

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **RAGWITEK[®]**

Extrait d'allergène standardisé, petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*)

Comprimé sublingual, 12 Amb a 1-U

Comprimé d'immunothérapie contre l'allergie

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

Date de préparation :
10 avril 2014

Date de révision :
18 décembre 2020

Numéro de contrôle de la demande : 234565

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ÉTUDES CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

RAGWITEK®

Extrait d'allergène standardisé, petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*)
Comprimé sublingual, 12 Amb a 1-U

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale sublinguale	Comprimé sublingual/ 12 Amb a 1-U	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

DESCRIPTION

RAGWITEK® (extrait d'allergène standardisé, comprimé sublingual de petite herbe à poux [*Ambrosia artemisiifolia*]) est un comprimé d'immunothérapie contre l'allergie utilisé pour le traitement des signes et des symptômes de l'allergie à l'herbe à poux. Il est offert sous forme de comprimé à désintégration orale conçu pour se dissoudre rapidement sous la langue. L'ingrédient actif est un extrait naturel de pollen d'un type d'herbe à poux, la petite herbe à poux, purifié et standardisé. La teneur de chaque comprimé sublingual est de 12 unités d'Amb a 1 (12 Amb a 1-U).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RAGWITEK® (extrait d'allergène standardisé, comprimé sublingual de petite herbe à poux [*Ambrosia artemisiifolia*]) est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la rhinite allergique (RA) saisonnière modérée ou grave (avec ou sans conjonctivite) causée par le pollen de la petite herbe à poux chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans ou plus dont le diagnostic de RA a été confirmé par des symptômes cliniquement pertinents depuis au moins une saison pollinique (6 ans ou moins) ou deux saisons polliniques (7 ans ou plus), qui ont présenté des résultats positifs à un test cutané par piqûre ou au dosage des IgE spécifiques à *Ambrosia artemisiifolia*, ou les deux, et qui n'ont pas toléré la pharmacothérapie classique ou qui n'y ont pas répondu adéquatement.

Le traitement au moyen de RAGWITEK® 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.

Personnes âgées : L'efficacité de RAGWITEK[®] n'a pas été évaluée chez les patients âgés de plus de 50 ans. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité à long terme chez les patients âgés de plus de 50 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées**).

Enfants : À la lumière des données fournies et étudiées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de RAGWITEK[®] ont été établies chez les enfants âgés de 5 à 17 ans (voir **ESSAIS CLINIQUES**). L'innocuité et l'efficacité de RAGWITEK[®] n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de moins de 5 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

RAGWITEK[®] est contre-indiqué chez les patients qui :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement au moyen de RAGWITEK[®] 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 générales, y compris des réactions allergiques locales sévères, ont été observées chez des patients traités avec RAGWITEK[®], et peuvent exiger l'administration d'urgence d'épinéphrine, d'antihistaminiques, de bronchodilatateurs ou de corticostéroïdes à action générale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**).
- Le premier comprimé de RAGWITEK[®] doit être administré au cabinet du médecin, sous supervision médicale, et le patient doit demeurer sous surveillance pendant au moins 30 minutes.

Généralités

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

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

Il ne faut pas amorcer de traitement avec RAGWITEK[®] chez les femmes enceintes.

RAGWITEK[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant déjà présenté des réactions générales sévères à toute immunothérapie sous-cutanée contre les mauvaises herbes, ou des réactions générales ou locales sévères à toute immunothérapie orale contre les mauvaises herbes.

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

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée chez les animaux avec un extrait d'*Ambrosia artemisiifolia*. Les épreuves de mutagenèse *in vivo* n'ont montré aucun signe de risque génotoxique associé à un extrait d'*Ambrosia artemisiifolia*.

