Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

ITULATEK®

Extrait d'allergène standardisé, bouleau blanc (*Betula verrucosa*)

Comprimé sublingual

Pour utilisation sublinguale

12 SQ-Bet

Immunothérapie contre l'allergie

Classe thérapeutique : extraits d'allergène, bouleau blanc

Code ATC : V01AA05

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

http:/www.alk.net

Date d'approbation initiale :
15 avril 2020

Date de révision :
2 mai 2025

Numéro de contrôle : 287138

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Indication chez l'enfant : 1 Indications, 1.1 Pédiatrie, 4.1 Considérations posologiques, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 5 Surdose, 7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants (âgés de moins de 5 ans), 8 Effets indésirables, 8.1 Aperçu des effets indésirables, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques, 8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, 10.2 Pharmacodynamie, 14 Études cliniques, 14.1 Études cliniques par indication	2025-05

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1 Indications 5

1.1 Pédiatrie (âgés de 5 à 17 ans) 5

1.2 Gériatrie 5

2 Contre-indications 5

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 6

4 Posologie et administration 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.3 Administration 7

4.4 Dose oubliée 7

5 Surdose 7

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 7

7 Mises en garde et précautions 8

Généralités 8

Cancérogenèse et génotoxicité 9

Gastro-intestinal 9

Immunitaire 9
Respiratoire 10
7.1 Populations particulières 11
7.1.1 Grossesse 11
7.1.2 Allaitement 11
7.1.3 Enfants (âgés de moins de 5 ans) 11
7.1.4 Personnes âgées 11
8 Effets indésirables 11
8.1 Aperçu des effets indésirables 11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 12
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 18
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 19
8.4 Effets indésirables observés après la commercialisation 20
9 Interactions médicamenteuses 20
9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses 20
9.2 Interactions médicament-comportement 20
9.3 Interactions médicament-médicament 20
9.4 Interactions médicament-aliment 20
9.5 Interactions médicament-plante médicinale 21
9.6 Interactions médicament-examens de laboratoire 21
10 Pharmacologie clinique 21
10.1 Mode d'action 21
10.2 Pharmacodynamie 21
10.3 Pharmacocinétique 21
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 21
12 Particularités de manipulation du produit 22
Partie 2 : Renseignements scientifiques 23
13 Renseignements pharmaceutiques 23
14 Études cliniques 23
14.1 Études cliniques par indication 23
Rhinite allergique 23

15 Microbiologie 33
16 Toxicologie non clinique..... 33
Renseignements destinés aux patient·e·s 34

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

ITULATEK® (extrait d'allergène standardisé, comprimé sublingual de bouleau blanc [*Betula verrucosa*]) est indiqué comme immunothérapie contre l'allergie pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière modérée à sévère, avec ou sans conjonctivite, causée par le pollen de bouleau, d'aulne, de noisetier et/ou de chêne chez les enfants et les adultes âgés de 5 à 65 ans qui présentent des antécédents cliniques de symptômes de rhinite allergique, malgré la prise de médicaments pour soulager les symptômes, et des résultats positifs à un test de sensibilisation à un ou plusieurs pollens de bouleau, d'aulne, de noisetier ou de chêne (test cutané par piqûre et/ou dosage des IgE spécifiques).

Le traitement au moyen de ITULATEK® doit être prescrit et instauré uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies respiratoires allergiques et formé de façon appropriée à cet égard.

1.1 Pédiatrie (âgés de 5 à 17 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'immunothérapie par ITULATEK® ont été établies chez les enfants âgés de 5 à 17 ans. Par conséquent, l'indication chez ces patients est autorisée par Santé Canada use (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). L'innocuité et l'efficacité de ITULATEK® n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 5 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / 7.1.3 Enfants).

1.2 Gériatrie

L'innocuité et l'efficacité de de l'immunothérapie par ITULATEK® n'ont pas été établies chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / 7.1.4 Personnes âgées).

2 Contre-indications

ITULATEK® est contre-indiqué chez les patients qui :

- présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients non-médicinaux de la préparation ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- ont déjà présenté une réaction allergique systémique sévère à une immunothérapie contre le pollen de bouleau ou d'un arbre apparenté.
- souffrent d'asthme saisonnier ou chronique instable, mal contrôlé ou sévère (VEMS < 70 % de la valeur prédite après un traitement pharmacologique adéquat).
- 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 systémique.
- sont atteints d'une maladie inflammatoire évolutive ou aiguë touchant la cavité buccale, notamment un lichen plan buccal avec ulcères, une candidose buccale sévère ou l'extraction d'une dent (voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Patients présentant des lésions buccales).
- ont des antécédents d'œsophagite à éosinophiles.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement au moyen de ITULATEK® doit être prescrit et instauré uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies respiratoires allergiques et formé de façon appropriée à cet égard.
- Des réactions allergiques systémiques, y compris des réactions allergiques locales sévères, sont des risques connus chez des patients recevant une immunothérapie contre l'allergie, et peuvent exiger l'administration d'urgence d'épinéphrine, d'antihistaminiques, de bronchodilatateurs ou de corticostéroïdes à action systémique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Immunitaire).
- La disponibilité d'un dispositif d'épinéphrine doit être discutée avec le patient traité par ITULATEK® (ou son aidant). (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Généralités).
- Le premier comprimé de ITULATEK® doit être administré au cabinet du médecin, sous supervision médicale, et le patient doit être gardé sous surveillance pendant 30 minutes.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- La première dose de ITULATEK® 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 respiratoires.
- Le patient doit demeurer en observation pendant au moins 30 minutes après l'administration de la première dose, afin de déceler tout signe ou symptôme d'une réaction allergique systémique ou locale sévère. Si la première dose est adéquatement tolérée, les doses subséquentes peuvent être administrées sans surveillance médicale.
- L'administration de doses ultérieures à des enfants de moins de 12 ans doit se faire sous la supervision d'un adulte et l'enfant doit être surveillé pour déceler tout signe de réaction allergique, y compris des difficultés respiratoires. L'observation doit durer au moins 15 minutes.
- Le traitement avec ITULATEK® doit être instauré au moins 16 semaines avant la saison de pollen d'arbres, et il doit être poursuivi tout au long de la saison pollinique.
- Les méthodes de détermination de la sensibilité au pollen d'arbres doivent également inclure un test par piqûre cutanée et/ou un dosage sérologique d'IgE spécifiques contre l'extrait de pollen d'un ou de plusieurs pollens de bouleau, d'aulne, de noisetier ou de chêne.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de ITULATEK® est de un (1) comprimé sublingual (12 SQ-Bet) par jour.

Si aucune amélioration n'est observée au cours de la première année de traitement avec ITULATEK®, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les patients âgés de moins de 5 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / 7.1.3 Enfants).

4.3 Administration

- ITULATEK® 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 après quelques secondes.
- 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.

4.4 Dose oubliée

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

Il faut aviser les patients de consulter un médecin avant de reprendre le traitement avec ITULATEK® si celui-ci est interrompu pendant plus de 15 jours (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Immunitaire)

5 Surdose

Le risque d'effets indésirables peut augmenter avec la prise de plus d'un comprimé sublingual par jour. En cas de surdosage, une évaluation médicale immédiate est nécessaire et les effets indésirables doivent être traités selon les symptômes.

Une étude d'innocuité et de tolérabilité menée chez les adultes n'a révélé aucun problème d'innocuité avec la prise de 2 comprimés ITULATEK® par jour pendant 28 jours.

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

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Sublinguale	Comprimé sublingual 12 SQ-Bet*	Gélatine (à base de poisson) Mannitol Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

* SQ-Bet est l'unité posologique pour ITULATEK®. SQ est une méthode de standardisation de la puissance biologique, de la teneur de l'allergène principal et de la complexité de l'extrait d'allergène. Bet est l'abréviation de « Betula ».

Description

ITULATEK® est offert sous forme de comprimé sublingual rond, de couleur blanche ou blanc cassé, dont l'une des faces est gravée d'un ovale. ITULATEK® est conçu pour se dissoudre rapidement sous la langue après quelques secondes.

Chaque comprimé ITULATEK® renferme 12 SQ-Bet d'extrait naturel standardisé de pollen de bouleau blanc (*Betula verrucosa*). ITULATEK® ne contient pas de lactose.

La substance active est un extrait d'allergène standardisé dérivé du pollen de bouleau blanc.

Les comprimés sublinguaux ITULATEK® sont offerts dans des plaquettes alvéolées d'aluminium, 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).

ITULATEK® est offert sous forme de comprimé à désintégration orale conçu pour se dissoudre rapidement sous la langue après quelques secondes. L'ingrédient actif est un extrait naturel de pollen de bouleau, purifié et standardisé. La concentration de chaque comprimé sublingual est de 12 SQ-Bet, qui est déterminée en fonction de la teneur de l'allergène principal et de l'activité allergénique totale.

7 Mises en garde et précautions

Veuillez consulter l'ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES de la section 3.

Généralités

Comme avec toute autre immunothérapie, les patients traités avec ITULATEK® peuvent présenter une enflure locale d'intensité sévère ou pouvant s'aggraver avec le temps. Étant donné le risque d'atteinte des voies respiratoires supérieures, le traitement avec ITULATEK® doit être interrompu chez ces patients (voir Expérience dans les essais cliniques dans la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

La disponibilité d'un dispositif d'épinéphrine doit être discutée avec le patient traité par ITULATEK® (ou son aidant).

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

Il ne faut pas instaurer de traitement avec ITULATEK® chez les femmes enceintes.

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

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ITULATEK à des patients présentant des maladies auto-imunes systémiques évolutives et à des patients ayant des déficits immunitaires, des immunodéfiences ou une immuno-suppression ou une maladie néoplasique maligne puisque l'effet de l'immunothérapie contre l'allergie dans ces conditions n'est pas connu. Le médecin devrait donc soupeser les risques et les bienfaits sur une base individuelle.

Cancérogenèse et génotoxicité

L'extrait d'allergène de pollen de bouleau ne s'est pas révélé mutagène dans les conditions prévalant lors de deux tests de mutagénicité in vitro (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée chez les animaux avec un extrait d'allergène de pollen de bouleau.

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 ITULATEK® 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.

