

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 1 de 14

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORALAIR 100 IR & 300 IR, comprimés sublinguaux

ORALAIR 300 IR, comprimés sublinguaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

100 IR* ou 300 IR* par comprimé sublingual.

* IR (Indice de Réactivité) : L'unité IR a été définie pour mesurer l'allergénicité d'un extrait allergénique. Un extrait allergénique titre 100 IR/ml lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une lancette standardisée (Stallerpoint®), il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique) chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène. La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au phosphate de codéine à 9 % ou de dichlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml. L'unité IR de Stallergènes n'est pas comparable aux unités utilisées par d'autres fabricants d'allergènes.

Excipient à effet notoire :

Un comprimé sublingual de 100 IR contient 83,1 à 83,6 mg de lactose monohydraté.

Un comprimé sublingual de 300 IR contient 81,7 à 83,2 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual.

Les comprimés de 100 IR sont légèrement tachetés blancs à beiges avec « 100 » gravé sur les deux faces. Les comprimés de 300 IR sont légèrement tachetés blancs à beiges avec « 300 » gravé sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ORALAIR est indiqué dans le traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées, chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique significative avec confirmation par un test cutané positif et/ou la présence d'IgE spécifiques à l'un des pollens de graminées du groupe homologue des Pooideae¹.

¹Groupe homologue des graminées Pooideae (tempérées) : *Phleum pratense* (fléole des prés), *Anthoxanthum odoratum* (flouve odorante), *Avena sativa* (avoine), *Dactylis glomerata* (dactyle)

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 2 de 14

agglomérée), Festuca spp. (fétuque), Holcus lanatus (houlque laineuse), Hordeum vulgare (orge), Lolium perenne (ivraie vivace), Poa pratensis (paturin des prés), Secale cereale (seigle), Triticum aestivum (blé).

4.2 Posologie et mode d'administration

Un traitement par ORALAIR ne doit être prescrit et initié que par des médecins formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques de l'enfant.

La première prise du comprimé ORALAIR doit être effectuée sous surveillance médicale pendant 30 minutes.

Posologie

Le traitement se compose d'une phase d'initiation (incluant une augmentation progressive de la dose sur une durée de 3 jours) et d'une phase d'entretien.

Traitement d'initiation

La dose d'ORALAIR doit être augmentée au cours d'une période de trois jours, afin d'atteindre la dose d'entretien, selon le schéma suivant :

Jour 1	1 comprimé de 100 IR
Jour 2	2 comprimés de 100 IR simultanément
Jour 3	1 comprimé de 300 IR

La période d'augmentation de la dose peut être prolongée si le médecin l'estime nécessaire, en fonction de l'état du patient.

Traitement d'entretien

La dose pour les adultes, les adolescents et les enfants est de 300 IR par jour.

Le traitement d'entretien doit être poursuivi par un comprimé sublingual ORALAIR 300 IR par jour jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Le traitement doit être initié environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi jusqu'à la fin de la saison pollinique.

Durée de traitement :

Les recommandations internationales préconisent une durée de traitement au moins de 3 ans par une immunothérapie allergénique (ITA) pour observer une efficacité sur le long terme après l'arrêt du traitement.

Lorsqu'il n'y a pas d'amélioration significative des symptômes au cours de la première saison pollinique, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.

Généralement, si le traitement est interrompu moins de 7 jours, il peut être poursuivi. En cas d'interruption du traitement pendant une durée supérieure à 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement sous surveillance médicale.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 3 de 14

Populations spéciales

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'immunothérapie spécifique par ORALAIR chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ORALAIR chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée concernant le traitement avec ORALAIR chez les enfants au-delà d'une saison pollinique n'est disponible.

La posologie à utiliser chez les adolescents et les enfants à partir de 5 ans est la même que chez les adultes.

Mode d'administration

Le comprimé sublingual doit être placé sous la langue jusqu'à sa dissolution complète (pendant au moins 1 minute) avant d'avaler.