Appareil gastro-intestinal

Œsophagite à éosinophiles

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

Système immunitaire

Réactions allergiques générales

Comme avec toute autre immunothérapie, des réactions allergiques générales susceptibles de mettre la vie des patients en danger peuvent survenir. Les signes et les symptômes pouvant être associés à une réaction allergique générale sont, entre autres : syncope, hypotension, tachycardie, rhinorrhée, éternuements, dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme, gêne thoracique, douleur abdominale, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, prurit, bouffées vasomotrices et urticaire.

Des réactions allergiques générales, y compris des réactions anaphylactiques et des réactions allergiques locales sévères, sont survenues chez des patients traités avec RAGWITEK[®] dans le cadre d'études cliniques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le traitement des réactions allergiques sévères peut nécessiter l'administration d'épinéphrine, d'antihistaminiques, de bronchodilatateurs en inhalation et/ou de corticostéroïdes à action générale.

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

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

Patients présentant des troubles buccaux

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

Appareil respiratoire

Patients atteints d'asthme

L'immunothérapie avec RAGWITEK[®] est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme instable ou grave (chronique ou saisonnier). Pendant le traitement avec RAGWITEK[®], 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 **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucune donnée chez l'animal ou donnée clinique concernant l'emploi de RAGWITEK[®] pendant la grossesse. L'immunothérapie avec RAGWITEK[®] ne doit pas être amorcée pendant la grossesse; des réactions générales sévères peuvent nuire à la mère et au fœtus.

Femmes qui allaitent : On ne dispose d'aucune donnée clinique en ce qui concerne l'emploi de RAGWITEK[®] pendant l'allaitement. On ignore si RAGWITEK[®] est excrété dans le lait maternel.

Enfants : L'immunothérapie avec RAGWITEK® n'a pas été étudiée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Personnes âgées : L'efficacité de RAGWITEK® n'a pas été étudiée chez les patients âgés de plus de 50 ans. L'innocuité à court terme a été établie chez les patients âgés de plus de 50 ans dans des études sur l'innocuité d'une durée de 28 jours; cependant, on ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité à long terme chez les patients de ce groupe d'âge.

Surveillance et analyses de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

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

Dans six études cliniques, 8 des 1 067 patients adultes (0,84 %) et 3 des 513 patients pédiatriques (0,58 %) traités avec RAGWITEK® (12 Amb a 1-U) ont présenté des symptômes liés au traitement correspondant à une réaction allergique générale.

- Un (1) patient adulte a présenté une réaction anaphylactique sévère à l'égard de RAGWITEK® (12 Amb a 1-U), six jours après le début du traitement. Après s'être administré de l'épinéphrine, il a été traité avec de la diphenhydramine, de la prednisone et de la ranitidine, puis a abandonné l'étude.
- Deux (2) patients pédiatriques traités avec RAGWITEK® 12Amba1-U ont présenté des réactions allergiques générales liées au traitement. Un patient a présenté une hypersensibilité légère et un patient a rapporté une hypersensibilité modérée (urticaire). Aucune de ces réactions n'a exigé de traitement avec l'épinéphrine.
- Deux (2) patients adultes ont reçu de l'épinéphrine en raison d'un événement sévère (serrement de la gorge) et d'un événement d'intensité modérée (œdème de la bouche). Les deux patients ont abandonné le traitement.
- Des événements pouvant correspondre à une réaction allergique générale sont survenus chez cinq (5) autres patients adultes, leurs symptômes comprenant, respectivement, des réactions allergiques locales, une dyspnée, de l'urticaire, une douleur abdominale et une diarrhée. Ces événements étaient d'intensité légère chez tous les patients; l'épinéphrine et les antihistaminiques n'ont pas été utilisés; 3 des 5 patients ont abandonné le traitement. Un (1) autre patient pédiatrique a connu un événement correspondant à une réaction allergique

générale et les symptômes comprenaient un prurit léger et une dyspnée modérée. Ces événements se sont résolus sans traitement.

