et étourdissements

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** asthme, asthme provoqué par l'exercice, érythème pharyngé, dysphonie, épistaxis, congestion et obstruction nasales, gêne oropharyngée, hypertrophie des amygdales, respiration sifflante

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** dermatite atopique, érythème, hyperhidrose, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption papulaire, sensation de brûlure cutanée

### **Effets indésirables d'intérêt particulier rapportés dans les études cliniques contrôlées**

- **Réactions d'hypersensibilité (réactions générales) :** 8 sujets (7 adultes, 1 enfant) ayant présenté des réactions allergiques générales avaient été exposés à GRASTEK®.
- **Réactions locales sévères et évolution des réactions buccales jusqu'à la gorge :** aucun sujet exposé à GRASTEK® n'a présenté une enflure locale grave d'origine allergique ou une atteinte des voies respiratoires.
- **Asthme aigu :** aucun cas d'exacerbation grave de l'asthme reliée au traitement n'a été observé dans le programme de développement clinique.

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

De rares cas de réactions allergiques générales sévères, y compris de réactions anaphylactiques, ont été rapportés après la commercialisation des comprimés de pollen de fléole des prés (*Phleum pratense*). La plupart de ces événements sont survenus après l'administration de la première dose. Dans les cas où le délai de survenue a été rapporté, les symptômes et les signes de la réaction allergique générale sévère se sont habituellement manifestés dans les 30 minutes suivant l'administration de la dose. Dans la plupart des cas, la réaction allergique générale sévère se caractérisait par des symptômes d'asthme, tels une dyspnée, une toux et un essoufflement, et des réactions allergiques locales touchant la bouche et la gorge.

Les autres effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit comprennent :  
**Troubles gastro-intestinaux** : hypertrophie de la luette, œsophagite à éosinophiles (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Appareil gastro-intestinal**)  
**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : stridor

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

L'administration concomitante de GRASTEK<sup>®</sup> et d'immunothérapies allergéniques sous-cutanées n'a pas fait l'objet d'études.

### **Interactions médicamenteuses potentielles**

Les interactions médicamenteuses n'ont pas été établies.

- Voir la section **CONTRE-INDICATIONS** pour connaître les interactions médicamenteuses potentielles avec les bêta-bloquants.
- Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Généralités** pour connaître les interactions médicamenteuses potentielles avec les IMAO ou avec les antidépresseurs tricycliques.

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions médicament-aliment n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions médicament-herbe médicinale n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les constantes biologiques**

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

Si le patient a des étourdissements ou ressent de la fatigue, on doit lui conseiller de ne pas conduire un véhicule ou de ne pas faire fonctionner une machine jusqu'à la disparition de ces effets.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- La première dose de GRASTEK<sup>®</sup> doit être administrée uniquement dans un centre de soins de santé, sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement des maladies allergiques.

- Le patient doit être gardé en observation pendant 30 minutes après l'administration de la première dose, afin de déceler les signes et les symptômes d'une réaction allergique générale ou locale sévère. Si la première dose est adéquatement tolérée, les doses subséquentes peuvent être administrées à domicile.
- Chez les enfants, GRASTEK<sup>®</sup> doit être administré seulement sous la supervision d'un adulte.
- Le traitement doit être amorcé au moins huit semaines avant la saison des allergies au pollen de graminées, et il doit être poursuivi tout au long de la saison.
- Le traitement avec GRASTEK<sup>®</sup> peut être instauré à tout moment durant l'année.
- Chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux graminées, les méthodes de dosage de la fléole des prés et des graminées apparentées doivent également compter un test par piquûre cutanée ou un dosage des IgE spécifiques au *Phleum pratense*.

### **Dose recommandée**

La dose recommandée de GRASTEK<sup>®</sup> chez les adultes et les enfants de 5 ans et plus est de un (1) comprimé sublingual (2 800 unités d'allergène bioéquivalentes) par jour.

### **Dose oubliée**

Les patients ne doivent pas prendre plus d'un comprimé sublingual par jour. Les patients qui oublient une dose de GRASTEK<sup>®</sup> doivent retourner à l'horaire normal de prise le jour suivant.

### **Interruption du traitement**

Une analyse des sujets ayant participé aux études cliniques contrôlées et chez qui le traitement a dû être interrompu n'a montré aucun risque associé à l'interruption et à la reprise du traitement avec GRASTEK<sup>®</sup>.

### **Administration**

- GRASTEK<sup>®</sup> se présente sous forme de comprimé sublingual. En s'assurant d'avoir les mains sèches, il faut soulever soigneusement la pellicule d'aluminium, puis retirer le comprimé de la plaquette alvéolée.
- Le comprimé doit être déposé immédiatement sous la langue, où il se dissoudra.
- Il ne faut ni boire ni manger en prenant le comprimé. Il faut éviter d'avaler pendant environ une minute. Il faut éviter de prendre des aliments ou des boissons dans les cinq minutes qui suivent.
- Il faut se laver les mains après avoir manipulé le comprimé.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Le risque d'effets indésirables peut augmenter dans le cas de doses supérieures à 2 800 UAB. En cas de surdosage, les effets indésirables doivent être traités selon les symptômes. Dans les études cliniques, des réactions locales, notamment un prurit buccal et un œdème de la bouche, ont été observées à des doses quotidiennes pouvant atteindre 37 592 UAB de *Phleum pratense*. Ces effets ont été de courte durée et d'intensité légère ou modérée, et n'ont pas causé l'abandon de l'étude.



## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'immunothérapie cible le système immunitaire. Son objectif est de prévenir ou de supprimer les symptômes d'allergie, telle la rhinite allergique, grâce à l'administration répétée d'un allergène. L'effet de l'immunothérapie sublinguale serait attribuable à des mécanismes immunomodulateurs locaux et généraux (immunodéviations), y compris des changements touchant les anticorps spécifiques de l'allergène et les lymphocytes T régulateurs, qui mènent au développement d'une tolérance à long terme.