Il est recommandé de prendre le comprimé pendant la journée lorsque la bouche est vide. Ne pas consommer d'aliments ni de boissons durant les 5 minutes suivant la prise.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Asthme sévère non contrôlé ou instable (VEMS < 80 % de la valeur théorique) ou exacerbation sévère de l'asthme au cours des trois mois précédents ;
- Patients atteints d'une maladie auto-immune active ou mal contrôlée, de déficits immunitaires, d'immunodéficiences, d'immunosuppression ou d'une maladie néoplasique maligne d'importance pour la maladie actuelle ;
- Inflammations buccales sévères (notamment lichen plan buccal, ulcération buccale ou mycose buccale).
- L'initiation d'une immunothérapie allergénique pendant la grossesse est contre-indiquée (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions allergiques sévères

Comme lors de toute immunothérapie allergénique, des réactions allergiques sévères peuvent survenir, y compris des troubles laryngo-pharyngés sévères ou des réactions allergiques systémiques (p. ex. affection cutanée ou muqueuse d'apparition aiguë, détresse respiratoire, symptômes gastro-intestinaux persistants ou diminution de la pression artérielle et/ou symptômes associés). Informez les patients des signes et symptômes associés et dites-leur de demander des soins médicaux d'urgence et d'interrompre le traitement si de telles réactions se produisent. Le traitement ne doit être repris que sur avis médical.

Réaction allergique systémique à une immunothérapie allergénique précédente

L'initiation d'ORALAIR chez les patients ayant développé une réaction allergique systémique précédente à une immunothérapie allergénique doit être envisagée avec prudence et des moyens permettant de traiter les réactions possibles doivent être disponibles.

Asthme

L'asthme est un facteur de risque connu de réactions allergiques systémiques sévères. Le statut asthmatique doit être évalué avec soin avant de démarrer le traitement (voir rubrique 4.3).

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 4 de 14

Les patients atteints d'asthme associé doivent être sous contrôle à l'initiation et pendant toute la durée du traitement par ORALAIR. L'arrêt brusque du médicament gardant l'asthme sous contrôle après l'initiation du traitement par ORALAIR n'est pas recommandé.

Les patients atteints d'asthme concomitant doivent être informés de la nécessité de prendre immédiatement un avis médical si leur asthme se dégrade de manière soudaine.

Chez les patients asthmatiques présentant une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement par ORALAIR doit être reportée jusqu'à la résolution de l'infection.

Maladies cardiovasculaires

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque accru en cas de réaction allergique systémique. Cet aspect doit être pris en considération avant l'initiation d'ORALAIR.

Antagonistes bêta-adrénergiques (bêta-bloquants) ORALAIR ORALAIR ORALAIR

Les patients prenant des antagonistes bêta-adrénergiques (bêta-bloquants) peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées lors du traitement des réactions systémiques graves, dont l'anaphylaxie. En particulier, les bêtabloquants antagonisent les effets cardiostimulants et bronchodilatateurs de l'adrénaline.

IMAO, antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la COMT

L'immunothérapie allergénique doit être envisagée avec prudence chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), car ces traitements peuvent potentialiser l'effet de l'adrénaline.

Réactions allergiques locales légères à modérées

Le traitement consiste en une exposition aux allergènes auxquels le patient est allergique. Par conséquent, des réactions allergiques locales légères ou modérées peuvent se manifester dans la région oropharyngée (p. ex. prurit buccal, irritation de la gorge, prurit auriculaire). Si le patient développe des réactions importantes au site d'application, un traitement symptomatique (p. ex. antihistaminiques) peut être envisagé.

Lésions buccales

En cas de chirurgie bucco-dentaire, y compris d'extraction dentaire, l'initiation d'ORALAIR doit être reportée et le traitement en cours doit être interrompu jusqu'à cicatrisation complète de la cavité buccale.

Œsophagite à éosinophiles

Des cas d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés lors du traitement par ORALAIR. Pendant le traitement par ORALAIR, si des symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants incluant dysphagie et douleur thoracique apparaissent, ORALAIR doit être interrompu et le patient devra être examiné par son médecin. Le traitement ne pourra être repris qu'après avis médical.