Deux (2) des 454 patients adultes (0,44 %) traités avec RAGWITEK[®] (6 Amb a 1-U) ont eu des réactions allergiques. Un patient ayant présenté un œdème pharyngé sévère a reçu de l'épinéphrine, puis a abandonné l'étude. Chez l'autre patient, les événements étaient d'intensité légère ou modérée; il a reçu un antihistaminique et un corticostéroïde pour le traitement de ses symptômes, puis a poursuivi l'étude.

Deux (2) des 757 patients adultes (0,3 %) recevant le placebo ont connu des événements correspondant à une réaction allergique générale. De l'urticaire, une toux, une dyspnée, un prurit pharyngé et une douleur thoracique sont apparus chez un patient; il a reçu deux doses d'épinéphrine, un antihistaminique, un corticostéroïde et de l'albutérol. L'autre patient a présenté une dyspnée et des vomissements, pour lesquels il n'a reçu aucun traitement, puis a poursuivi l'étude. Un (1) des 509 patients pédiatriques (0,2 %) recevant le placebo a présenté une réaction allergique générale reliée au traitement, rapportée comme une hypersensibilité modérée (urticaire).

Le pourcentage d'adultes ayant abandonné les études cliniques en raison d'un effet indésirable relié au traitement pendant l'exposition à RAGWITEK[®] ou au placebo était de 4,4 % (46/1 057) et de 0,8 % (6/757), respectivement. Les effets indésirables reliés au traitement les plus fréquents ayant mené à l'abandon de l'étude chez les patients exposés à RAGWITEK[®] étaient les suivants : œdème de la bouche (16 patients sur 1 057), enflure de la langue (8 patients sur 1 057) et dysphagie (5 patients sur 1 057). Le pourcentage d'enfants ayant abandonné les études cliniques en raison d'un effet indésirable relié au traitement pendant l'exposition à RAGWITEK[®] ou au placebo était de 3,3 % (17/513) et de 0,4 % (2/509), respectivement.

Dans les études cliniques menées avec RAGWITEK[®] chez des adultes, l'épinéphrine a été administrée six fois à des patients traités avec RAGWITEK[®], et une fois à un patient recevant le placebo. Parmi les patients traités avec RAGWITEK[®], on a procédé à l'administration d'épinéphrine pour le traitement de réactions allergiques reliées au traitement dans trois cas, et pour le traitement d'effets indésirables non reliés à RAGWITEK[®] dans trois cas. Dans un autre cas, on a procédé à l'administration d'épinéphrine pour le traitement d'une réaction allergique reliée au traitement chez un patient recevant une plus faible dose (6 Amb a 1-U). Un (1) patient pédiatrique a reçu de la racépinéphrine en inhalation en raison d'un événement sévère de laryngite. Le patient a abandonné le traitement.

Dans les quatre études cliniques menées chez des adultes regroupées, neuf sujets traités avec RAGWITEK[®] (9/1 057; 0,9 %) et huit sujets recevant le placebo (8/757; 1,1 %) ont souffert d'effets indésirables sévères. Aucun des cas sévères observés chez les patients traités avec RAGWITEK[®] n'a été considéré par les investigateurs comme étant relié au traitement. Dans l'étude menée chez des enfants, sept sujets traités avec RAGWITEK[®] (7/513; 1,4 %), et neuf sujets recevant le placebo (9/509; 1,8 %), ont souffert d'effets indésirables sévères. Parmi ces sujets, 3 sujets traités avec RAGWITEK[®] (0,6 %) et 1 sujet recevant le placebo (0,2 %) ont connu des événements sévères qui ont été considérés par l'investigateur comme étant reliés au traitement.