Immunitaire

Réactions allergiques systémiques

Comme avec toute autre immunothérapie, des réactions allergiques systémiques susceptibles de mettre la vie des patients en danger peuvent survenir. De plus, ITULATEK® peut causer des réactions locales sévères, y compris un œdème laryngo-pharyngé pouvant entraver la respiration et mettre en danger la vie du patient. Les signes et les symptômes associés à une réaction allergique systémique 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.

Le traitement des réactions allergiques sévères peut nécessiter l'administration d'épinéphrine, d'antihistaminiques, de bronchodilatateurs en inhalation et/ou de corticostéroïdes à action systémique. Les effets de l'épinéphrine peuvent être potentialisés chez les patients traités au moyen d'antidépresseurs tricycliques, d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et/ou d'inhibiteurs de la COMT avec de possibles conséquences fatales. Les effets de l'épinéphrine peuvent être réduits chez les patients traités au moyen de bêta-bloquants.

La première dose de ITULATEK® 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 au moins 30 minutes après l'administration de la première dose de ITULATEK®. Il faut cesser immédiatement le traitement avec ITULATEK® chez tout

patient qui présente des signes cliniques d'une réaction allergique systémique ou locale sévère. Dans un tel cas, il faut envisager l'interruption définitive du traitement avec ITULATEK®. Il faut également informer les patients à propos des symptômes d'une réaction allergique sévère, et leur demander de cesser de prendre ITULATEK®, d'obtenir des soins médicaux immédiats et de communiquer avec leur médecin si de tels symptômes surviennent après la prise de ITULATEK®.

Il peut également s'avérer nécessaire de surveiller adéquatement le patient lors de l'administration de la première dose en cas de réinstauration du traitement avec ITULATEK® après une interruption de plus de 15 jours (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES / 8.4 Effets indésirables observés après la commercialisation).

L'administration de doses ultérieures à des enfants de moins de 12 ans doit se faire sous la supervision d'un adulte et l'enfant doit être surveillé pour déceler tout signe de réaction allergique, y compris des difficultés respiratoires. L'observation doit durer au moins 15 minutes

La procédure d'auto-administration d'urgence de l'épinéphrine doit être enseignée aux patients recevant une immunothérapie et à qui l'on prescrit de l'épinéphrine (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES). Il faut demander aux patients d'obtenir des soins médicaux immédiats après l'utilisation d'épinéphrine autoadministré et d'interrompre le traitement avec ITULATEK®.

Les patients souffrant de maladie cardiaque, comme une angine de poitrine instable, un infarctus du myocarde récent, une arythmie importante ou une hypertension non maîtrisée, peuvent courir un risque accru en cas de réactions allergiques systémiques sévères. L'expérience clinique est limitée concernant le traitement avec ITULATEK® chez les patients souffrant de maladie cardiaque, et l'immunothérapie contre l'allergie doit être prescrite avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire grave.

Patients souffrant d'un syndrome d'allergie orale

Les patients souffrant d'un syndrome d'allergie orale préexistant peuvent être plus enclins à présenter des réactions indésirables locales et avec une sévérité accrue. Si des réactions indésirables locales significatives surviennent pendant le traitement, l'utilisation d'une pharmacothérapie antiallergique (par exemple, des antihistaminiques) doit être envisagée.

Patients présentant des lésions buccales

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, à la perte d'une dent ou à l'extraction d'une dent, le traitement avec ITULATEK® doit être interrompu afin de permettre la guérison de la cavité buccale.

Respiratoire

Patients atteints d'asthme

L'immunothérapie avec ITULATEK® est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme instable sévère ou non contrôlé (chronique ou saisonnier). Pendant le traitement avec ITULATEK®, 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 (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients souffrant d'asthme contrôlé qui présentent une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement avec ITULATEK® doit être reportée jusqu'à ce que l'infection soit guérie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'immunothérapie avec ITULATEK® ne doit pas être instaurée pendant la grossesse, car des réactions systémiques sévères peuvent nuire à la mère et au fœtus. On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'usage de ITULATEK® pendant la grossesse. Pour les études chez l'animal, se référer à la 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée clinique en ce qui concerne l'emploi de ITULATEK® pendant l'allaitement. On ignore si ITULATEK® est excrété dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants (âgés de moins de 5 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'immunothérapie par ITULATEK® n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 5 ans.

7.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de l'immunothérapie par ITULATEK® n'ont pas été établies chez les patients de plus de 65 ans.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Comme avec toute autre immunothérapie, des réactions allergiques systémiques susceptibles de mettre la vie des patients en danger peuvent survenir. De plus, ITULATEK® peut causer des réactions locales sévères, y compris un œdème laryngo-pharyngé entraver la respiration et mettre en danger la vie du patient. Les signes et les symptômes associés à une réaction allergique systémique 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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION / Immunitaire et 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Le pourcentage d'adultes ayant abandonné les études cliniques en raison d'un effet indésirable relié au traitement pendant l'exposition à ITULATEK® ou au placebo était de 7 % (32 patients sur 436) et de 2 % (8 patients sur 421), respectivement. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ayant mené à l'abandon de l'étude chez les adultes exposés à ITULATEK® étaient les suivants : irritation de la gorge (10 patients sur 436), prurit buccal (8 patients sur 436), enflure de la bouche (8 patients sur 436),

enflure de la langue (5 patients sur 436), œdème pharyngé (5 patients sur 436) et prurit auriculaire (5 patients sur 436). Le pourcentage d'enfants et d'adolescents (âgés de 5 à 17 ans) ayant abandonné le traitement avec ITULATEK® ou le placebo en raison d'un effet indésirable relié au traitement était de 3 % (17 patients sur 508) et de 1 % (5 patients sur 516), respectivement.

De façon cumulées sur l'ensemble des essais cliniques, un adolescent a présenté une réaction anaphylactique grave reliée à la première administration de ITULATEK® et a nécessité l'administration d'épinéphrine. (Voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents). Aucune des études ne comprenait la co-prescription d'épinéphrine.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Expérience dans les essais cliniques

Les données sur l'innocuité présentées ci-dessous proviennent d'une analyse groupée de trois études cliniques de phase II et III (TT-02, TT-03 et TT-04) d'une durée moyenne allant de 23 à 32 semaines. Au total, 857 adultes (âgés de 18 ans et plus) présentant une rhinite allergique causée par le pollen de bouleau, avec ou sans conjonctivite, ont été répartis au hasard, parmi lesquels 436 adultes avaient déjà reçu au moins une dose de ITULATEK® (12 SQ-Bet). Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les patients recevant le traitement actif et ceux recevant le placebo. (Pour obtenir les caractéristiques démographiques détaillées, veuillez consulter 14 ÉTUDES CLINIQUES / 14.1 Études cliniques par indication).

La majorité des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables le plus souvent rapportés étaient des réactions allergiques locales qui survenaient habituellement dans les premiers jours suivant l'instauration du traitement et disparaissaient dans les un à trois mois. Dans la majorité des cas, les réactions commençaient dans les 10 minutes suivant la prise de ITULATEK® à chaque jour de traitement et diminuaient dans l'heure qui suivait. Chez une minorité de patients, les réactions locales persistaient après les premiers un à trois mois.

Le **Tableau *2*** présente les effets indésirables reliés au traitement et rapportés chez au moins 1 % des adultes traités avec ITULATEK® et observés plus souvent que chez les patients recevant le placebo de l'analyse groupée.

Tableau 2 Effets indésirables reliés au traitement et rapportés chez ≥ 1 % des adultes souffrant de rhinoconjonctivite causée par le pollen de bouleau et traités avec ITULATEK®, observés à une fréquence supérieure à celle du placebo, dans les études cliniques de phase II et III groupées

	ITULATEK® **n = 436** **n (%)**	**Placebo** **n = 421** **n (%)**
Troubles auditifs et labyrinthiques	**56 (13 %)**	**4 (< 1 %)**
Prurit auriculaire	56 (13 %)	4 (< 1 %)
Troubles oculaires	24 (6 %)	15 (4 %)
Prurit oculaire	13 (3 %)	12 (3 %)
Larmoiement accru	7 (2 %)	1 (< 1 %)
Conjonctivite allergique	5 (1 %)	3 (< 1 %)
Troubles gastro-intestinaux	295 (68 %)	61 (14 %)
Prurit buccal	167 (38 %)	24 (6 %)
Prurit de la langue	57 (13 %)	7 (2 %)
Paresthésie buccale	49 (11 %)	15 (4 %)
Enflure de la bouche	41 (9 %)	1 (< 1 %)
Enflure des lèvres	31 (7 %)	1 (< 1 %)
Inconfort buccal	24 (6 %)	2 (<1%)
Enflure de la langue	24 (6 %)	2 (< 1 %)
Hypoesthésie buccale	20 (5 %)	5 (1 %)
Prurit des lèvres	20 (5 %)	2 (< 1 %)
Œdème buccal	14 (3 %)	-
Dysphagie	12 (3 %)	-
Stomatite	8 (2 %)	1 (< 1 %)
Dyspepsie	7 (2 %)	-
Douleur buccale	7 (2 %)	5 (1 %)
Inconfort de la langue	7 (2 %)	2 (< 1 %)
Glossodynie	6 (1 %)	1 (< 1 %)
Œdème des lèvres	5 (1 %)	-
Troubles généraux et au site d'administration	9 (2 %)	1 (< 1 %)
Sensation de corps étranger	9 (2 %)	1 (< 1 %)
Troubles du système immunitaire	7 (2 %)	1 (< 1 %)
Syndrome d'allergie orale	7 (2 %)	1 (< 1 %)
Infections et infestations	7 (2 %)	1 (< 1 %)
Rhinite	7 (2 %)	1 (< 1 %)
Troubles du système nerveux	6 (1 %)	1 (< 1 %)
Dysgueusie	6 (1 %)	1 (< 1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	181 (42 %)	37 (7 %)

	ITULATEK® **n = 436** **n (%)**	**Placebo** **n = 421** **n (%)**
Irritation de la gorge	126 (29 %)	13 (3 %)
Douleur oropharyngée	24 (6 %)	4 (< 1 %)
Enflure pharyngé	26 (6 %)	1 (< 1 %)
Toux	22 (5 %)	3 (< 1 %)
Gorge sèche	10 (2 %)	2 (< 1 %)
Œdème pharyngé	10 (2 %)	-
Dysphonie	9 (2 %)	1 (< 1 %)
Rhinorrhée	9 (2 %)	5 (1 %)
Paresthésie pharyngée	7 (2 %)	1 (< 1 %)
Dyspnée	5 (1 %)	3 (< 1 %)
Prurit nasal	5 (1 %)	4 (< 1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	6 (1 %)	3 (< 1 %)
Urticaire	6 (1 %)	3 (< 1 %)

n = nombre de sujets, l'âge est fondé sur l'âge recueilli au moment de la sélection

Des effets indésirables reliés au traitement ont été rapportés par 345 (79 %) des patients du groupe traité avec ITULATEK®, comparativement à 134 (32 %) des patients du groupe placebo.