Maladie auto-immune en rémission

ORALAIR doit être prescrit avec prudence chez les patients atteints d'une maladie auto-immune en rémission.

Lactose

Ce médicament est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 5 de 14

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude des interactions n'a été réalisée.

Aucune interaction n'a été rapportée lors des études cliniques menées avec ORALAIR et au cours desquelles les patients pouvaient prendre des médicaments pour traiter les symptômes de l'allergie (antihistaminiques, stéroïdes).

Aucune donnée n'est disponible sur les risques éventuels de l'association d'une immunothérapie avec d'autres allergènes administrée au cours du traitement par ORALAIR.

Le traitement concomitant par médicaments anti-allergiques symptomatiques ou médicaments anti-IgE (p. ex. omalizumab) peut accroître le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. Cet aspect doit être pris en considération lors de l'arrêt de tels médicaments.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant la vaccination au cours d'une immunothérapie spécifique par ORALAIR. La vaccination pourra être envisagée sans interrompre le traitement par ORALAIR, seulement après un examen médical évaluant l'état général du patient.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'utilisation d'ORALAIR chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement par ORALAIR ne doit pas être initié pendant la grossesse (voir rubrique 4.3) en raison du risque potentiel de réactions allergiques systémiques graves (réactions anaphylactiques). En cas de survenue de grossesse en cours de traitement, l'utilisation d'ORALAIR peut être poursuivie si nécessaire mais sous étroite surveillance.

Allaitement

On ne sait pas si l'extrait allergénique de pollens de 5 graminées est excrété dans le lait maternel.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'entreprendre une immunothérapie au cours de l'allaitement.

Cependant, dans la mesure où l'exposition systémique à la substance active d'ORALAIR de la femme qui allaite est négligeable, l'utilisation d'ORALAIR peut être envisagée pendant l'allaitement en tenant compte du bénéfice du traitement pour la mère et du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur la fertilité disponible chez l'homme.

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée chez l'animal avec la substance active d'ORALAIR. Cependant l'examen histopathologique des organes reproducteurs mâles et femelles n'ont mis en évidence aucun résultat négatif dans les études de toxicité dose répétée avec l'extrait allergénique de pollens de 5 graminées.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ORALAIR n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 6 de 14

Lors d'un traitement par ORALAIR, les patients sont exposés à des allergènes susceptibles de provoquer des réactions au site d'application et/ou des symptômes allergiques systémiques.

Des réactions au site d'application (telles que prurit oral et irritation de la gorge) sont donc possibles au cours du traitement. En cas de réaction au site d'application, un traitement symptomatique (par exemple avec des antihistaminiques) peut être envisagé.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans le cadre d'essais cliniques, un total de 1 038 adultes et 154 patients pédiatriques atteints de rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées ont été traités par ORALAIR 300 IR une fois par jour. Les effets indésirables rapportés chez ces patients sont résumés dans le tableau ci-dessous.

La majorité des effets indésirables ayant conduit à une sortie prématurée de l'étude consistaient en des réactions au site d'application. Celles-ci étaient d'intensité légère ou modérée et sans gravité.

Tableau récapitulatif des effets indésirables liés au médicament par système d'organe et fréquence de survenue [Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)]. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par gravité décroissante. Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché sont présentés dans le tableau ci-dessous avec une fréquence "indéterminée".

Système d'organe/Fréquence/Effets indésirables		
Infections et infestations	Fréquent	Rhinopharyngite, rhinite
	Peu fréquent	Herpès buccal, otite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité, réaction allergique orale
	Indéterminée	Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Sensation de vertige, dysgueusie, somnolence
	Rare	Anxiété
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite, prurit oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale
	Peu fréquent	Cedème oculaire, hyperhémie oculaire, sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Prurit de l'oreille
	Peu fréquent	Gêne au niveau de l'oreille
Affections vasculaires	Rare	Bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Irritation de la gorge
	Fréquent	Cedème pharyngé, asthme, dyspnée, toux,