### **Pharmacodynamie**

L'effet pharmacodynamique cible le système immunitaire, le but étant de déclencher une réponse immunitaire contre l'allergène avec lequel un patient est traité. D'après les résultats d'une étude européenne de cinq ans, au cours de laquelle les paramètres immunologiques ont été évalués, les médecins peuvent s'attendre à observer une augmentation significative des taux d'IgG<sub>4</sub> (anticorps bloquants) spécifiques de *Phleum pratense* dès deux mois après l'instauration du traitement avec GRASTEK<sup>®</sup>. De plus, des taux accrus d'IgG<sub>4</sub> ont été observés pendant les trois années du traitement, et sur une période de deux ans après la fin du traitement. D'après les résultats de cette même étude, les médecins peuvent également s'attendre à observer une augmentation marquée des taux d'IgE spécifiques de *Phleum pratense* peu après l'instauration du traitement avec GRASTEK<sup>®</sup>. L'augmentation des taux d'IgE s'atténue avec le temps. La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie.

### **Pharmacocinétique**

Aucune étude pharmacocinétique chez l'animal ou étude clinique visant à évaluer le profil pharmacocinétique et le métabolisme de *Phleum pratense* n'a été réalisée.

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Garder le produit dans son emballage original jusqu'à son utilisation pour le protéger de l'humidité.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### **Forme posologique**

GRASTEK<sup>®</sup> est offert sous forme de comprimé sublingual rond, de couleur blanche ou blanc cassé, portant une marque circulaire en creux d'un côté. Le comprimé sublingual GRASTEK<sup>®</sup> est conçu pour se dissoudre rapidement sous la langue.

### **Composition**

Chaque comprimé GRASTEK<sup>®</sup> renferme 2 800 UAB d'extrait naturel standardisé de pollen de fléole des prés (*Phleum pratense*), une graminée.

La substance active est un extrait allergénique standardisé et purifié dérivé du pollen de fléole des prés. GRASTEK<sup>®</sup> renferme les ingrédients inactifs suivants : gélatine NF (à base de poisson), mannitol USP et hydroxyde de sodium NF. GRASTEK<sup>®</sup> ne contient pas de lactose.

### **Conditionnement**

Les comprimés sublinguaux GRASTEK<sup>®</sup> sont offerts dans des plaquettes alvéolées d'aluminium de 10 comprimés, composées d'un emballage-coque et d'une pellicule d'aluminium. La pellicule d'aluminium est conçue pour être pelée de façon à pouvoir retirer les comprimés de l'emballage-coque.

L'emballage commercial est une boîte de 30 comprimés (3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

La puissance (en unités d'allergène bioéquivalentes) de GRASTEK<sup>®</sup> est établie en effectuant une normalisation par rapport à des extraits de référence et à des mélanges sériques de référence fournis par le *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER) de la *Food and Drug Administration* des États-Unis. La puissance de la préparation de référence est établie au moyen d'un test cutané quantitatif.

**Dénomination commune :** Extrait d'allergène standardisé, fléole des prés  
(*Phleum pratense*)

**Formule moléculaire et poids moléculaire :** Mélange complexe de protéines et d'autres substances biologiquement dérivées extraites de pollen naturel de graminées partiellement purifié; par conséquent, il n'existe aucune formule moléculaire et aucun renseignement structurel détaillé.

**Propriétés physicochimiques :** Gouttelettes congelées, non adhésives, de couleur jaune/marron claire à foncé et solubles dans un éventail de tampons et dans l'eau.

#### Caractéristiques du produit

La substance médicamenteuse est dérivée de l'extraction du pollen de la fléole des prés. L'extrait est ensuite purifié par filtration et stabilisé en gouttelettes congelées avant d'être incorporé à la préparation finale. La caractérisation des principaux composants allergéniques compte l'identification des allergènes pertinents.

### ÉTUDES CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de GRASTEK<sup>®</sup> dans le traitement de patients âgés de 5 ans et plus, asthmatiques ou non, atteints de rhinoconjonctivite causée par une allergie au pollen des graminées ont été évaluées dans six études cliniques multicentriques menées à double insu et en mode parallèle; quatre de ces études ont été réalisées en Amérique du Nord, et deux, en Europe (voir le tableau 3). Les patients présentaient des antécédents de rhinoconjonctivite causée par le pollen des graminées ainsi qu'une sensibilité au pollen des graminées, confirmée par un dosage spécifique (IgE). Dans le cadre de ces études, les patients ont commencé à recevoir GRASTEK<sup>®</sup> ou un placebo environ douze semaines avant le début de la saison. Dans l'étude à long terme, les patients ont reçu GRASTEK<sup>®</sup> ou un placebo sur une base quotidienne pendant trois ans, puis ont fait l'objet d'un suivi durant deux ans en l'absence de traitement.

L'efficacité a été évaluée au moyen d'une auto-évaluation de l'indice des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments. Les symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite comprenaient quatre symptômes nasaux

(écoulement, congestion, éternuements et démangeaisons) et deux symptômes oculaires (démangeaisons ou sensation d'un corps étranger dans l'œil et larmolement). Les symptômes de la rhinoconjonctivite étaient évalués sur une échelle de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes graves). Les patients participant aux études cliniques étaient autorisés à prendre des médicaments pour atténuer les symptômes, au besoin. L'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments mesurait l'utilisation au su de médicaments standard contre les allergies. Des valeurs prédéfinies ont été attribuées à chaque classe de médicaments pour illustrer le soulagement des symptômes procuré par le médicament de secours. En général, l'indice le plus faible était donné aux antihistaminiques à action générale et topiques, un indice intermédiaire était donné aux corticostéroïdes topiques et l'indice le plus élevé était donné aux corticostéroïdes oraux.

Les sommes de l'indice des symptômes quotidiens et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments étaient additionnées pour former l'indice total combiné. L'indice total combiné fournit une estimation des bienfaits du traitement destiné à atténuer les symptômes, ajustée en fonction du soulagement des symptômes que procure le médicament de secours.

Dans trois des quatre études cliniques nord-américaines (P05238, P05239, P08067 et GT-14), tous les sujets se sont vus prescrire un dispositif d'auto-injection d'épinéphrine. Deux sujets ont procédé à l'auto-injection d'épinéphrine pour le traitement d'effets indésirables reliés au médicament; un sujet était traité avec GRASTEK<sup>®</sup>, et l'autre recevait le placebo.