Les effets indésirables reliés au traitement le plus souvent rapportés dans les études chez les patients traités avec ITULATEK® étaient des réactions locales au site d'administration qui comprenaient des démangeaisons, une irritation, des changements dans les sensations, un inconfort, une enflure et de la douleur au niveau de la bouche, de la gorge et des oreilles. Un prurit buccal a aussi été rapporté chez 38 % des patients traités avec ITULATEK®, comparativement à 6 % des patients recevant placebo. Une irritation de la gorge a été signalée chez 29 % des patients traités avec ITULATEK®, comparativement à 3 % des patients recevant le placebo.

Le syndrome d'allergie orale peut s'aggraver durant l'instauration du traitement, les symptômes peuvent disparaître avec la poursuite du traitement. Le syndrome d'allergie orale reliée au traitement ou l'aggravation du syndrome d'allergie orale ont été rapportés par 7 (2 %) patients traités avec ITULATEK® et 1 patient (< 1 %) recevant le placebo.

Au total, 74 % (323 sur 436) des patients adultes traités avec ITULATEK® ont rapportés au moins une réaction locale au site d'administration, comparativement à 19 % (79 sur 421) des sujets recevant le placebo.

Des effets indésirables sévères reliés au traitement ont été rapportés par 21 patients sur 436 (5 %) traités avec ITULATEK® et 1 patients sur 421 (< 1 %) recevant le placebo. Ces effets indésirables étaient des réactions locales au site d'administration et comprenaient une irritation de la bouche et un prurit buccal. Une enflure locale considérée comme sévère a été observée chez 6 patients sur 436 (1 %) traités avec ITULATEK®. Tous les patients ont été traités au moyen d'un médicament pour soulager les symptômes comme des antihistaminiques ou des stéroïdes oraux.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Enfants (âgés de 5 à 11 ans)

Les données sur l'innocuité chez les enfants (âgés de 5 à 11 ans) proviennent d'un essai clinique de phase III (TT-06) d'une durée approximative de 12 mois. Au total, 597 enfants présentant une rhinite allergique causée par le pollen de bouleau, avec ou sans conjonctivite, ont été répartis au hasard, parmi lesquels 297 enfants avaient reçu au moins une dose de ITULATEK® (12 SQ-Bet). Les caractéristiques démographiques des patients étaient semblables pour le traitement actif et le traitement par placebo. (Pour obtenir les caractéristiques démographiques détaillées, veuillez consulter 14 ÉTUDES CLINIQUES / 14.1 Études cliniques par indication).

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les enfants traités avec ITULATEK® était comparable à celui observé chez les patients adultes. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et ont été observés avec une catégorie de fréquence comparable chez les enfants par rapport aux adultes. Cependant, les effets indésirables suivants, reliés au traitement et rapportés chez au moins (≥)1 % des patients enfants, ont été observés plus souvent chez les enfants que chez les adultes : douleur abdominale (3 % comparativement à < 1 %), nausées (2 % comparativement à < 1 %), érythème de la muqueuse buccale (1 % comparativement à 0 %), vomissements (1 % comparativement à < 1 %), rhinite allergique (1 % comparativement à < 1 %).

Le syndrome d'allergie orale relié au traitement ou l'aggravation du syndrome d'allergie orale ont été rapportés par 5 (2 %) enfants traités avec ITULATEK® et n'a pas été signalé chez les enfants recevant le placebo.

Le profil d'innocuité chez les enfants atteints d'asthme déclaré était comparable à celui des enfants non asthmatique.

Le **Tableau *3*** présente les effets indésirables reliés au traitement et rapportés chez ≥ 1 % des enfants traités avec ITULATEK® et observés plus souvent que chez les patients recevant le placebo.

Tableau 3 Effets indésirables reliés au traitement et rapportés chez ≥ 1 % des enfants souffrant de rhinoconjonctivite causée par le pollen de bouleau et traités avec ITULATEK®, observés à une fréquence supérieure à celle du placebo, dans les études cliniques de phase II et III groupées

	ITULATEK® **n = 297** **n (%)**	**Placebo** **n = 300** **n (%)**
Troubles auditifs et labyrinthiques	13 (4 %)	3 (1 %)
Prurit auriculaire	13 (4 %)	3 (1 %)
Troubles oculaires	**8 (3 %)**	**2 (1 %)**
Prurit oculaire	5 (2 %)	1 (< 1 %)
Conjonctivite allergique	3 (1 %)	1 (< 1 %)
Troubles gastro-intestinaux	**136 (46 %)**	**21 (7 %)**
Prurit buccal	69 (23 %)	8 (3 %)
Prurit de la langue	40 (13 %)	5 (2 %)
Paresthésie buccale	13 (4 %)	3 (1 %)

	ITULATEK® **n = 297** **n (%)**	**Placebo** **n = 300** **n (%)**
Inconfort buccal	12 (4 %)	2 (1 %)
Enflure de la bouche	11 (4 %)	2 (1 %)
Enflure des lèvres	10 (3 %)	-
Douleur abdominale	8 (3 %)	2 (1 %)
Prurit des lèvres	7 (2 %)	3 (1 %)
Nausées	7 (2 %)	-
Dysphagie	5 (2 %)	-
Œdème des lèvres	3 (1 %)	-
Érythème de la muqueuse buccale	3 (1 %)	-
Vomissements	3 (1 %)	-
Troubles généraux et au site d'administration	**6 (2 %)**	**-**
Sensation de corps étranger	6 (2 %)	-
Troubles du système immunitaire	**5 (2 %)**	**-**
Syndrome d'allergie orale	5 (2 %)	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	**72 (24 %)**	**16 (5 %)**
Irritation de la gorge	57 (19 %)	13 (4 %)
Toux	7 (2 %)	3 (1 %)
Paresthésie pharyngée	6 (2 %)	-
Douleur oropharyngée	5 (2 %)	1 (< 1 %)
Prurit nasal	3 (1 %)	1 (< 1 %)
Rhinite allergique	3 (1 %)	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	**3 (1 %)**	**-**
Urticaire	3 (1 %)	-

n = nombre de participants ayant subi un événement, % = participants ayant subi un événement en pourcentage du nombre total de participants dans le groupe de traitement. L'âge est fondé sur l'âge recueilli au moment de la sélection. Les enfants (âgés de 5 à 11 ans) n'ont été inclus que dans l'étude TT-06.

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

Les données sur l'innocuité chez les adolescents proviennent d'une analyse groupée de trois études cliniques de phase II et III (TT-02, TT-03 et TT-04) d'une durée moyenne allant de 23 à 32 semaines. Au total, 427 adolescents (âgés de 11 à 17 ans) présentant une rhinite allergique causée par le pollen de bouleau, avec ou sans conjonctivite, ont été répartis au hasard, parmi lesquels 211 adolescents avaient reçu au moins une dose de ITULATEK® (12 SQ-Bet). Les caractéristiques démographiques des patients étaient semblables pour le traitement actif et le traitement par placebo. (Pour obtenir les caractéristiques démographiques détaillées, veuillez consulter 14 ÉTUDES CLINIQUES / 14.1 Études

cliniques par indication).

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les patients adolescents traités avec ITULATEK® était comparable à celui observé chez les patients adultes. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et ont été observés avec une catégorie de fréquence comparable chez les adolescents par rapport aux adultes. Cependant, les effets indésirables suivants, reliés au traitement et rapportés chez ≥ 1 % des patients adolescents, ont été observés plus souvent chez les patients adolescents que chez les patients adultes : glossite (1 % comparativement à < 1 %), irritation de la gorge (31 % comparativement à 29 %), éruption cutanée (1 % comparativement à < 1 %).

Un patient adolescent a présenté une réaction anaphylactique grave reliée au traitement à la première administration de ITULATEK®. Le patient a été traité avec de l'épinéphrine et le traitement a été discontinué.

Le syndrome d'allergie orale relié au traitement ou l'aggravation du syndrome d'allergie orale a été rapportés par 1 (< 1 %) adolescent traité avec ITULATEK® et 1 (< 1 %) adolescent recevant le placebo.

Le **Tableau *4*** présente les effets indésirables reliés au traitement et rapportés chez ≥ 1 % des adolescents traités avec ITULATEK® et observés plus souvent que chez les patients recevant le placebo.