Dans les études cliniques menées chez des adultes regroupées, 22 sujets traités avec RAGWITEK[®] (22/1 057; 2,1 %) ont souffert d'effets indésirables sévères reliés au traitement. Chez les sujets ayant reçu le placebo, 3 sur 757 (0,4 %) ont présenté des effets indésirables sévères reliés au traitement. Dans l'étude clinique menée chez des enfants, 3 sujets traités avec RAGWITEK[®] (3/513; 0,6 %) ont souffert d'effets indésirables sévères reliés au traitement. Chez les enfants recevant le placebo, aucun effet indésirable sévère relié au traitement n'a été rapporté.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

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

Études sur l'efficacité et sur l'innocuité menées chez des adultes (études d'une durée de 52 semaines)

Les données sur l'innocuité présentées ci-dessous proviennent de deux études cliniques d'une durée de 52 semaines dans le cadre desquelles 1 348 patients âgés de 18 à 50 ans atteints de rhinoconjonctivite causée par le pollen de la petite herbe à poux ont été répartis au hasard, y compris 381 patients ayant été exposés à au moins une dose de RAGWITEK[®] (12 Amb a 1-U). Parmi les patients traités avec RAGWITEK[®], 21 % souffraient d'asthme stable, et 82 % étaient sensibles à d'autres allergènes, en plus du pollen de la petite herbe à poux. Au total, 85 % des patients inscrits à l'étude étaient de race blanche, et 52 % étaient de sexe féminin. L'âge moyen des patients était de 36 ans. Les caractéristiques démographiques des patients recevant le placebo étaient comparables à celles des patients recevant le traitement actif (voir **Partie II : ÉTUDES CLINIQUES, Données démographiques et protocole de l'étude** pour connaître les caractéristiques démographiques détaillées).

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés chez au moins 1 % des patients traités avec RAGWITEK[®], et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo, dans l'analyse des données regroupées portant sur une période de 52 semaines.

Tableau 1 – Effets indésirables reliés au traitement rapportés chez ≥ 1 % des patients adultes, asthmatiques ou non, souffrant de rhinoconjonctivite causée par le pollen de la petite herbe à poux et traités avec RAGWITEK[®], observés à une fréquence supérieure à celle du placebo, dans deux études d'une durée de 52 semaines

Effet indésirable	RAGWITEK [®] 12 Amb a 1-U (N = 381) n (%)	PLACEBO (N = 386) n (%)
Troubles auditifs et labyrinthiques	57 (15,0)	6 (1,6)
Prurit de l'oreille	53 (13,9)	6 (1,6)
Troubles oculaires	16 (4,2)	7 (1,8)
Prurit oculaire	11 (2,9)	4 (1,0)
Troubles gastro-intestinaux	160 (42,0)	37 (9,6)
Prurit buccal	66 (17,3)	10 (2,6)

Effet indésirable	RAGWITEK® 12 Amb a 1-U (N = 381) n (%)	PLACEBO (N = 386) n (%)
Paresthésie buccale	32 (8,4)	11 (2,8)
Œdème buccal	35 (9,2)	2 (0,5)
Enflure de la langue	32 (8,4)	4 (1,0)
Prurit de la langue	24 (6,3)	3 (0,8)
Enflure des lèvres	18 (4,7)	3 (0,8)
Prurit des lèvres	9 (2,4)	1 (0,3)
Œdème de la langue	11 (2,9)	2 (0,5)
Œdème du palais	8 (2,1)	0 (0)
Glossite	8 (2,1)	1 (0,3)
Œdème des lèvres	8 (2,1)	1 (0,3)
Dysphagie	7 (1,8)	0 (0)
Hypoesthésie buccale	6 (1,6)	1 (0,3)
Trouble de la langue	7 (1,8)	2 (0,5)
Nausées	7 (1,8)	3 (0,8)
Dyspepsie	6 (1,6)	0 (0)
Glossodynie	4 (1,0)	1 (0,3)
Troubles généraux et au site d'administration	17 (4,5)	5 (1,3)
Gêne thoracique	7 (1,8)	0 (0)
Sensation de corps étranger	4 (1,0)	0 (0)
Infections et infestations	4 (1,0)	2 (0,5)
Rhinite	4 (1,0)	0 (0)
Troubles du système nerveux	21 (5,5)	11 (2,8)
Céphalées	8 (2,1)	4 (1,0)
Paresthésie	4 (1,0)	0 (0)
Céphalées causées par une sinusite	4 (1,0)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	123 (32,3)	36 (9,3)
Irritation de la gorge	95 (24,9)	17 (4,4)
Toux	13 (3,4)	0 (0)
Œdème pharyngé	11 (2,9)	2 (0,5)
Serrement de la gorge	10 (2,6)	2 (0,5)
Douleur oropharyngée	8 (2,1)	3 (0,8)
Éternuements	8 (2,1)	4 (1,0)
Gorge sèche	5 (1,3)	1 (0,3)
Érythème pharyngé	5 (1,3)	2 (0,5)
Gêne oropharyngée	4 (1,0)	0 (0)
Dyspnée	5 (1,3)	2 (0,5)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	16 (4,2)	3 (0,8)
Prurit	6 (1,6)	3 (0,8)
Urticaire	5 (1,3)	4 (1,0)