## Données démographiques et protocole des études

**Tableau 3 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques portant sur GRASTEK<sup>®</sup>**

N° de l'étude Site	Protocole Paramètre principal	Posologie et durée	Nombre de sujets	Plage d'âge (moyenne) Hommes/Femmes
P08067 <sup>a</sup> Amérique du Nord	Phase 3 : étude d'efficacité et d'innocuité, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, contrôlée par placebo <i>Indice combiné moyen des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et de l'utilisation quotidienne de médicaments contre la rhinoconjonctivite pendant toute la saison des allergies au pollen des graminées.</i>	2 800 UAB Placebo Environ 24 semaines	752 749	5 à 65 (33,2) 787/714
GT-14 Amérique du Nord	Phase 3 : étude d'efficacité et d'innocuité, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en mode parallèle <i>Indice moyen des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite pendant toute la saison des allergies au pollen des graminées.</i>	2 800 UAB Placebo Environ 24 semaines	163 166	18 à 65 (35,9) 153/176
P05238 <sup>a</sup> Amérique du Nord	Phase 3 : étude d'efficacité et d'innocuité, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, contrôlée par placebo <i>Indice combiné moyen des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et de l'utilisation quotidienne de médicaments contre la rhinoconjonctivite pendant toute la saison des allergies au pollen des graminées.</i>	2 800 UAB Placebo Environ 24 semaines	213 225	18 à 63 (35,9) 217/221

N° de l'étude Site	Protocole <i>Paramètre principal</i>	Posologie et durée	Nombre de sujets	Plage d'âge (moyenne) <i>Hommes/Femmes</i>
P05239 <sup>a</sup> Amérique du Nord	Phase 3 : étude d'efficacité et d'innocuité, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, contrôlée par placebo <i>Indice combiné moyen des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et de l'utilisation quotidienne de médicaments contre la rhinoconjonctivite pendant toute la saison des allergies au pollen des graminées.</i>	2 800 UAB Placebo Environ 24 semaines	175 169	5 à 18 (12,3) 223/121
GT-08 Europe	Phase 3 : étude d'efficacité et d'innocuité, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, contrôlée par placebo <i>Indice moyen des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et de l'utilisation quotidienne de médicaments contre la rhinoconjonctivite pendant toute la saison des allergies au pollen des graminées.</i>	2 800 UAB Placebo 5 ans	316 318	18 à 65 <sup>b</sup> (34,0) 372/262
GT-12 Europe	Phase 3 : étude d'efficacité et d'innocuité, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en mode parallèle <i>Indice moyen des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et de l'utilisation quotidienne de médicaments contre la rhinoconjonctivite pendant toute la saison des allergies au pollen des graminées.</i>	2 800 UAB Placebo Environ 24 semaines	126 127	5 à 16 (10,1) 166/87

UAB = unités d'allergène bioéquivalentes

<sup>a</sup> Comprend la population canadienne

<sup>b</sup> L'intervalle d'âge correspond à l'âge au moment de la sélection

## Résultats des études

### ***Étude P08067 : Adultes et enfants***

Cette étude contrôlée par placebo et menée à double insu en Amérique du Nord auprès de 1 501 patients âgés de 5 ans et plus visait à comparer GRASTEK<sup>®</sup> (N = 752) et un placebo (N = 749) administrés une fois par jour sous forme de comprimé sublingual, pendant environ 24 semaines. Cette étude incluait des patients âgés de 5 à 65 ans (environ 80 % étaient âgés de 18 ans et plus) qui présentaient des antécédents de rhinoconjonctivite causée par le pollen des graminées. Au total, 84 % des patients admis à l'étude étaient de race blanche et 52 % étaient de sexe masculin. Dans cette étude, environ 25 % des patients étaient atteints d'asthme léger ou modéré et 85 % présentaient une sensibilité à d'autres allergènes outre les graminées. Les patients souffrant d'asthme grave ont été exclus de l'étude. Les caractéristiques initiales des différents groupes de traitement étaient comparables.

L'indice total combiné, qui correspond à la somme de l'indice des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments contre la rhinoconjonctivite pendant la saison entière des allergies au pollen des graminées, constituait le principal paramètre d'efficacité. Les répercussions de la rhinoconjonctivite causée par une allergie au pollen des graminées sur la qualité de vie des patients ont été évaluées à l'aide du questionnaire RQLQ (Rhinitis Quality of Life Questionnaire) ajusté en fonction de l'âge.

D'après les résultats d'une analyse des indices quotidiens (mesures répétées) réalisée à l'aide du modèle d'analyse des données longitudinales, les patients traités avec GRASTEK® ont obtenu un soulagement marqué de leurs symptômes nasaux et oculaires et ont pu réduire leur utilisation de médicaments standard contre les allergies, comme le démontre l'amélioration de l'indice total combiné dès le début et tout au long de la saison des allergies au pollen de graminées, comparativement aux patients ayant reçu le placebo. De même, GRASTEK® a entraîné une amélioration de l'indice des symptômes quotidiens et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments pour toute la saison, comparativement au placebo (voir le tableau 4).

**Tableau 4 – Étude P08067**

**Résultats de l'analyse des données longitudinales pour l'indice total combiné, l'indice des symptômes quotidiens et l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments pendant la saison entière des allergies au pollen des graminées (ensemble d'analyse intégral)**

<b>P08067</b>					
<b>Durée moyenne de la saison des allergies au pollen des graminées : 53 jours</b>					
<b>Indice pollinique moyen pour toute la saison des allergies au pollen des graminées : 23 grains/m<sup>3</sup></b>					
<b>Paramètre</b>	<b>GRASTEK® n = 629 (moyenne)</b>	<b>Placebo n = 672 (moyenne)</b>	<b>Différence entre les traitements (GRASTEK®-PBO)</b>	<b>Comparaison entre les traitements</b>	<b>Réduction en pourcentage dans le groupe traité avec GRASTEK® (IC à 95 %)†</b>
			<b>Estimation (IC à 95 %)</b>	<b>Valeur p</b>	<b>Estimation (IC à 95 %)</b>
<b>Saison entière des allergies au pollen des graminées</b>					
Indice total combiné	(3,96)	(4,82)	-0,85 (-1,30 à -0,41)	< 0,001	-18 % (-26 à -9)
Indice des symptômes quotidiens	(3,10)	(3,56)	-0,46 (-0,78 à -0,15)	0,004	-13 % (-21 à -4)
Indice de l'utilisation quotidienne de médicaments	(0,86)	(1,26)	-0,40 (-0,64 à -0,15)	0,002	-31 % (-47 à -13)
n = nombre de sujets inclus dans l'analyse; IC = intervalle de confiance					
† Réduction en pourcentage dans le groupe traité avec GRASTEK®, comparativement au groupe placebo : 100*(GRASTEK® - Placebo)/Placebo. IC à 95 % fondé sur le 2,5 <sup>e</sup> et le 97,5 <sup>e</sup> centile de l'échantillon bootstrap de 5 000.					
Remarque : L'analyse des données longitudinales a été réalisée <i>a posteriori</i> . Le modèle d'analyse de l'indice quotidien incluait le traitement, la catégorie d'âge, l'état de l'asthme et la région (pollen) à titre de covariables; le modèle était ajusté pour tenir compte des différentes variances des différents groupes de traitement, de la valeur aléatoire à l'origine au niveau du sujet avec une structure de corrélation autorégressive de l'ordre 1.					
Intervalle de la durée de la saison des allergies au pollen des graminées : 7 à 131 jours; intervalle de l'indice pollinique moyen pour la saison entière des allergies au pollen des graminées : 3 à 102 grains/m <sup>3</sup> .					