Tableau 4 Effets indésirables reliés au traitement et rapportés chez ≥ 1 % des adolescents souffrant de rhinoconjonctivite causée par le pollen de bouleau et traités avec ITULATEK®, observés à une fréquence supérieure à celle du placebo, dans les études cliniques de phase II et III groupées

	ITULATEK® **n = 211** **n (%)**	**Placebo** **n = 216** **n (%)**
Troubles auditifs et labyrinthiques	**13 (6 %)**	**-**
Prurit auriculaire	13 (6 %)	-
Troubles gastro-intestinaux	**115 (55 %)**	**24 (11 %)**
Prurit buccal	60 (28 %)	13 (6 %)
Prurit de la langue	26 (12 %)	4 (2 %)
Paresthésie buccale	16 (8 %)	5 (2 %)
Enflure de la bouche	14 (7%)	4 (2 %)
Prurit des lèvres	7 (3 %)	-
Enflure des lèvres	7 (3 %)	1 (< 1 %)
Inconfort buccal	7 (3 %)	1 (< 1 %)
Enflure de la langue	7 (3 %)	-
Hypoesthésie buccale	4 (2 %)	1 (< 1 %)
Glossite	3 (1 %)	-
Douleur buccale	3 (1 %)	1 (< 1 %)
Stomatite	3 (1 %)	1 (< 1%)
Inconfort de la langue	3 (1 %)	1 (< 1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	**77 (36 %)**	**11 (5 %)**
Irritation de la gorge	65 (31 %)	9 (4 %)

	ITULATEK® **n = 211** **n (%)**	**Placebo** **n = 216** **n (%)**
Toux	7 (3 %)	2 (1 %)
Enflure pharyngé	6 (3 %)	1 (< 1 %)
Douleur oropharyngée	5 (2 %)	-
Œdème pharyngé	3 (1 %)	1 (< 1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	**3 (1 %)**	**-**
Éruption cutanée	3 (1 %)	-

n = nombre de participants ayant subi un événement, % = participants ayant subi un événement en pourcentage du nombre total de participants dans le groupe de traitement. L'âge est fondé sur l'âge recueilli au moment de la sélection.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants sont apparus moins fréquemment (< 1 %) :

- **Troubles cardiaques** : tachycardie
- **Troubles auditifs et labyrinthiques** : gêne auriculaire, acouphènes
- **Troubles oculaires** : irritation oculaire, œdème palpébral, sensation de corps étranger dans les yeux
- **Troubles gastro-intestinaux** : douleur dans le haut de l'abdomen, aptyalisme, diarrhée, hypertrophie de la luette, flatulences, gastrite, douleur gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, érythème gingival, enflure des gencives, glossite, vésicule labiale, ulcères de la bouche, gêne œsophagienne, irritation œsophagienne, douleur à l'œsophage, vésicules dans la muqueuse buccale, œdème du palais, enflure du palais, régurgitation, vésicules sur la langue, œdème de la langue, ulcères de la langue, vomissements
- **Troubles généraux et au site d'administration** : gêne thoracique, fatigue, sensation de chaleur, malaise, hémorragie de la muqueuse, douleur thoracique non cardiaque, enflure
- **Troubles du système immunitaire** : allergie saisonnière
- **Infections et infestations** : conjonctivite, herpès buccal, sinusite
- **Blessure, empoisonnement et complications chirurgicales** : surdose intentionnelle, surdose, blessure à la bouche
- **Investigations** : taux anormal d'aspartate aminotransférase, taux anormal de lactate déshydrogénase sanguine, taux anormal de bilirubine sanguine, électrocardiogramme anormal, baisse du pH gastrique, taux anormal des transaminases
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : troubles de l'appétit
- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, enflure des articulations, myalgie
- **Troubles du système nerveux** : sensation de brûlure, dysarthrie
- **Troubles psychiatriques** : agitation
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : asthme, catarrhes, sensation d'étouffement, raclement de gorge, dyspnée au repos, épitaxie, geignement, augmentation de sécrétion dans les voies respiratoires supérieures, œdème laryngé, irritation du larynx, inconfort nasal, gêne oropharyngée, enflure oropharyngée, hypoesthésie pharyngée
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : œdème angioneurotique, dermatite atopique, peau sèche, érythème, éruption cutanée

- **Troubles vasculaires** : bouffées vasomotrices

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

- Réactions allergiques systémiques : aucun des sujets exposés à ITULATEK® n'a présenté de réactions allergiques systémique.
- Réactions locales graves et sévères et évolution des réactions buccales vers la gorge : aucun sujet exposé à ITULATEK® n'a présenté un enflure local sévère d'origine allergique ou une atteinte des voies respiratoires. Le serrement de la gorge (n = 1), l'œdème pharyngé (n = 1) et la dysphagie (n = 1) comptent parmi les réactions sévères ayant touché la gorge.
- Asthme aigu : aucun cas d'exacerbation grave de l'asthme reliée au traitement n'a été observé chez les sujets exposés à ITULATEK®.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Enfants (âgés de 5 à 11 ans)

Les effets indésirables suivants sont apparus moins fréquemment (< 1 %) chez les enfants :

- **Troubles oculaires :** irritation oculaire, enflure des paupières
- **Troubles gastro-intestinaux :** douleur dans le haut de l'abdomen, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, glossite, glossodynie, hypoesthésie buccale, vésicules sur la langue, ulcères de la bouche, odynophagie, douleur buccale, stomatite, œdème de la langue, inconfort lingual, érythème lingual, ulcères de la langue
- **Troubles généraux et au site d'administration :** douleur thoracique, enflure du visage
- **Infections et infestations :** molluscum contagiosum, otite moyenne
- **Investigations :** perte de poids
- **Troubles du système nerveux :** céphalées, dysgueusie
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:** asthme, sensation d'étouffement, sécheresse de la gorge, dysphonie, congestion nasale, obstruction nasale, œdème pharyngé, rhinorrhée, éternuements, sensation de suffocation, raclement de gorge, serrement de la gorge
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** dermatite, eczéma, prurit, éruption cutanée, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée prurigineuse

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

Les effets indésirables suivants sont apparus moins fréquemment (< 1 %) chez les adolescent :

- **Troubles auditifs et labyrinthiques :** gêne auriculaire
- **Troubles oculaires :** blépharite, hyperémie conjonctival, irritation oculaire, hyperémie oculaire
- **Troubles gastro-intestinaux :** douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, aérophagie, dyspepsie, dysphagie, érythème labial, œdème de la bouche, irritation œsophagienne, douleur œsophagienne, érythème de la muqueuse buccale, hypersécrétion salivaire, ulcères de la langue
- **Troubles généraux et au site d'administration :** asthénie, douleur thoracique, malaise, pyrexie, sensation de corps étranger
- **Troubles du système immunitaire :** réaction anaphylactique, hypersensibilité, syndrome d'allergie orale

- **Infections et infestations :** rhinopharyngite, sinusite
- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** douleur aux extrémités
- **Troubles du système nerveux :** trouble de l'attention, céphalées, troubles du sommeil, trouble de l'élocution, dysgueusie
- **Troubles psychiatriques :** troubles mentaux, crise de panique
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:** bronchospasme, catarrhes, sécheresse de la gorge, dyspnée, congestion nasale, prurit nasal, gêne oropharyngée, érythème pharyngé, hypoesthésie pharyngée, paresthésie pharyngée, rhinorrhée, serrement de la gorge, congestion des voies respiratoires supérieures
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** dermatite atopique, eczéma, prurit

8.4 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés après la commercialisation de ITULATEK®.

Troubles gastro-intestinaux : œsophagite à éosinophiles (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Gastro-intestinal)

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

ITULATEK® n'a été associé à aucune interaction médicamenteuse potentielle, et aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée chez l'humain.

En outre, l'administration concomitante de ITULATEK® et d'autres immunothérapies n'a pas fait l'objet d'études.

9.2 Interactions médicament-comportement

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.

L'interaction de ITULATEK avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.3 Interactions médicament-médicament

Les interactions de ITULATEK® avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

- Voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS pour connaître les interactions médicamenteuses potentielles avec les bêta-bloquants.
- Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Généralités pour connaître les interactions médicamenteuses potentielles avec les IMAO ou avec les antidépresseurs tricycliques.

9.4 Interactions médicament-aliment

Les patients allergiques au pollen d'arbres peuvent présenter des symptômes d'allergie orale à la suite de l'ingestion d'aliments qui croisent avec le pollen d'arbres. Les symptômes comprennent le prurit oropharyngé et des gonflements. Les patients traités avec ITULATEK® qui présentent une allergie alimentaire apparentée pourraient subir plus souvent des réactions locales et des interruptions

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

9.6 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'études.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

L'immunothérapie cible le système immunitaire. Son objectif est de prévenir ou de supprimer les symptômes d'allergie, tels que la rhinite allergique, par l'administration répétée de l'allergène en cause. L'effet de l'immunothérapie sublinguale serait attribuable à des mécanismes immunomodulateurs locaux et systémiques (immunodéviation), 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.

10.2 Pharmacodynamie

Changements immunologiques en réponse à ITULATEK® :

Les essais cliniques (TT-02, TT-03, TT-04 et TT-06) ont montré que le traitement avec ITULATEK® a induit une augmentation temps et dose dépendants des taux sériques d'IgE spécifiques du bouleau et d'IgG4 et d'IgE-BF spécifiques du bouleau comparativement au placebo pendant le traitement. Le taux d'IgE spécifiques du bouleau a culminé environ un mois après l'instauration du traitement, puis a graduellement diminué tout au long de la saison non pollinique et de la saison de pollen d'arbres alors que le taux d'IgG4 spécifiques du bouleau a graduellement augmenté avec le temps pendant toute la durée du traitement. Dans tous les essais, la même tendance d'augmentation temps et dose dépendants des taux sériques d'anticorps pendant la période de traitement a été observée pour l'IgE et l'IgG4 qui se fixe efficacement à l'extrait d'aulne, de noisetier ou de chêne mais dans une moindre mesure comparativement à celle de l'IgE spécifique du bouleau correspondant et particulièrement, de l'IgG4 spécifique du bouleau.

10.3 Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacocinétique chez l'animal ou étude clinique visant à évaluer le profil pharmacocinétique et le métabolisme de l'extrait d'allergène de pollen de bouleau n'a été réalisée.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Garder le produit dans sa plaquette alvéolée d'origine jusqu'à son utilisation pour le protéger de l'humidité.

12 Particularités de manipulation du produit

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation pour ITULATEK®.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

La puissance biologique de la substance médicamenteuse est exprimée en unités SQ-Bet. Chaque lot de substance médicamenteuse est standardisé par rapport à la préparation de référence interne à l'entreprise. Durant la standardisation, la puissance (en SQ-Bet) assignée à la substance médicamenteuse est établie en fonction de l'activité allergénique totale et de la teneur en allergène majeur.

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : Extrait d'allergène standardisé, bouleau blanc (*Betula verrucosa*).

Formule moléculaire et masse moléculaire : Mélange complexe de protéines et d'autres substances biologiquement dérivées extraites de pollen de bouleau blanc partiellement purifié. Les renseignements structurels détaillés ne sont pas connus.

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 bouleau. 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.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Rhinite allergique

L'innocuité et l'efficacité de ITULATEK® (12 SQ-Bet) pour le traitement de sujets présentant une rhinite allergique et/ou de la conjonctivite causées par le pollen de bouleau ont été évaluées dans le cadre de deux études d'efficacité clinique pivots de phase III, menée sur le terrain à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo (étude TT-04 et TT-06).