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 7 de 14

	Peu fréquent	dysphonie, rhinite allergique (congestion nasale, éternuement, rhinorrhée, gêne nasale), congestion des sinus Œdème laryngé, sibilances, sensation de gorge serrée, hypoesthésie pharyngée
Affections gastro-intestinales		
	Très fréquent	Prurit oral
	Fréquent	Œdème buccal, œdème de la langue, œdème labial, formation de cloques oropharyngées, stomatite, diarrhée, vomissement, douleur abdominale, dyspepsie, dysphagie, nausée, glossodynie, hypoesthésie orale, paresthésie orale, douleur oropharyngée, gêne oropharyngée, gêne orale, prurit de la langue, prurit labial, sécheresse buccale, gorge sèche
	Peu fréquent	Œdème palatal, gastrite, reflux gastro-œsophagien, ulcération de la bouche, douleur œsophagienne, douleur buccale, chéilite, éructation, gingivite, glossite, odynophagie, affection buccale, augmentation de la taille des glandes salivaires, hypersalivation, affection de la langue
	Indéterminée	Œsophagite à éosinophiles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Fréquent	Urticaire, dermatite atopique, prurit
	Peu fréquent	Angioœdème, rash, acné
	Rare	Œdème de la face
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Fréquent	Gêne thoracique
	Peu fréquent	Sensation de boule dans la gorge, asthénie, syndrome grippal
Investigations		
	Rare	Augmentation du taux des polynucléaires éosinophiles
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
	Peu fréquent	Excoriation

Dans un essai clinique incluant des adultes traités par ORALAIR durant trois saisons polliniques consécutives, les effets indésirables rapportés étaient moins fréquents au cours des deuxième et troisième périodes de traitement que pendant la première année de traitement.

Description de certains effets indésirables

Lors d'un traitement par ORALAIR, les patients sont exposés à des allergènes susceptibles de provoquer des réactions au site d'application et/ou des symptômes allergiques systémiques.

Des réactions au site d'application (par exemple prurit oral et irritation de la gorge) sont donc possibles au cours du traitement. En cas de réaction au site d'application, un traitement symptomatique (par exemple avec des antihistaminiques) peut être envisagé.

Comme dans toute immunothérapie allergénique, des réactions allergiques, comprenant des réactions laryngo-pharyngées sévères ou des réactions allergiques systémiques (telle que affection cutanée ou muqueuse d'apparition, détresse respiratoire, symptômes gastro-intestinaux persistants, ou diminution de

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 8 de 14

la pression artérielle et/ou symptômes associés) peuvent survenir. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés, de la nécessité de prendre un avis médical immédiat et à interrompre le traitement si de telles réactions se produisent. Le traitement ne doit être repris que sur avis médical.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité dans la population pédiatrique est comparable à celui de l'adulte. Les effets indésirables suivants, listés dans le tableau récapitulatif, ont été rapportés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte: toux, rhinopharyngite, œdème buccal (très fréquent), syndrome d'allergie orale, chéilite, glossite, sensation de boule dans la gorge, gêne au niveau de l'oreille (fréquent).

D'autres effets indésirables ont été rapportés uniquement chez les enfants et les adolescents: angine, bronchite (fréquent), douleur thoracique (peu fréquent).

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Depuis la commercialisation, des exacerbations d'asthme, des réactions allergiques systémiques et des œsophagites à éosinophiles ont été rapportés chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant avec une fréquence indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le risque d'effets indésirables, incluant réactions systémiques ou locales sévères, augmente si la dose journalière administrée est supérieure à celle qui est recommandée. En cas de symptômes annonçant une réaction sévère tels que angio-œdème, difficultés de déglutition, dyspnée, dysphonie ou sensation de gonflement dans la gorge, un avis médical immédiat est requis.

En cas de surdosage, le traitement des effets indésirables est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Extraits allergéniques, pollen de graminées

code ATC : V01AA02

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 9 de 14

ORALAIR est utilisé pour traiter des patients ayant des symptômes d'allergie médiée par des IgE spécifiques, comme une rhinite allergique et/ou une conjonctivite provoquée par les pollens de graminées.