Pendant la haute saison des allergies au pollen des graminées et d'après un modèle d'analyse des données longitudinales, la différence quant à l'indice total combiné pour les patients ayant reçu GRASTEK®, comparativement au placebo, était de -1,16, ce qui correspond à une différence relative de -22 %. La haute saison correspondait à la période maximale de 15 jours pour laquelle la moyenne mobile de l'indice pollinique était la plus élevée pendant la saison entière des allergies au pollen des graminées.

### Étude GT-08 : Adultes âgés de 18 ans et plus

Cette étude à double insu, avec répartition aléatoire et d'une durée d'environ 5 ans a été réalisée en Europe auprès de 634 patients âgés de 18 à 65 ans. Au total, 96 % des patients étaient de race blanche, et la majorité (59 %) étaient de sexe masculin; l'âge moyen de l'ensemble des patients était de 34 ans. Les patients ont reçu GRASTEK® ou un placebo pendant trois années consécutives, puis ont fait l'objet d'une surveillance pendant deux années durant lesquelles ils n'ont pas reçu le médicament à l'étude. Les coparamètres principaux étaient l'indice des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments.

Après un an, les résultats cliniques ont montré l'efficacité supérieure du traitement avec GRASTEK® à 2 800 UAB, comparativement au placebo (voir le tableau 5).

Tableau 5 – Étude GT-08

Résultats de l'analyse des données longitudinales pour l'indice total combiné, l'indice des symptômes quotidiens et l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments pendant la saison entière des allergies au pollen des graminées (ensemble d'analyse intégral)

GT-08/Année 1				
Durée moyenne de la saison des allergies au pollen des graminées : 58 jours				
Indice pollinique moyen pour toute la saison des allergies au pollen des graminées : 45 grains/m <sup>3</sup>				
Paramètre d'efficacité	GRASTEK® Indice (moyenne) n = 282	Placebo Indice (moyenne) n = 286	Différence entre les traitements (GRASTEK®-PBO) [estimation (IC à 95 %)]	Réduction en pourcentage dans le groupe traité avec GRASTEK®
Indice total combiné	5,02	7,23	-2,21 (-2,84 à -1,58)	-31 %
Indice des symptômes quotidiens	2,98	4,21	-1,24 (-1,61 à -0,86)	-29 %
Indice de l'utilisation quotidienne de médicaments	2,05	3,02	-0,97 (-1,35 à -0,59)	-32 %

n = nombre de sujets inclus dans l'analyse; IC = intervalle de confiance  
Remarque : Réduction en pourcentage dans le groupe traité avec GRASTEK®, comparativement au groupe placebo :  $100 * (\text{GRASTEK}^{\text{®}} - \text{Placebo}) / \text{Placebo}$ .  
Remarque : L'analyse des données longitudinales a été réalisée *a posteriori*. Le modèle d'analyse de l'indice quotidien incluait le traitement, le site et l'asthme à titre de covariables; le modèle était ajusté pour tenir compte des différentes variances des différents groupes de traitement, de la valeur aléatoire à l'origine au niveau du sujet avec une structure de corrélation autorégressive de l'ordre 1.  
Intervalle de la durée de la saison des allergies au pollen des graminées : 16 à 86 jours.  
Intervalle de l'indice pollinique moyen pour la saison entière des allergies au pollen des graminées : 10 à 151,4 grains/m<sup>3</sup>.

Parmi les 634 patients répartis au hasard, 351 (55 %) et 308 (49 %) ont poursuivi l'étude les années 2 et 3, respectivement. Les différences observées quant à l'indice total combiné chez les patients traités avec GRASTEK®, comparativement aux patients recevant le placebo, étaient d'environ -35 % et -27 %, respectivement.

Pour les deux dernières années sans traitement (sujets ayant poursuivi l'étude l'année 4 : n = 283 sur 634 = 45 %; l'année 5 : n = 258 sur 634 = 41 %), la différence observée quant à l'indice total combiné pour les patients traités avec GRASTEK®, comparativement à ceux ayant reçu le placebo, était de -21 % l'année 4, et de -17 % l'année 5, respectivement.

Comme une vaste proportion des sujets initialement répartis au hasard n'ont pas été inclus dans les analyses des années 2 et 3, et des deux dernières années sans traitement, les résultats doivent être interprétés avec une certaine prudence.

**Autres études cliniques : Adultes**

**Tableau 6 – Études GT-14 et P05238**

**Résultats de l'analyse des données longitudinales pour l'indice total combiné, l'indice des symptômes quotidiens et l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments pendant la saison entière des allergies au pollen des graminées (ensemble d'analyse intégral)**