Tableau 5 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur de la rhinite allergique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge (tranche)	Sexe Hommes (%) / Femmes (%)
TT-04	Phase 3 : efficacité et innocuité multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, contrôlée par placebo	12 SQ-Bet 1 f.p.j. placebo entre 6,5 mois et 9,5 mois	320 314 (Total = 634)	12 à 65 ans (36)	298 (47) / 336 (53)
TT-06	Phase 3 : efficacité et innocuité multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, contrôlée par placebo	12 SQ-Bet 1 f.p.j. Placebo 1 f.p.j. environ 12 mois	473 479 (Total = 952)	5 à 17 ans (10,2)	573 (60) / 379 (40)

Étude TT-04

L'étude TT-04 était une étude multicentrique de phase III, à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle et contrôlée par placebo menée sur le terrain en Europe (Suède, Finlande, Danemark, Pologne, Allemagne, République Tchèque et France) et en Russie, qui a comparé l'efficacité de ITULATEK® (n = 320) et celle d'un placebo (n = 314) dans le traitement des sujets présentant une rhinite allergique causée par le pollen de bouleau, avec ou sans conjonctivite. Les sujets âgés de 12 à 65 ans étaient recrutés s'ils présentaient des antécédents de rhinoconjonctivite allergique symptomatique ainsi qu'une sensibilité au pollen de bouleau, confirmée par la présence d'IgE spécifiques et de résultats positifs d'un test cutané par piqûre.

Au total, 60 sujets adolescents (9,5 %) ont été inclus dans l'étude.

Les sujets devaient tenir un journal quotidien le soir pendant 7 jours durant la saison de pollen de bouleau de l'année précédente afin de recueillir des renseignements sur les symptômes de rhinite et/ou de conjonctivite, l'utilisation des médicaments pour soulager les symptômes et les répercussions de la rhinite et/ou de la conjonctivite sur la vie quotidienne et la qualité de vie. Les renseignements recueillis dans le journal ont été utilisés pour sélectionner les patients présentant des antécédents cliniquement pertinents et documentés de rhinite allergique modérée ou sévère et/ou de conjonctivite causée par le pollen de bouleau avec ou sans asthme (contrôlé / partiellement contrôlé), et ce, malgré le fait qu'ils aient reçu un traitement médicamenteux pour soulager les symptômes. Un niveau minimal approprié de

symptômes de rhinoconjonctivite allergique causée par le pollen de bouleau durant la saison de pollen de bouleau de l'année précédente et une utilisation minimale d'antihistaminiques et/ou de stéroïdes administrés par voie nasale pendant la période de sélection étaient requis (c.-à-d. un indice des symptômes quotidiens moyen ≥ 6 (sur une échelle de 0 à 18) avec au moins 2 symptômes modérés ou 1 symptôme sévère et une utilisation d'antihistaminiques et/ou de stéroïdes administrés par voie nasale pendant au moins 4 des 7 jours de la période de sélection). Les patients souffrant d'asthme sévère ou non contrôlé étaient exclus de l'étude.

La majorité des sujets étaient sensibilisés par l'intermédiaire d'IgE vis-à-vis d'autres espèces apparentées au bouleau comprenant l'aulne (98 %), le noisetier (95 %), le charme (95 %), le hêtre (93 %) et le chêne (86 %). De plus, 76 % des sujets présentaient une polysensibilisation à d'autres allergènes non apparentés au pollen d'arbres, comme les graminées ou les acariens de la poussière de maison. La population à l'étude était composée de 97 % de patients de race blanche et l'âge moyen des sujets était de 36 ans. Dans cette étude, 66 % des sujets ont rapporté un syndrome pollen-aliment, et 44 % ont rapporté de l'asthme. Les données démographiques des patients étaient semblables entre le groupe actif et le groupe placebo.

L'efficacité a été évaluée au moyen d'une auto-évaluation des symptômes et de l'utilisation de médicaments dans un journal électronique. Selon ces auto-évaluations, l'indice total combiné (ITC), l'indice des symptômes quotidiens (ISQ) et les indices de l'utilisation quotidienne de médicaments (IMQ) contre la rhinoconjonctivite ont été calculés. Les symptômes quotidiens comprenaient quatre symptômes nasaux (écoulement, congestion, éternuements et démangeaisons) et deux symptômes oculaires (démangeaisons ou sensation d'un corps étranger dans l'œil et larmoiement). Les symptômes étaient évalués individuellement et quotidiennement par les sujets, sur une échelle de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères), dont les résultats étaient ensuite additionnés pour obtenir l'ISQ. Les sujets des groupes médicament actif et placebo de cette étude étaient autorisés à prendre, au besoin, des médicaments pour soulager les symptômes d'allergie (y compris des antihistaminiques oraux ou oculaires et des corticostéroïdes intranasaux). L'IMQ mesurait l'utilisation faite de ces médicaments. Des indices maximaux quotidiens prédéfinis étaient attribués à chaque classe de médicaments contre la rhinite et la conjonctivite, soit 0 = aucun, 6 = antihistaminique oral, 6 = antihistaminique oculaire et 8 = corticostéroïde nasal. L'ITC quotidien correspond à la somme de l'indice des symptômes quotidiens (ISQ) de la rhinoconjonctivite et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments (IMQ) contre la rhinoconjonctivite.

Le paramètre principal était l'ITC moyen durant la saison de pollen de bouleau. Les paramètres secondaires clés de l'étude comprenaient l'indice moyen des symptômes quotidiens (ISQ moyen) de la rhinoconjonctivite durant la saison de pollen de bouleau et l'ITC et l'ISQ moyens durant la saison de pollen d'arbres. D'autres paramètres secondaires comprennent l'IMQ moyen contre la rhinoconjonctivite durant les saisons de pollen de bouleau et d'arbres.

Les sites de l'essai clinique étaient affectés à 30 régions polliniques, et la date de début de la saison de pollen de bouleau pour chaque région pollinique était définie comme le premier jour de 3 jours consécutifs avec une concentration de pollen de bouleau ≥ 30 grains/m3. La date de fin était définie comme le dernier jour de la dernière occurrence de 3 jours consécutifs avec une concentration de pollen de bouleau ≥ 30 grains/m3. Pour les saisons des pollens d'aulne et de noisetier, la date de début était définie comme le premier jour de 3 jours consécutifs avec une concentration de pollen ≥ 10 grains/m3, et la date de fin était définie comme le dernier jour de la dernière occurrence de trois jours consécutifs

avec une concentration de pollen ≥ 10 grains/m3. La saison de pollen d'arbres était définie comme les jours compris dans les saisons des pollens de bouleau, d'aulne et de noisetier.

Étude TT-06

L'étude TT-06 était une étude multirégionale de phase III, à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle et contrôlée par placebo menée en Europe (Pologne, Lituanie, Allemagne, Slovaquie, Hongrie, Danemark, Autriche, Belgique et aux Pays-Bas), au Canada et en Russie. L'étude a comparé ITULATEK® (n = 473) à un placebo (n = 479) dans le traitement d'enfants (âgés de 5 à 17 ans) présentant une rhinite allergique modérée à sévère avec ou sans conjonctivite causée par le pollen de bouleau. L'étude comprenaient 2 cohortes initiées 2 années consécutives.

Les sujets étaient recrutés dans l'étude s'ils présentaient des antécédents de rhinite allergique modérée ou sévère et/ou de la conjonctivite ainsi qu'une sensibilité au pollen de bouleau, confirmée par la présence d'IgE spécifiques et de résultats positifs d'un test cutané par piqûre.

La majorité des sujets présentaient une polysensibilisation (73 %), c'est-à-dire qu'ils avaient eu un résultat positif d'un test cutané par piqûre vis-à-vis d'un ou de plusieurs allergènes en plus du pollen de bouleau. Parmi les allergènes testés, les co-sensibilisations les plus fréquentes comprenaient les graminées (49 %), les chats (35 %), les chiens (28 %) et les acariens de la poussière de maison (25 %). La grande majorité de la population à l'étude était composé de patients de race blanche (98,8 %) et l'âge moyen des sujets était de 10,2 ans. Dans cette étude, 13 % des sujets ont rapporté un syndrome d'allergie orale et 32 % présentaient des antécédents d'asthme au départ. Les données démographiques des patients étaient semblables entre le groupe actif et le groupe placebo.

L'efficacité a été évaluée au moyen d'une auto-évaluation des symptômes et de l'utilisation de médicaments dans un journal électronique. Selon ces auto-évaluations, l'indice total combiné (ITC), l'indice des symptômes quotidiens (ISQ) et les indices de l'utilisation quotidienne de médicaments (IMQ) contre la rhinoconjonctivite ont été calculés. L'indice des symptômes quotidiens (ISQ) correspondaient à la somme de quatre symptômes de la rhinite (écoulement, congestion, éternuements et démangeaisons) et deux symptômes oculaires (démangeaisons, sensation d'un corps étranger dans l'œil ou yeux rouges et larmoiement). Les symptômes étaient évalués individuellement et quotidiennement par les sujets, sur une échelle de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères), dont les résultats étaient ensuite additionnés pour obtenir l'ISQ (intervalle de 0 à 18). Les sujets des groupes médicament actif et placebo de cet essai ont reçu des médicaments de secours pour la rhinoconjonctivite (y compris des antihistaminiques oraux ou oculaires et des corticostéroïdes intranasaux) à prendre, au besoin. L'IMQ mesurait l'utilisation faite de ces médicaments pour soulager les symptômes d'allergie. Des indices maximaux quotidiens prédéfinis étaient attribués à chaque classe de médicaments contre la rhinite et la conjonctivite, soit 0 = aucun, 6 = antihistaminique oral, 6 = antihistaminique oculaire et 8 = corticostéroïde nasal (intervalle de 0 à 20).

Le paramètre principal était l'ITC (indice total combiné) moyen durant la saison de pollen de bouleau. L'ITC correspond à la somme de l'indice des symptômes quotidiens (ISQ) et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments (IMQ). Les paramètres secondaires clés de l'étude comprenaient l'ITC moyen durant la saison de pollen d'arbres, l'ISQ moyen durant les saisons de pollen de bouleau et de pollen d'arbres et l'IMQ moyen durant les saisons de pollen de bouleau et de pollen d'arbres. La saison de pollen d'arbres était définie comme les jours compris dans les saisons des pollens de bouleau, d'aulne, de noisetier et de chêne.