Le système immunitaire est la cible de l'effet pharmacodynamique. L'objectif est d'induire une réponse immunitaire contre l'allergène avec lequel est traité le patient. Le mode d'action complet et exact de l'immunothérapie spécifique n'est pas entièrement connu et documenté. Le traitement par ORALAIR a montré qu'il induit une réponse systémique compétitive des anticorps anti-graminées et une augmentation des IgG spécifiques. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Efficacité et sécurité clinique

Étude VO34.04

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée. L'étude a inclus 628 adultes présentant une rhinite et/ou rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés dans 4 groupes : placebo (n = 156), ORALAIR 100 IR/jour (n = 157), ORALAIR 300 IR/jour (n = 155) et ORALAIR 500 IR/Jour (n = 160).

Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique et pendant toute une saison pollinique. L'analyse des résultats était basée sur 569 patients évaluable (placebo: n = 148; ORALAIR 100 IR: n = 142 ; ORALAIR 300 IR: n = 136 ; ORALAIR 500 IR: n = 143). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (voir détail du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats de cette étude ont montré une efficacité comparable des doses 500 IR et 300 IR, avec des données de sécurité en faveur de la dose 300 IR, établissant ainsi la posologie préconisée à 300 IR par jour.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en Intention de Traiter (ITT) était de 136 pour ORALAIR et 148 pour le placebo) ont été les suivants:

Étude VO34.04 résultats sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique)

Critère de jugement principal

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS)	Placebo Moyenne (DS)	Diff. absolue ajustée Moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
	<i>Médiane</i>	<i>Médiane</i>			
Score des symptômes de rhinoconjonctivite ^A	3,58 (2,98) 2,91	4,93 (3,23) 4,62	-1,39 [-2,09 ; - 0,69]	27,3%	0,0001

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^A Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluaient éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmoiement et prurit oculaire (échelle du score : 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 10 de 14

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Placebo Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Utilisation de médicaments de secours ^B	19,7% (24,8) 10,6%	27,9 % (29,3) 19,7%	-	-	-
Score qualité de vie ^C	1,08 (0,96) 0,89	1,37 (1,041) 1,20	-0,25 [-0,47 ; -0,04]	21,1%	<0,0199

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^B Utilisation de médicaments symptomatiques de secours: pourcentage de jours par patient avec au moins une prise d'un médicament de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

^C Qualité de vie évaluée au moment du pic pollinique à l'aide du questionnaire Qualité de vie de la rhinoconjonctivite (RQLQ) (échelle de scores de 0 à 7, la valeur la plus élevée du score reflète la qualité de vie la plus mauvaise).

Evaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient: 119/136 patients (88%) du groupe ORALAIR 300 IR et 108/148 patients (73%) du groupe placebo ont noté une amélioration légère à modérée ou bonne à excellente par rapport à leurs souvenirs de la saison pollinique précédente.

Les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour les éternuements (-0,19), rhinorrhée (-0,23), prurit nasal (-0,23), congestion nasale (-0,28), prurit oculaire (-0,24) et larmoiement (-0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments de secours était de 35,3% dans le groupe 300 IR et de 27,0% dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle)

Étude VO34.04	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Placebo Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score moyen ajusté des symptômes ^D	4,17 (3,39) 3,57	5,88 (3,82) 5,26	-1,84 [-2,66 ; -1,02]	29,1%	<0,0001**
Score moyen de médicaments symptomatiques de secours ^E	0,31 (0,43) 0,16	0,48 (0,53) 0,31	-0,17 [-0,29 ; -0,05]	35,0%	0,0047**
PSCD ₂₋₀ ^F	43,5% (33,8) 38,6	28,7% (30,7) 17,1	-	-	0,0001***
PSFD ^G	25,3% (30,2) 10,9	14,9% (23,6) 0,0	-	-	0,0006***

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

*** test de Wilcoxon

^D Score moyen ajusté des symptômes (SMAS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

^E Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la saison pollinique. La consommation de

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 11 de 14

médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistamines (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

^F Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés (PJSC₂₋₀) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament symptomatique de secours.