<b>N° de l'étude (durée moyenne de la saison des allergies au pollen des graminées); (indice pollinique moyen pour toute la saison des allergies au pollen des graminées)</b>				
<b>Paramètres d'efficacité</b>	<b>GRASTEK® Indice (moyenne)</b>	<b>Placebo Indice (moyenne)</b>	<b>Différence entre les traitements (GRASTEK®-PBO) [estimation (IC à 95 %)]</b>	<b>Pourcentage de réduction dans le groupe traité avec GRASTEK®</b>
<b>GT-14 (43 jours); (44 grains/m<sup>3</sup>)</b>				
<b>N</b>	139	150		
<b>Indice total combiné</b>	6,75	7,44	-0,69 (-1,76 à 0,38)	-9 %
<b>Indice des symptômes quotidiens</b>	5,73	6,02	-0,30 (-1,10 à 0,51)	-5 %
<b>Indice de l'utilisation quotidienne de médicaments</b>	1,02	1,42	-0,39 (-0,85 à 0,07)	-27 %
<b>P05238 (52 jours); (27 grains/m<sup>3</sup>)</b>				
<b>N</b>	184	207	-	-
<b>Indice total combiné</b>	5,08	6,31	-1,23 (-2,12 à -0,35)	-19 %
<b>Indice des symptômes quotidiens</b>	3,84	4,65	-0,81 (-1,41 à -0,22)	-18 %
<b>Indice de l'utilisation quotidienne de médicaments</b>	1,25	1,67	-0,42 (-0,91 à +0,07)	-25 %
<p>n = nombre de sujets inclus dans l'analyse; IC = intervalle de confiance  Réduction en pourcentage dans le groupe traité avec GRASTEK®, comparativement au groupe placebo : 100*(GRASTEK®-Placebo)/Placebo.  Remarque : L'analyse des données longitudinales a été réalisée <i>a posteriori</i>. Le modèle d'analyse de l'indice quotidien incluait le traitement, le site et l'asthme à titre de covariables; le modèle était ajusté pour tenir compte des différentes variances des différents groupes de traitement, de la valeur aléatoire à l'origine au niveau du sujet avec une structure de corrélation autorégressive de l'ordre 1.  Intervalle de la durée de la saison des allergies au pollen des graminées : 24 à 120 jours pour l'étude GT-14 et 7 à 162 jours pour l'étude P05238.  Intervalle de l'indice pollinique moyen pour la saison entière des allergies au pollen des graminées : 8 à 180 grains/m<sup>3</sup> pour l'étude GT-14 et 2 à 108 grains/m<sup>3</sup> pour l'étude P05238.</p>				



Dans l'ensemble, les résultats cliniques ont montré que l'efficacité du traitement avec GRASTEK® à 2 800 UAB était supérieure à celle du placebo dans plusieurs études réalisées sur plusieurs saisons ayant des indices polliniques variables. L'étude nord-américaine (GT-14) n'a pas permis de démontrer un avantage statistiquement significatif, comparativement au placebo, en raison de l'inclusion de patients présentant d'importants symptômes avant la saison, ce qui a réduit la sensibilité de l'étude.

### ***Étude P05239 : Enfants***

Cette étude clinique à double insu, d'une durée approximative de 24 semaines et réalisée en Amérique du Nord visait à évaluer 344 enfants âgés de 5 à 17 ans recevant GRASTEK® ou un placebo une fois par jour. Au total, 88 % des patients admis à l'étude étaient de race blanche et la majorité (65 %) étaient des garçons. L'âge moyen des patients était de 12,3 ans. Dans cette étude, 26 % des patients étaient atteints d'asthme léger ou modéré et la plupart (89 %) présentaient une sensibilité à d'autres allergènes outre les graminées. Les patients souffrant d'asthme grave ont été exclus de l'étude. Les caractéristiques initiales des différents groupes de traitement étaient comparables.

Le paramètre principal était l'indice total combiné équivalant à la somme de l'indice des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments contre la rhinoconjonctivite pour l'ensemble de la saison des allergies au pollen des graminées. Les résultats du questionnaire RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) ont également été examinés afin d'évaluer l'effet de GRASTEK®.

Les enfants traités avec GRASTEK® ont obtenu un soulagement marqué de leurs symptômes nasaux et oculaires et ont pu réduire leur utilisation de médicaments standard contre les allergies, comme le démontre l'amélioration de l'indice total combiné dès le début et tout au long de la saison des allergies au pollen de graminées, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (voir le tableau 7). De même, GRASTEK® a entraîné une amélioration de l'indice des symptômes quotidiens et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments pour toute la saison, comparativement au placebo.

**Tableau 7 – Étude P05239**

**Résultats de l'analyse des données longitudinales pour l'indice total combiné, l'indice des symptômes quotidiens et l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments pendant la saison entière des allergies au pollen des graminées (ensemble d'analyse intégral)**

<b>P05239</b>				
<b>Durée moyenne de la saison des allergies au pollen des graminées : 58 jours</b>				
<b>Indice pollinique moyen pour toute la saison des allergies au pollen des graminées : 28 grains/m<sup>3</sup></b>				
<b>Paramètre d'efficacité</b>	<b>GRASTEK<sup>®</sup> Indice (moyenne) n = 149</b>	<b>Placebo Indice (moyenne) n = 158</b>	<b>Différence entre les traitements (GRASTEK<sup>®</sup>-PBO) [estimation (IC à 95 %)]</b>	<b>Pourcentage de réduction dans le groupe GRASTEK<sup>®</sup></b>
<b>Indice total combiné</b>	4,61	6,26	-1,65 (-2,61 à -0,70)	-26 %
<b>Indice des symptômes quotidiens</b>	3,71	4,93	-1,22 (-1,97 à -0,48)	-25 %
<b>Indice de l'utilisation quotidienne de médicaments</b>	0,90	1,33	-0,43 (-0,87 à 0,02)	-32 %

n = nombre de sujets inclus dans l'analyse; IC = intervalle de confiance  
Réduction en pourcentage dans le groupe traité avec GRASTEK<sup>®</sup>, comparativement au groupe placebo : 100\*(GRASTEK<sup>®</sup>-Placebo)/Placebo.  
Remarque : L'analyse des données longitudinales a été réalisée *a posteriori*. Le modèle d'analyse de l'indice quotidien incluait le traitement, le site et l'asthme à titre de covariables; le modèle était ajusté pour tenir compte des différentes variances des différents groupes de traitement, de la valeur aléatoire à l'origine au niveau du sujet avec une structure de corrélation autorégressive de l'ordre 1.  
Intervalle de la durée de la saison des allergies au pollen des graminées : 7 à 162 jours.  
Intervalle de l'indice pollinique moyen pour la saison entière des allergies au pollen des graminées : 1 à 99 grains/m<sup>3</sup>.