Les sites de l'essai clinique étaient affectés à 39 régions polliniques, et la date de début de la saison de pollen de bouleau pour chaque région pollinique était définie comme le premier jour de 3 jours consécutifs avec une concentration de pollen de bouleau ≥ 30 grains/m3. La date de fin était définie comme le dernier jour de la dernière occurrence de 3 jours consécutifs avec une concentration de pollen de bouleau ≥ 30 grains/m3. Pour les saisons de l'aulne, de noisetier et de chêne, la date de début était définie comme le premier jour de 3 jours consécutifs avec une concentration de pollen ≥ 10 grains/m3, et la date de fin était définie comme le dernier jour de la dernière occurrence de trois jours consécutifs avec une concentration de pollen ≥ 10 grains/m3. La saison de pollen d'arbres était définie comme les jours compris dans les saisons de pollens de bouleau, d'aulne, de noisetier et de chêne.

Résultats des études

Étude TT-04

La durée moyenne de la saison de pollen de bouleau était de 24 jours (intervalle de 10 à 42 jours), la durée moyenne de la saison de pollen d'arbres était de 50 jours (intervalle de 14 à 68 jours), et la durée moyenne de traitement était de 224 jours (intervalle de 1 à 282 jours). Le taux d'abandon était supérieur dans le groupe ITULATEK® (12,5 %) comparativement au groupe placebo (7 %), et la différence provenait principalement d'un nombre plus élevé d'abandons en raison d'effets indésirables dans le groupe ITULATEK® (8,1 %) comparativement au groupe placebo (2,5 %).

Les patients traités avec ITULATEK® ont obtenu un soulagement statistiquement significatif de leurs symptômes de rhinoconjonctivite tel que mesuré par une diminution de l'indice total combiné durant la saison de pollen de bouleau comparativement aux sujets traités par le placebo. Des réductions statistiquement significatives ont aussi été observées pour les paramètres secondaires clés de l'indice des symptômes quotidiens durant la saison de pollen de bouleau, de l'indice total combiné durant la saison de pollen d'arbres et de l'indice des symptômes quotidiens durant la saison de pollen d'arbres. Des améliorations ont aussi été observées chez les patients traités avec ITULATEK® pour l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments durant la saison de pollen de bouleau et la saison de pollen d'arbres. Le **Tableau 6** présente les résultats de cette étude.

Tableau 6 Indice total combiné, indice des symptômes quotidiens et indice de l'utilisation quotidienne de médicaments durant la saison de pollen de bouleau (SPB) et la saison de pollen d'arbres (SPA) (étude TT-04)

Paramètre	ITULATEK® N = 320 Moyenne ajustée	Placebo N = 314 Moyenne ajustée	Différence des moyennes ajustées entre les traitements (Placebo-ITULATEK®)			Différence par rapport au placebo#	
			Estimation	IC à 95 %	Valeur p	Estimation	IC à 95 %
Paramètre principal							
ITC SPB	4,93	7,67	2,74	(1,69 ; 3,78)	< 0,0001	35,7 %	(24,3 ; 46,2)
Paramètres secondaires							
ITC SPA	4,16	6,21	2,05	(1,21 ; 2,89)	< 0,0001	33,0 %	(21,4 ; 43,7)
ISQ SPB	2,42	3,62	1,20	(0,71 ; 1,69)	< 0,0001	33,1 %	(21,5 ; 43,7)
ISQ SPA	2,13	3,00	0,87	(0,47 ; 1,26)	< 0,0001	28,9 %	(17,5 ; 39,5)
IMQ SPB	1,80	3,24	1,44	(0,79 ; 2,09)	< 0,0001	44,4 %	(28,3 ; 58,5)
IMQ SPA	1,47	2,58	1,11	(0,59 ; 1,63)	< 0,0001	43,1 %	(26,8 ; 57,3)

N = nombre de sujets inclus dans l'ensemble d'analyse (ensemble d'analyse intégral avec observations)
N = nombre de sujets répartis au hasard
IC= intervalle de confiance, ITC = indice total combiné (somme de l'ISQ et de l'IMQ), ISQ = indice des symptômes quotidien, IMQ = indice de l'utilisation quotidienne des médicaments, SPB = saison de pollen de bouleau, SPA = saison de pollen d'arbres.
#La différence par rapport au placebo est calculée comme (placebo-médicament actif 12 SQ-Bet) / Placebo*100%.
L'analyse repose sur un modèle linéaire à effets mixtes avec le traitement comme effet de classe fixe et la région pollinique comme variable de classe aléatoire. La stratégie d'imputation multiple de Rubin est utilisée et les données manquantes dans les deux groupes de traitement sont échantillonnées à partir des données observées du paramètre dans le groupe placebo.
Le contrôle de la multiplicité du taux d'erreur de type I est effectué par tests hiérarchiques, en pré-spécifiant l'ordre de l'hypothèse à tester. La séquence des tests est comprise dans l'ordre suivant : l'ITC durant la SPB, l'ISQ durant la SPB, l'ITC durant la SPA et l'ISQ durant la SPA. L'analyse de l'IMQ durant la SPB ainsi que durant la SPA n'est pas incluse dans les tests hiérarchiques.

Étude TT-06

La durée moyenne de la saison de pollen de bouleau était de 28 jours (intervalle de 4 à 47 jours) dans la cohorte 1 et de 23 jours (intervalle 10 à 45 jours) dans la cohorte 2. La durée moyenne de la saison de pollen d'arbres était de 76 jours (intervalle de 12 à 139 jours) dans la cohorte 1 et de 77 jours (intervalle de 36 à 142 jours) dans la cohorte 2. La durée moyenne de traitement était de 253 jours (intervalle de 1 à 385 jours) dans le groupe ITULATEK® et de 258 jours (intervalle de 1 à 384 jours) dans le groupe placebo). Les taux d'abandon de l'étude et du traitement étaient faibles dans les deux groupes de traitement avec un nombre plus élevé d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables dans le groupe ITULATEK® (2,7 %) comparativement au groupe placebo (0,8 %).

L'efficacité du traitement avec ITULATEK® chez les enfants (de 5 à 17 ans) présentant une rhinite allergique et/ou de la conjonctivite causée par le pollen de bouleau a été étudiée dans le cadre de l'essai TT-06 (pour obtenir les résultats, veuillez consulter les **Tableau 7**, **Tableau 8** et **Tableau 9**).

Tableau 7 Indice total combiné, indice des symptômes quotidiens et indice de l'utilisation quotidienne de médicaments durant la saison de pollen de bouleau (SPB) et la saison de pollen d'arbres (SPA) chez les enfants âgés de 5 à 17 ans (estimand de la politique de traitement[a]) (ensemble d'analyse intégral) (étude TT-06)

Paramètre	ITULATEK® N = 473 Moyenne ajustée	Placebo N = 479 Moyenne ajustée	Différence des moyennes ajustées entre les traitements (Placebo-ITULATEK®)			Différence par rapport au placebo[b]	
			Estimation	IC à 95 %	Valeur p	Estimation	IC à 95 %
Paramètre principal							
ITC SPB	4,74	5,87	1,13	(0,42; 1,84)	0,0019[c]	19,2 %	(7,6; 29,5)
Paramètres secondaires							
ITC SPA	3,75	4,51	0,76	(0,26; 1,26)	0,0031[c]	16,8 %	(6,1; 26,4)
ISQ SPB	2,48	2,76	0,28	(-0,06; 0,63)	0,1115	10,2 %	(-2,5; 21,4)
ISQ SPA	2,10	2,30	0,20	(-0,07; 0,46)	0,1421[d]	8,7 %	(-3,0; 19,1)
IMQ SPB	1,59	2,40	0,80	(0,39; 1,22)	0,0001[d]	33,5 %	(18,1; 46,5)
IMQ SPA	1,21	1,71	0,50	(0,22; 0,78)	0,0005[d]	29,2 %	(14,1; 42,0)

N = nombre de sujets inclus dans l'ensemble d'analyse, IC = intervalle de confiance, ITC = indice total combiné (somme de l'ISQ et de l'IMQ), SPB = saison de pollen de bouleau, SPA = saison de pollen d'arbres, ISQ = indice des symptômes quotidien, IMQ = indice de l'utilisation quotidienne des médicaments.

[a] L'estimand de la politique de traitement évalue l'effet thérapeutique de ITULATEK® indépendamment de l'observance du traitement et fournit une large perspective de l'effet thérapeutique dans la pratique clinique au sein de la population de patients sélectionnée.

[b] Différence par rapport au placebo : (placebo-ITULATEK®)/placebo*100 %

[c] Statistiquement significatif car il est contrôlé pour la multiplicité avec une stratégie de test hiérarchique pré-spécifiée.

[d] Non statistiquement significatif car il n'est pas contrôlé pour la multiplicité.

Des imputations multiples ont été utilisées pour imputer les données manquantes dans le cadre de la stratégie de politique de traitement. Le critère d'évaluation transformé en racine carrée a été analysé dans un modèle linéaire à effets mixtes avec le traitement, la cohorte et le groupe d'âge comme effets fixes, et la station pollinique au sein de la cohorte comme effet aléatoire avec différentes erreurs résiduelles spécifiée pour chaque groupe de traitement. La rétro-transformation a été utilisée pour estimer la différence absolue.

Tableau 8 Indice total combiné, indice des symptômes quotidiens et indice de l'utilisation quotidienne de médicaments durant la saison de pollen de bouleau (SPB) et la saison de pollen d'arbres (SPA) chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (estimand de la politique de traitement[a]) (ensemble d'analyse intégral) (étude TT-06)

Paramètre	ITULATEK® N = 297 Moyenne ajustée	Placebo N = 300 Moyenne ajustée	Différence des moyennes ajustées entre les traitements (Placebo-ITULATEK®)		Différence par rapport au placebo[b]	
			Estimation	IC à 95 %	Estimation	IC à 95 %
Paramètre principal						
ITC SPB	5,09	6,88	1,79	(0,84; 2,75)	26,0 %	(13,2; 37,1)
Paramètres secondaires						
ITC SPA	3,91	5,24	1,34	(0,67; 2,01)	25,5 %	(13,8; 35,8)
ISQ SPB	2,25	2,67	0,42	(-0,00; 0,84)	15,7 %	(-0,1; 29,2)
ISQ SPA	1,84	2,21	0,36	(0,04; 0,68)	16,4 %	(2.1; 28,9)
IMQ SPB	2,16	3,50	1,34	(0,72; 1,96)	38,3 %	(23.0; 51,0)
IMQ SPA	1,64	2,55	0,91	(0,48; 1,34)	35,8 %	(21.2; 48,0)

N = nombre de sujets inclus dans l'ensemble d'analyse, IC = intervalle de confiance, ITC = indice total combiné (somme de l'ISQ et de l'IMQ), SPB = saison de pollen de bouleau, SPA = saison de pollen d'arbres, ISQ = indice des symptômes quotidien, IMQ = indice de l'utilisation quotidienne des médicaments.