^G Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PJSS) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Soixante et un patients (45%) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50% de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicaments symptomatiques de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 40 patients (27%) dans le groupe Placebo.

Population pédiatrique

Étude VO52.06

Une étude européenne multicentrique multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée.

L'étude incluait 278 patients âgés de 5 à 17 ans présentant une rhinite et/ou une rhinoconjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées, confirmée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les patients ont été randomisés en 2 groupes: placebo (n = 139) ou ORALAIR 300 IR/jour (n = 139). Chaque patient a reçu une dose sublinguale, quotidienne, pendant environ 4 mois avant le début de la saison pollinique ainsi que pendant toute une saison pollinique. Un schéma posologique croissant a été suivi pendant les 3 premiers jours du traitement, partant d'une dose initiale de 100 IR le premier jour, puis une dose de 200 IR le 2^{ème} jour puis 300 IR au troisième jour. L'analyse des résultats est basée sur 266 patients évaluable (placebo, n = 135; ORALAIR 300 IR, n = 131). L'efficacité a été déterminée en fonction du score total de symptômes de rhinoconjonctivite (STSR - voir détails du score plus bas) durant cette saison pollinique unique.

Les résultats concernant l'efficacité de la dose 300 IR par rapport au groupe placebo (le nombre de sujets inclus dans la population en Intention de Traiter (IDT) était respectivement de 131 pour ORALAIR et 135 pour le placebo) ont été les suivants:

Étude VO52.06 résultats obtenus sur les critères d'efficacité (au cours d'une seule saison pollinique)

Critère de jugement principal

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Placebo Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score des symptômes de rhinoconjonctivite	3,25 (2,86) 2,48	4,51 (2,93) 4,08	-1,13 [-1,80 ; -0,46]	28,0%	0,001

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^A Score des symptômes: Moyenne des scores totaux de symptômes de rhinoconjonctivite quotidiens pour chaque patient au cours de la saison pollinique. Les symptômes de rhinoconjonctivite incluaient éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmoiement et prurit oculaire (échelle du score: 0 à 18, la valeur la plus élevée de 18 correspond au niveau de présence permanent très sévère pour les six symptômes).

Critères de jugement secondaires

Étude VO52.06	ORALAIR	Placebo	Diff. absolue	Diff.	Valeur de
----------------------	----------------	----------------	----------------------	--------------	------------------

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 12 de 14

	300IR Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	ajustée moyenne [IC 95%]	relative moyenne* %	p**
Score moyen ajusté de médicaments symptomatiques de secours	0,60 (0,61) 0,39	0,79 (0,65) 0,76	-0,20 [-0,34 ; -0,06]	24,1%	0,0064
Utilisation de médicaments symptomatiques de secours ^C	35,4% (33,2) 26,8%	46,5% (34,6) 49,0%	-	-	-

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

^B Score moyen de médicaments symptomatiques de secours : moyenne des scores quotidiens de médicaments symptomatiques de secours consommés pour chaque patient au cours de la saison pollinique. La consommation de médicaments a été pondérée comme suit : pas de médicaments symptomatiques de secours = 0, antihistamines (oral et/ou oculaire) = 1, corticostéroïdes nasaux = 2 et corticostéroïdes oraux = 3.

^C Utilisation de médicaments symptomatiques de secours : pourcentage de jours par patients avec au moins une prise d'un médicament symptomatique de secours, valeur de p 0,0194 NS (test de Wilcoxon).

Scores des symptômes individuels: les résultats de l'analyse ANCOVA des scores moyens pour chacun des six symptômes individuels de rhinoconjonctivite, cotés de 0 à 3, ont montré une différence en faveur des comprimés 300 IR comparés au placebo pour la rhinorrhée (-0,16), la congestion nasale (-0,26), le prurit oculaire (-0,33) et le larmoiement (-0,21).

La proportion de patients n'utilisant pas de médicaments symptomatiques de secours était de 18,3% dans le groupe 300 IR et 14,8% dans le groupe placebo (NS).