Comme dans le cas de l'étude P05239, l'étude européenne GT-12 a produit des résultats statistiquement significatifs en faveur de GRASTEK<sup>®</sup> pour les paramètres Indice total combiné (valeur p = 0,022), Indice des symptômes quotidiens (valeur p = 0,022) et Indice de l'utilisation quotidienne de médicaments (valeur p = 0,016).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Aucune étude pharmacologique sur l'innocuité chez l'animal n'a été réalisée avec GRASTEK<sup>®</sup> (*Phleum pratense*). Cependant, aucun effet manifeste sur le système nerveux central ou sur le système respiratoire n'a été constaté, pendant l'administration du médicament sur une période pouvant atteindre six mois chez la souris et sur une période de 12 mois chez le chien, dans le cadre des observations cliniques de routine.

Pour connaître les données chez l'humain, voir **PARTIE I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

## TOXICOLOGIE

### ***Toxicologie chez l'animal***

Des études de toxicité générale menées chez des souris (administration jusqu'à 6 mois) et des chiens (administration jusqu'à 12 mois) n'ont montré aucun effet d'intérêt toxicologique à des doses pouvant atteindre 500 000 SQ-U (unités de qualité standardisée; 6,7 fois la dose recommandée chez l'humain). Le résultat le plus souvent observé chez la souris était une diminution du poids corporel associée à une réduction de la consommation d'aliments. Dans des études toxicologiques menées chez des chiens, la dose quotidienne administrée pendant un an a été associée à une augmentation du taux d'artérite/de périartérite chez les mâles, mais non chez les femelles, à la dose de 500 000 SQ-U.

### ***Carcinogénèse, mutagenèse et effets sur la fertilité***

Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène de *Phleum pratense*.

D'après les épreuves de mutagenèse *in vitro*, *Phleum pratense* ne comporte aucun risque génotoxique pour l'humain.

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez des souris avec des doses pouvant atteindre 500 000 SQ-U, ce qui correspond à 6,7 fois la dose recommandée de 2 800 UAB (soit 75 000 SQ-U) chez l'humain. Dans une étude sur la fertilité et la tératologie combinées, on a observé une hausse du nombre total d'anomalies fœtales majeures avec les doses faible et modérée. À des doses élevées (500 000 SQ-U/jour), l'incidence des résorptions embryofœtales, d'une ossification incomplète de l'hyoïde et de la réduction du poids corporel chez les femelles était également plus élevée, comparativement à celle observée dans le groupe témoin.

## RÉFÉRENCES

1. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Jan;127(1):64-71.
2. ELISA Competition Assay, October 1993. In *Methods of the Allergenic Products Testing Laboratory*, Food and Drug Administration.
3. GRAZAX\*, Summary of Product Characteristics; 15 October 2010.
4. Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, Bernstein DI. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Jan;127(1):72-80.
5. Scadding, G.; Durham, S., Mechanisms of Sublingual Immunotherapy; *Journal of Asthma*, 46:322–334, 2009.
6. Turkeltaub, P. Rastogi, S.C.: Quantitative Intradermal Procedure for Evaluation of Subject Sensitivity to Standardized Allergenic Extracts and for Assignment of Bioequivalent Allergy Units to Reference Preparations Using the IDEAL Method, November 1994. In *Methods of the Allergenic Products Testing Laboratory Center for Biologics Evaluation and Research*, Food and Drug Administration.
7. GT-14, données consignées aux dossiers.
8. P08067, données consignées aux dossiers.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR  
LE CONSOMMATEUR**



(Extrait d'allergène standardisé, comprimé sublingual de fléole des prés [*Phleum pratense*], 2 800 UAB)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada de GRASTEK® 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 de GRASTEK®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

Les raisons d'utiliser ce médicament

GRASTEK® est utilisé pour le traitement des adultes et des enfants de 5 ans et plus présentant des antécédents d'allergie au pollen de graminées spécifiques. L'allergie au pollen de graminées est caractérisée par une rhinite (éternuements, écoulement nasal ou démangeaisons nasales, congestion nasale), accompagnée ou non de conjonctivite (démangeaisons aux yeux ou larmolement ou les deux).

Avant d'instaurer un traitement avec GRASTEK®, un médecin effectuera des tests cutanés ou une analyse de sang ou les deux afin de confirmer que vous présentez une allergie.

GRASTEK® n'a pas été évalué chez les patients âgés de moins de 5 ans et chez ceux de plus de 65 ans.

Les effets de ce médicament

GRASTEK® est un comprimé contre l'allergie qui atténue les symptômes causés par les allergènes de graminées spécifiques. Il renferme un extrait allergénique qui aide à vous rendre moins sensible au pollen des graminées auquel vous êtes allergique.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Il ne faut pas prendre GRASTEK® si vous ou votre enfant :

- présentez un asthme grave ou difficile à maîtriser;
- êtes allergique (hypersensible) à l'un des autres ingrédients de GRASTEK® (voir Les ingrédients non médicinaux);
- avez déjà souffert d'une réaction allergique grave après un traitement contre l'allergie au pollen de graminées administré sous forme d'injections, de comprimés ou de gouttes;
- vous prenez des bêta-bloquants (médicaments prescrits pour le traitement de troubles cardiaques, comme une tension artérielle élevée);
- présentez une enflure ou des lésions dans la bouche.

L'ingrédient médicinal

L'ingrédient actif est un extrait d'allergène standardisé de fléole des prés (*Phleum pratense*).

Les ingrédients non médicinaux

Gélatine (à base de poisson), hydroxyde de sodium et mannitol. GRASTEK® ne contient pas de lactose.

Les formes posologiques

GRASTEK® est un comprimé délivré sur ordonnance que vous devez prendre une fois par jour en le déposant sous la langue.

La concentration de chaque comprimé est de 2 800 unités d'allergène bioéquivalentes (UAB).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

- GRASTEK® est conçu pour être utilisé uniquement par des médecins possédant une formation adéquate et de l'expérience en matière de traitement des maladies allergiques. Dans le cas d'une ordonnance pour un enfant, le médecin doit également avoir une expérience pertinente dans le traitement des enfants.
- Il est fréquent pour les patients de présenter des réactions allergiques locales d'intensité légère ou modérée avec GRASTEK® (par exemple, des démangeaisons dans la bouche ou un mal de gorge). Des réactions allergiques graves pouvant mettre la vie en danger sont survenues chez des patients qui ont été traités avec GRASTEK®. Si vous présentez une réaction allergique plus intense, qui se traduit par une sensation de serrement ou d'enflure dans la gorge, une difficulté à avaler ou à respirer et une altération de la voix, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il faut cesser le traitement sans délai, jusqu'à ce que votre médecin vous avise du contraire.
- Le premier comprimé de GRASTEK® doit être pris au cabinet du médecin. Votre médecin vous demandera également de rester sur place pendant 30 minutes, afin de vérifier l'apparition de tout effet secondaire que vous pourriez ressentir à la suite du traitement.
- Les enfants doivent être surveillés par un adulte pendant au moins 30 minutes après l'administration de chaque dose.