[a] L'estimand de la politique de traitement évalue l'effet thérapeutique de ITULATEK® indépendamment de l'observance du traitement et fournit une large perspective de l'effet thérapeutique dans la pratique clinique au sein de la population de patients sélectionnée.

[b] Différence par rapport au placebo : (placebo-ITULATEK®)/placebo*100 %

Des imputations multiples ont été utilisées pour imputer les données manquantes dans le cadre de la stratégie de politique de traitement. Le critère d'évaluation transformé en racine carrée a été analysé dans un modèle linéaire à effets mixtes avec le traitement, la cohorte et le groupe d'âge comme effets fixes, et la station pollinique au sein de la cohorte comme effet aléatoire avec différentes erreurs résiduelles spécifiée pour chaque groupe de traitement. La rétro-transformation a été utilisée pour estimer la différence absolue.

Tableau 9 Indice total combiné, indice des symptômes quotidiens et indice de l'utilisation quotidienne de médicaments durant la saison de pollen de bouleau (SPB) et la saison de pollen d'arbres (SPA) chez les enfants âgés de 12 à 17 ans (estimand de la politique de traitement[a]) (ensemble d'analyse intégral) (étude TT-06)

Paramètre	ITULATEK® N = 176 Moyenne ajustée	Placebo N = 179 Moyenne ajustée	Différence des moyennes ajustées entre les traitements (Placebo-ITULATEK®)		Différence par rapport au placebo[b]	
			Estimation	IC à 95 %	Estimation	IC à 95 %
Paramètre principal						
ITC SPB	4,56	4,74	0,18	(-0,91; 1,26)	3,7 %	(-21,6; 23,8)
Paramètres secondaires						
ITC SPA	3,75	3,65	-0,09	(-0,86; 0,68)	-2,5 %	(-26,5; 16,7)
ISQ SPB	2,76	2,79	0,03	(-0,55; 0,61)	1,0 %	(-22,0; 19,7)
ISQ SPA	2,44	2,34	-0,10	(-0,55; 0,35)	-4,4 %	(-26,1; 13,5)
IMQ SPB	1,19	1,40	0,21	(-0,33; 0,75)	15,1 %	(-28,8; 44,4)
IMQ SPA	0,90	0,95	0,04	(-0,32; 0,41)	4,7 %	(-41,6; 35,7)

N = nombre de sujets inclus dans l'ensemble d'analyse, IC = intervalle de confiance, ITC = indice total combiné (somme de l'ISQ et de l'IMQ), SPB = saison de pollen de bouleau, SPA = saison de pollen d'arbres, ISQ = indice des symptômes quotidien, IMQ = indice de l'utilisation quotidienne des médicaments.

[a] L'estimand de la politique de traitement évalue l'effet thérapeutique de ITULATEK® indépendamment de l'observance du traitement et fournit une large perspective de l'effet thérapeutique dans la pratique clinique au sein de la population de patients sélectionnée.

[b] Différence par rapport au placebo : (placebo-ITULATEK®)/placebo*100 %

Des imputations multiples ont été utilisées pour imputer les données manquantes dans le cadre de la stratégie de politique de traitement. Le critère d'évaluation transformé en racine carrée a été analysé dans un modèle linéaire à effets mixtes avec le traitement, la cohorte et le groupe d'âge comme effets fixes, et la station pollinique au sein de la cohorte comme effet aléatoire avec différentes erreurs résiduelles précisées pour chaque groupe de traitement. La rétro-transformation a été utilisée pour estimer la différence absolue.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale Les études de toxicité générale menées avec des extraits d'allergène de pollen de bouleau ont été conduites chez des rats et des souris. Ces études n'ont fait ressortir aucun problème d'innocuité, y compris l'étude sur l'administration quotidienne par voie sublinguale de l'extrait de pollen à des doses s'élevant jusqu'à 6,54 DU/souris/jour pendant 26 semaines chez la souris CD-1.

Génotoxicité Le pouvoir mutagène de l'extrait d'allergène de pollen de bouleau a été étudié dans deux systèmes d'essai in vitro (test d'Ames modifié et essai sur lymphome de souris). L'extrait d'allergène n'était pas mutagène dans les conditions prévalant lors de ces études.

Cancérogénicité Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le pouvoir carcinogène d'un extrait d'allergène de pollen de bouleau.

Toxicité pour la reproduction et le développement Une étude de toxicité générale de l'administration sublinguale de l'extrait d'allergène à des doses s'élevant jusqu'à 6,54 DU/souris/jour pendant 26 semaines chez la souris CD-1 n'a décelé aucune anomalie des organes reproducteurs mâles et femelles.

Une étude toxicologique in vivo sur l'appareil reproducteur a été effectuée avec un extrait d'allergène de pollen de bouleau à des doses s'élevant jusqu'à 122,6 DU/animal/jour, ce qui correspond à plus de 10 fois la dose utilisée chez l'humain de 12 SQ-Bet. Aucun effet sur les femelles gravides n'était détectable. Toute observation concernant le développement embryo-fœtal était considérée une constatation générale dans la lignée de souris étudiées

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ITULATEK®

Extrait d'allergène standardisé, bouleau blanc (*Betula verrucosa*)

Comprimé sublingual, 12 SQ-Bet

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **ITULATEK®**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **ITULATEK®**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- ITULATEK® est conçu pour être utilisé uniquement par des médecins possédant une formation adéquate et de l'expérience en matière de traitement des maladies allergiques.
- Il est fréquent pour les patients de présenter des réactions allergiques locales d'intensité légère ou modérée avec ITULATEK® (par exemple, des démangeaisons dans la bouche ou un mal de gorge). Des réactions allergiques sévères qui mettent la vie en danger et qui doivent être traitées sans tarder peuvent survenir chez des patients qui ont été traités avec ITULATEK®. Si vous présentez une réaction allergique plus intense, qui se traduit par une sensation de serrement ou d'enflure à 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.
- La nécessité d'un dispositif d'épinéphrine doit être décidée au cas par cas et discutée avec votre médecin.
- Le premier comprimé ITULATEK® 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.

À quoi sert ITULATEK® :

ITULATEK® est indiqué chez les enfants et les adultes âgés de 5 à 65 ans qui sont allergiques au pollen d'arbres (bouleau, aulne, noisetier et/ou chêne) et qui souffrent de rhinite allergique (avec ou sans conjonctivite). Les symptômes de la rhinite allergique comprennent les suivants : éternuements, écoulement nasal ou démangeaisons nasales, congestion nasale (accompagnée ou non de symptômes associés à la conjonctivite, notamment des démangeaisons, une sensation de brûlure ou une rougeur aux yeux, ou un larmoiement).

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

ITULATEK® N'EST PAS un médicament qui procure un soulagement immédiat des symptômes de l'allergie au pollen d'arbres.

ITULATEK® n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 5 ans ou de plus de 65 ans.

Comment fonctionne ITULATEK® :

ITULATEK® est un comprimé utilisé pour le traitement de l'allergie au pollen d'arbres (bouleau, d'aulne noisetier et/ou de chêne). Il renferme un extrait d'allergène de pollen de bouleau qui aide à vous rendre moins sensible au pollen d'arbres auxquels vous êtes allergique.

Les ingrédients de ITULATEK® sont :

Ingrédients médicinaux : extrait d'allergène standardisé, bouleau blanc (*Betula verrucosa*)

Ingrédients non médicinaux : gélatine (à base de poisson), hydroxyde de sodium et mannitol. ITULATEK® ne contient pas de lactose.

ITULATEK® se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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

La teneur de chaque comprimé est de 12 SQ-Bet d'un extrait d'allergène standardisé, bouleau blanc (*Betula verrucosa*).

N'utilisez pas ITULATEK® dans les cas suivants :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'un des ingrédients non médicinaux de ITULATEK® (voir **Les ingrédients de ITULATEK® sont :**);
- vous avez déjà souffert d'une réaction allergique sévère après un traitement contre l'allergie au pollen d'arbres administré sous forme d'injections, de comprimés ou de gouttes;
- vous souffrez d'asthme sévère ou non contrôlé;
- vous prenez des bêta-bloquants (médicaments prescrits pour le traitement de troubles cardiaques, comme une tension artérielle élevée);
- vous présentez une enflure ou des lésions dans la bouche, ou avez subi récemment une blessure à la bouche ou une chirurgie buccale (comme l'extraction d'une dent ou la perte d'une dent). Votre médecin peut retarder le début de votre traitement jusqu'à ce que vous soyez rétabli;
- vous avez des antécédents d'œsophagite à éosinophiles.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ITULATEK® afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous présentez une aggravation des symptômes de l'asthme ou des problèmes respiratoires;

- vous présentez une infection des voies respiratoires (rhume, mal de gorge ou pneumonie) le jour où vous devez prendre la première dose d'ITULATEK®. Votre médecin pourrait reporter le début de votre traitement jusqu'à ce que votre état de santé s'améliore;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si ITULATEK® est excrété dans le lait maternel;
- vous êtes traité pour une dépression par des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou pour une maladie de Parkinson par des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT);
- vous avez une maladie cardiaque et/ou vous êtes traités par des bêtabloquants;
- vous vous faites vacciner. Votre médecin décidera si vous pouvez être vacciné sans interrompre le traitement par ITULATEK®;
- vous avez une maladie qui affecte votre système immunitaire, prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire ou vous êtes atteint de certains cancers.

Autres mises en garde :

L'expérience avec ITULATEK® est limitée chez les patients âgés de moins de 5 ans ou de plus de 65 ans. Par conséquent, l'utilisation de ITULATEK® n'est pas recommandée dans ces groupes d'âge.