Analyses post-hoc (réalisées après la levée du double aveugle)

Étude VO52.06	ORALAIR 300IR Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Placebo Moyenne (DS) <i>Médiane</i>	Diff. absolue ajustée moyenne [IC 95%]	Diff. relative moyenne* %	Valeur de p**
Score moyen ajusté des symptômes ^D	4,30 (3,57) 3,33	6,12 (3,85) 5,28	-1,64 [-2,51 ; -0,78]	29,8%	0,0002**
PSCD ₂₋₀ ^E	33,8% (30,0) 30,0	23,7% (27,2) 12,2	-	-	0,0107***
PSFD ^F	19,2% (24,9) 5,2	10,5% (18,4) 0,0	-	-	0,0037***

* Différence relative moyenne: Différence absolue / Placebo

** ANCOVA

*** test de Wilcoxon

^D Score moyen ajusté des symptômes (SMAS) : score moyen des symptômes quotidiens, ajusté en fonction de la consommation de médicaments (pour chaque patient, en utilisant les scores quotidiens des symptômes et le score quotidien d'utilisation des médicaments symptomatiques de secours).

^E Pourcentage des jours avec symptômes contrôlés (PJSC₂₋₀) : pourcentage des jours avec un score des symptômes inférieur ou égal à 2 et sans médicament symptomatique de secours.

^F Proportion des jours sans symptôme et sans médicament de secours (PJSS) : pourcentage des jours sans symptôme et sans prise de médicament symptomatique de secours.

Quarante-quatre patients (34%) du groupe 300 IR ont présenté plus de 50% de jours avec contrôle des symptômes (score des symptômes inférieur ou égal à 2 et pas de prise de médicament symptomatique de secours) sur l'ensemble de la saison pollinique, contre 26 patients (19%) dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 13 de 14

La plupart des allergènes contenus dans ORALAIR sont un mélange de protéines et de glycoprotéines. Il n'y a pas de passage systémique des extraits allergéniques intacts. Aussi, aucune étude pharmacocinétique chez l'animal ou chez l'homme n'a été conduite pour étudier le profil pharmacocinétique et le métabolisme d'ORALAIR.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicité après administration unique et après administration répétée chez l'animal, de génotoxicité, de tolérance locale et de développement embryo-fœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de toxicité chez le rat juvénile, une posologie journalière administrée pendant 10 semaines à la dose la plus élevée (correspondant à 300 fois la dose thérapeutique chez l'homme) a été associée à un temps de thromboplastine partielle activée (TTPA) significativement raccourci chez le mâle uniquement, sans qu'aucun signe clinique ni anomalie histologique n'ait été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Cellulose microcristalline
- Croscarmellose sodique
- Lactose monohydraté
- Stéarate de magnésium
- Mannitol (E421)
- Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 IR et 300 IR

Une petite plaquette de 3 comprimés sublinguaux de 100 IR et une plaquette de 28 comprimés sublinguaux de 300 IR.

Chaque plaquette (alu/alu) est composée d'un film (polyamide/aluminium/chlorure de polyvinyle) d'un côté et d'une feuille scellée à chaud (aluminium) recouverte d'un vernis (vinyle) sur l'autre face. Les cellules des plaquettes sont numérotées.

Conditionnement : 31 comprimés sublinguaux

300 IR

Une plaquette de 30 comprimés sublinguaux de 300 IR.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
STALLERGENES 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 Antony - France	Oralair 100 IR & 300 IR comprimés sublinguaux Oralair 300 IR comprimés sublinguaux
Variation type IA C.I.z : Update of Annex V for the reporting of adverse reactions to the FAMHP.	Page 14 de 14

La plaquette (alu/alu) est composée d'un film (polyamide/aluminium/chlorure de polyvinyle) d'un côté et d'une feuille scellée à chaud (aluminium) recouverte d'un vernis (vinyle) sur l'autre face.
Conditionnements : 30 et 90 comprimés sublinguaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY
France
Tel. 0033 (0) 1 55 59 20 00
Fax 0033 (0) 1 55 59 21 68

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ORALAIR 100 IR & 300 IR: BE364515
ORALAIR 300 IR: BE364524

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 16/03/2010.
Date de dernier renouvellement: 2/09/2014.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2025