**Cessez le traitement avec GRASTEK® et communiquez avec votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants et qu'il persiste ou s'aggrave : brûlures d'estomac, difficulté à avaler, douleur en avalant ou douleur à la poitrine.**

**Avant de prendre GRASTEK®, informez votre médecin si vous ou votre enfant :**

- avez déjà souffert d'une réaction allergique grave après un traitement contre les allergies administré sous forme d'injections, de comprimés ou de gouttes;
- présentez une aggravation des symptômes de l'asthme ou des problèmes respiratoires;

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- avez subi récemment des lésions à la bouche ou une chirurgie buccale (comme l'extraction d'une dent);
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si GRASTEK® est excrété dans le lait maternel;
- êtes atteint d'une maladie touchant le système immunitaire, p. ex., une maladie auto-immune, une maladie des complexes immuns ou un déficit immunitaire (grave);
- êtes atteint d'une affection maligne (p. ex., un cancer).

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Informez votre médecin au sujet de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales.** Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre d'autres médicaments sans danger pendant que vous recevez GRASTEK®. **Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée chez les patients.**

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La première dose de GRASTEK® doit être administrée uniquement au cabinet du médecin. Après avoir pris la première dose, vous ou votre enfant devez être surveillé pendant 30 minutes par un professionnel de la santé afin de vérifier l'apparition de symptômes d'une réaction allergique grave.

- Dans le cas de votre enfant, chaque dose de GRASTEK® doit être administrée par un adulte.
- Votre médecin peut prescrire, à vous ou votre enfant, des médicaments à prendre en cas de réaction allergique grave.

**Après la première dose, vous ou votre enfant pouvez prendre GRASTEK® à la maison. GRASTEK® ne doit être administré à votre enfant que sous la supervision d'un adulte.**

#### Dose habituelle

Le traitement au moyen de GRASTEK® peut être instauré à tout moment durant l'année. Pour obtenir une amélioration de vos symptômes au cours de la première saison de l'allergie au pollen des graminées, vous devez commencer à prendre GRASTEK® au moins 8 à 12 semaines avant le début habituel de la saison. Prenez GRASTEK® une fois par jour et aussi longtemps que votre médecin vous recommande de le prendre, c'est-à-dire, en général, au moins jusqu'à la fin de la saison de l'allergie au pollen des graminées.

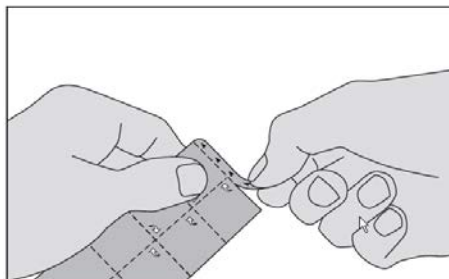
#### **Comment dois-je prendre GRASTEK®?**

1. Vous devez prendre le comprimé sans eau ni nourriture.
2. En vous assurant d'avoir les mains sèches, retirez le comprimé de l'emballage en soulevant soigneusement la pellicule d'aluminium.
3. Déposez immédiatement le comprimé sous la langue, où il se dissoudra.
4. N'avalez pas pendant environ une minute.

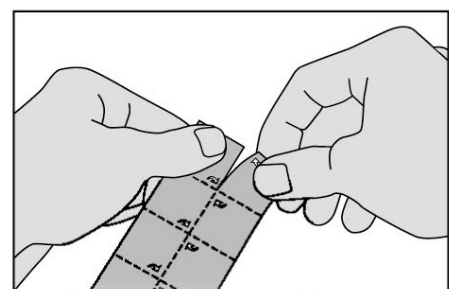
5. Vous ne devez pas boire ni manger pendant cinq minutes après la prise du comprimé.
6. Lavez-vous les mains après avoir manipulé le comprimé.

#### **Directives détaillées**

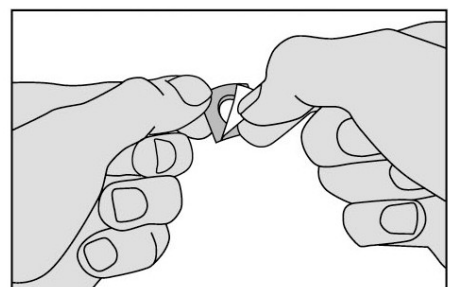
1. Retirez la languette marquée de triangles.

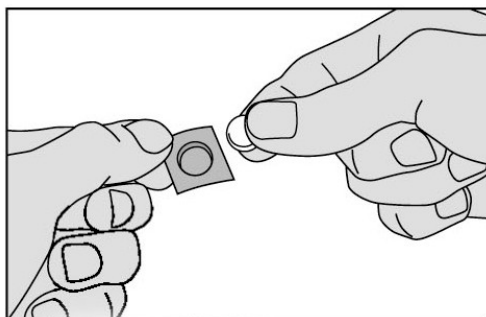


2. Séparez un carré de la plaquette alvéolée en suivant les lignes perforées.

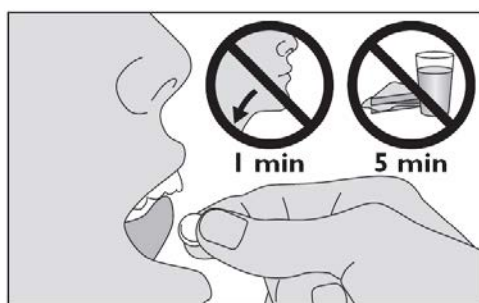


3. Retirez soigneusement le comprimé en soulevant la pellicule d'aluminium (*ne poussez pas le comprimé à travers la pellicule d'aluminium. Il pourrait être endommagé puisqu'il se brise facilement. Vous devez plutôt soulever le coin marqué de la pellicule, puis retirer la pellicule*). Prenez immédiatement le comprimé.





4. Placez le comprimé sous la langue. Attendez quelques secondes le temps qu'il se dissolve. N'avez pas pendant la première minute. Ne mangez pas et ne buvez pas pendant cinq minutes. Lavez-vous les mains après avoir manipulé le comprimé.