Cessez le traitement et demandez d'urgence des soins médicaux si vous éprouvez l'un ou l'autre des symptômes suivants après avoir pris ITULATEK® :

- étourdissements, évanouissement, rythme cardiaque rapide ou faible, sensation de nervosité ou de « fin imminente »;
- sensation de serrement à la gorge ou enflure de la langue ou de la gorge qui se traduit par une difficulté à parler, à respirer ou à avaler;
- respiration sifflante, essoufflement, toux, sensation de serrement à la poitrine ou difficulté à respirer;
- crampes d'estomac, vomissements ou diarrhée;
- éruption cutanée, démangeaisons, bouffées de chaleur ou urticaire.

Les enfants doivent être surveillés par un adulte pendant au moins 15 minutes après la prise de chaque comprimé pour déceler tout signe de réaction allergique, y compris des difficultés respiratoires. La nécessité d'un dispositif d'épinéphrine doit être décidée au cas par cas et discutée avec votre médecin.

Cessez le traitement avec ITULATEK® 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.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle. Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre d'autres médicaments sans danger pendant que vous recevez ITULATEK®. **Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée chez les patients prenant ITULATEK®.**

Comment utiliser ITULATEK®

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

Votre médecin peut vous prescrire des médicaments à prendre en cas de réaction allergique sévère.

Après la première dose, vous pouvez prendre ITULATEK® à la maison.

Dose habituelle :

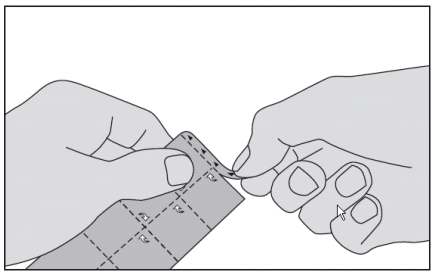
Prenez ITULATEK® une fois par jour et aussi longtemps que votre médecin vous recommande de le prendre, c'est-à-dire, en général, au moins jusqu'à la fin de la saison de pollen d'arbres. Si aucun effet n'est observé au cours de la première année de traitement par ITULATEK®, vous devriez discuter avec votre médecin si vous devez poursuivre le traitement. Pour obtenir une amélioration de vos symptômes au cours de la première saison de pollen d'arbres, vous devez commencer à prendre ITULATEK® au moins 16 semaines avant le début habituel de la saison.

Comment dois-je prendre ITULATEK®?

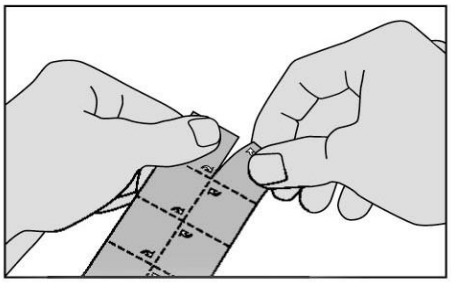
1. Vous devez prendre le comprimé sans eau ni nourriture.
2. En vous assurant d'avoir les mains sèches, retirez le comprimé de l'emballage en soulevant soigneusement la pellicule d'aluminium. (Si vos mains sont mouillées ou humides, le comprimé se brisera ou se dissoudra trop rapidement.)
3. Déposez immédiatement le comprimé sous la langue, où il se dissoudra rapidement.
4. N'avalez pas pendant environ 1 minute.
5. Vous ne devez pas boire ni manger pendant 5 minutes après la prise du comprimé.
6. Lavez-vous les mains après avoir manipulé le comprimé.

Directives détaillées

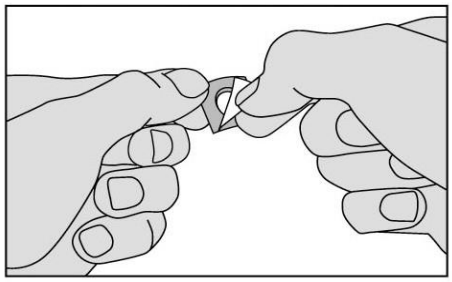
1. Retirez la languette marquée de triangles située au bout de la plaquette alvéolée.

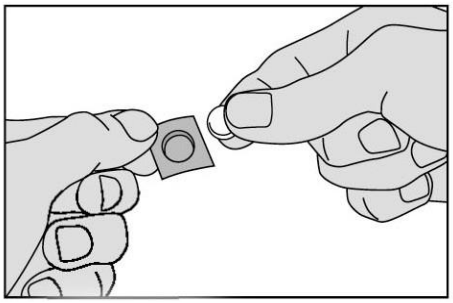


2. Séparez un carré de la plaquette alvéolée en suivant les lignes perforées.

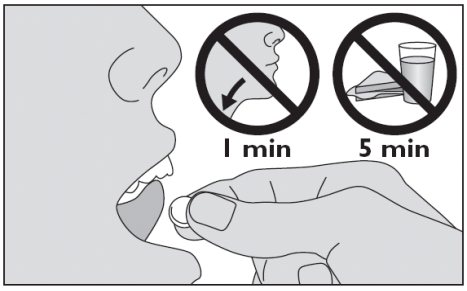


3. Retirez soigneusement le comprimé en soulevant la pellicule d'aluminium. *(Ne poussez pas le comprimé à travers la pellicule d'aluminium. Il pourrait être endommagé puisqu'il se brise facilement. Vous devez plutôt soulever le coin marqué de la pellicule, puis retirer la pellicule.)* Prenez immédiatement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





4. Placez le comprimé sous la langue, puis attendez quelques secondes, le temps qu'il se dissolve. N'avalez pas pendant la première minute. Ne mangez pas et ne buvez pas pendant 5 minutes. Lavez-vous les mains après avoir manipulé le comprimé.



Renseignements généraux concernant l'utilisation sûre et efficace de ITULATEK®

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.

Votre médecin peut aussi vous prescrire des médicaments afin de traiter toute réaction allergique pouvant être causée par la prise de ITULATEK®.

Surdose :

Prendre plus d'un comprimé ITULATEK® par jour peut causer des réactions allergiques sévères.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ITULATEK®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Ne prenez pas plus d'un comprimé ITULATEK® par jour. Si vous oubliez de prendre une dose, reprenez le calendrier habituel le jour suivant. Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de ITULATEK® :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ITULATEK®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires causés par ITULATEK® se manifestent habituellement au début du traitement, mais ils peuvent quand même survenir si vous prenez ITULATEK® depuis quelques mois.

Les effets secondaires les plus fréquents de ITULATEK® comprennent :

- des démangeaisons aux oreilles, à la bouche, à la langue
- une enflure de la bouche, de la langue et des lèvres
- une toux or une enflure de la gorge
- une gorge douloureuse ou irritée
- un engourdissement ou une sensation de picotement dans la bouche

Si vous éprouvez les symptômes suivants, communiquez avec votre médecin immédiatement et demandez d'urgence des soins médicaux. Ne prenez aucune autre dose, jusqu'à ce que votre médecin vous demande de le faire.

- une enflure de la gorge, de la bouche ou de la langue
- une difficulté à avaler ou à respirer
- une crise d'asthme/respiration sifflante
- de l'urticaire/une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons
- une altération de la voix (voix rauque ou une difficulté à parler)
- une fréquence cardiaque accélérée
- une faible tension artérielle
- un évanouissement

Les effets secondaires signalés par les adultes qui ont été traités avec ITULATEK® comprennent :

Très fréquents (chez plus de 10 % des patients [1 patient sur 10]) :
Bouche : démangeaisons, enflure, sensation de fourmillement

Langue : démangeaisons
Gorge : irritation
Oreilles : démangeaisons

Fréquents (chez 1 à 10 % des patients [chez plus de 1 patient sur 100, mais moins de 1 patient sur 10]) :
Bouche : sécheresse, syndrome d'allergie orale (démangeaisons et/ou enflure dans la bouche et la gorge à la suite de la consommation de certains aliments crus), goût altéré, douleur, engourdissement, inconfort, vésicules, inflammation
Langue : enflure, douleur ou sensation de brûlure
Lèvres : enflure, démangeaisons
Gorge : sécheresse, douleur, enflure, douleur en avalant ou difficulté à avaler, sensation de fourmillement
Yeux : inflammation, larmoiement, démangeaisons
Autres : écoulement nasal, toux, enrouement, essoufflement, brûlures d'estomac, urticaire, sensation de quelque chose bloquée, nausées

Peu fréquents (chez 0,1 à 1 % des patients [chez plus de 1 patient sur 1000, mais moins de 1 patient sur 100]) :
Bouche : ulcères
Langue : inflammation
Lèvres : vésicules
Gorge : enflure, serrement
Autres : irritation de l'œsophage, enflure rapide du visage, de la bouche et de la gorge, douleur dans le haut de l'abdomen

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
œsophagite à éosinophiles qui peut se présenter sous 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.

Les effets secondaires observés chez les enfants (âgés de 5 à 17 ans) sont semblables à ceux observés chez les adultes. Au cours des études cliniques, des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez les patients adolescents à une fréquence *peu courante [entre 0,1 % et 1 % des patients (plus de 1 sur 1000 mais moins de 1 sur 100)]*.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent Enflure de la bouche	√		

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent Difficulté à avaler			√
Urticaire couvrant tout le corps			√
Sensation de quelque chose de bloquée dans la gorge	√		
Enflure de la gorge		√	
Enflure de la langue	√		
Syndrome d'allergie orale	√		
Peu fréquent Inconfort à la poitrine	√		
Enflure rapide du visage, de la bouche ou de la gorge			√
Sensation de serrement à la gorge			√
Rare Réaction allergique sévère			Demandez de l'aide d'urgence immédiatement

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

- Garder le produit dans sa plaquette alvéolée d'origine et protégez-le de l'humidité.
- Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption figurant sur l'étiquette.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ITULATEK®:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html).
- Coordonnées concernant la déclaration d'effets secondaires à ALK Inc. :
  Téléphone (sans frais) : 1-800-663-0972 (en français) ou 1-800-325-7354 (en anglais)
  Télécopieur (sans frais) : 1-866-255-2244.

Le présent dépliant a été rédigé par ALK-Abelló A/S.

Dernière révision : 2 mai 2025

® Marque de commerce de ALK-Abelló A/S.

© 2025 ALK-Abelló A/S. Tous droits réservés.