Renseignements généraux concernant l'utilisation efficace et sécuritaire de GRASTEK®

Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Vous ne devez pas en donner à qui que ce soit d'autre. L'état d'une autre personne, même si elle présente les mêmes symptômes que vous, pourrait être aggravé par la prise de ce médicament.

Au besoin, votre médecin peut aussi, par la même occasion, vous prescrire des médicaments afin de traiter toute réaction allergique pouvant être causée par la prise de GRASTEK®.

Dose oubliée ou interruption du traitement

Si vous oubliez de prendre une dose, reprenez le calendrier habituel le jour suivant. Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

Dose excessive

- Ne prenez pas plus d'un comprimé GRASTEK® par jour.
- Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tout autre médicament, GRASTEK® peut causer des effets secondaires, bien que ceux-ci ne surviennent pas chez tous les patients. Les effets secondaires se manifestent habituellement pendant les premiers jours ou les premières semaines du traitement, et ils disparaissent spontanément.

Les effets secondaires les plus fréquents de GRASTEK® comprennent :

- les démangeaisons ou l'enflure de la bouche;
- l'irritation de la gorge;
- les démangeaisons aux yeux, au nez et à la gorge.

Rarement, des réactions allergiques plus intenses à l'égard de GRASTEK® peuvent survenir, comme une enflure de la gorge, une difficulté à avaler ou à respirer et une altération de la voix. **Si vous éprouvez de tels symptômes, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien immédiatement et ne prenez aucune autre dose jusqu'à ce que votre médecin puisse évaluer votre état.**

Dans le cadre d'études cliniques, les effets secondaires suivants ont été signalés par des adultes ou par des enfants et des adolescents ayant été traités avec GRASTEK® :

*Très fréquents (observés chez au moins 1 patient sur 10) :*

Démangeaisons, enflure et/ou inflammation de la bouche, irritation de la gorge, enflure de la bouche.

*Fréquents (observés chez au moins 1 patient sur 100, mais chez moins de 1 patient sur 10) :*

**Bouche :** Picotement, engourdissement et/ou douleur de la bouche; et/ou inconfort, et/ou rougeur, inflammation et/ou brûlure; diminution de la sensibilité; sécheresse; vésicules; démangeaisons de la langue et/ou des lèvres; enflure des lèvres, de la langue et/ou de la gorge ou du palais; inflammation et/ou sensation de brûlure de la langue; douleur aux gencives.

**Gorge :** Serrement; difficulté à avaler; enflure des glandes; douleur, enflure et/ou rougeur; vésicules; sécheresse.

**Nez :** Éternuements; écoulement nasal; sécheresse; irritation de l'intérieur du nez; congestion; sensation d'inconfort dans le nez.

**Yeux :** Démangeaisons et/ou irritation; larmoiement.

**Autres :** Maux de tête; douleur et/ou gêne thoracique; rythme cardiaque rapide; essoufflement; toux; étourdissements; sensation anormale de la peau; nausées; maux d'estomac; fatigue; démangeaisons; éruption cutanée accompagnée de démangeaisons; urticaire; altération de la voix; sensation de corps étranger; rougeur subite de la peau; sensibilité excessive.

*Peu fréquents (observés chez au moins 1 patient sur 1 000, mais chez moins de 1 patient sur 100) :* Sensation que l'oreille est bouchée; sensation désagréable dans l'oreille; douleur au niveau de l'oreille; douleur au niveau des yeux; inflammation des yeux; enflure des yeux; irritation des paupières; rougeur au niveau des yeux; douleur dans la bouche; enflure des glandes salivaires; douleur à l'estomac; diarrhée; acidité dans l'estomac; saignement

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

des gencives; inflammation au niveau de la langue; vésicules au niveau des lèvres et de la bouche; douleur au moment d'avaler; sensation de gêne dans la bouche; sensibilité dentaire; salivation excessive; vomissements; douleur; virus gastrique; abcès buccal; infection de la peau autour des yeux; infection des voies respiratoires supérieures; perte d'appétit; somnolence; sensation de brûlure; céphalées causées par une sinusite; asthme; asthme provoqué par l'exercice physique; saignements de nez; obstruction nasale; respiration sifflante; enflure des amygdales; éruptions cutanées; rougeur au niveau de la peau; transpiration excessive.

L'effet secondaire suivant a été signalé dans le cadre de l'utilisation générale du médicament : œsophagite à éosinophiles pouvant se présenter sous la forme de l'un des symptômes suivants qui persiste ou qui s'aggrave : brûlures d'estomac, difficulté à avaler, douleur en avalant ou douleur à la poitrine.

L'effet secondaire suivant a également été signalé avec l'utilisation de GRASTEK® :

- bruits respiratoires aigus anormaux pouvant indiquer une difficulté à respirer.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Conserver GRASTEK® dans son emballage d'origine et protéger de l'humidité.
- Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes/effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
Très fréquents	Enflure de la bouche	√		
Fréquents	Enflure de la langue	√		
	Enflure de la gorge	√		
	Difficulté à avaler			√
	Gêne thoracique	√		
	Urticaire couvrant le corps	√		
	Démangeaisons sur tout le corps	√		
	Serrement de la gorge			√
	Difficulté à respirer			√
Rares	Réactions allergiques sévères ou asthme			Demandez des soins médicaux d'urgence
	Essoufflement			

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec GRASTEK®.*



**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez également signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé à ALK-Abelló, Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-663-0972 (en français) ou 1-800-325-7354 (en anglais)
- en remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) : +1 866-255-2244, ou
  - par courrier : ALK-Abelló, Inc.  
Pharmacovigilance  
Email: AdverseEvents@alk.net

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse <http://www.alk.net>, ou en communiquant avec **ALK-Abelló, Inc.** au 1-800-663-0972 (en français) ou 1-800-325-7354 (en anglais).

Bien que les renseignements figurant dans ce document soient à jour à la date mentionnée ci-dessous, des renseignements destinés aux consommateurs plus récents peuvent être obtenus auprès du fabricant, à l'adresse fournie ci-dessus.

Ce dépliant a été préparé par **ALK-Abelló A/S**.

Dernière révision : le 17 mai 2017

® Marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co. Inc.**, utilisée sous licence.

© 2013, 2017 Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.**  
Tous droits réservés.