Les effets indésirables reliés au traitement le plus souvent rapportés chez les patients traités avec RAGWITEK® dans les études d'une durée de 52 semaines étaient une enflure locale et des démangeaisons dans la bouche et les oreilles. Un œdème oropharyngé (y compris une enflure et/ou un œdème des lèvres, de la bouche, du palais, de la langue et du pharynx) a été rapporté chez 49,3 % des patients traités avec RAGWITEK®, comparativement à 8,5 % des patients recevant le placebo. Un prurit oropharyngé (y compris un prurit de la bouche, de la langue, des lèvres et des oreilles) a été rapporté chez 29,9 % des patients traités avec RAGWITEK®,

comparativement à 4,5 % des patients recevant le placebo. Une irritation de la gorge a été signalée chez 24,9 % des patients traités avec RAGWITEK[®], comparativement à 4,4 % des patients recevant le placebo.

Des effets indésirables reliés au traitement se manifestant sous forme de réactions locales au site d'administration ont été rapportés chez 53,0 % (202/381) des patients traités avec RAGWITEK[®], comparativement à 13,5 % (52/386) des patients recevant le placebo.

Des effets indésirables reliés au traitement ont été rapportés chez 233 (61,2 %) patients du groupe traité avec RAGWITEK[®], comparativement à 98 (25,4 %) patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents (considérés par les investigateurs comme étant reliés au traitement) signalés chez les patients traités avec RAGWITEK[®] étaient une irritation de la gorge (24,9 % vs 4,4 % pour le placebo), un prurit buccal (17,3 % vs 2,6 %), un prurit de l'oreille (13,9 % vs 1,6 %) et un œdème de la bouche (9,2 % vs 0,5 %). La plupart (91 %) des effets indésirables reliés au traitement sont survenus dans les 28 jours suivant l'instauration du traitement.

Dans ces études, 31 (8,1 %) patients traités avec RAGWITEK[®] et 6 (1,6 %) patients recevant le placebo ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable relié au traitement.

Des effets indésirables sévères reliés au traitement ont été rapportés par 16 patients sur 391 (4,2 %) traités avec RAGWITEK[®], comparativement à 3 patients sur 386 (0,8 %) recevant le placebo. Parmi ces effets indésirables, on comptait un œdème de la bouche et une enflure de la langue. Une enflure locale considérée comme sévère a été observée chez six patients traités avec RAGWITEK[®]. Les effets sont disparus spontanément chez deux patients, et quatre patients ont été traités au moyen d'un antihistaminique.

Les réactions locales légères ou modérées étaient plus fréquentes pendant le premier jour du traitement; cependant, certains patients ont présenté leur première réaction reliée au traitement jusqu'à 391 jours après l'administration de la première dose. La durée de la plupart des réactions reliées au traitement était de un à dix jours; cependant, chez quelques patients, certaines réactions d'intensité légère ou modérée sont réapparues jusqu'à 376 jours après l'administration de la première dose (p. ex., enflure des lèvres, irritation de la gorge, glossodynie, prurit buccal, œdème buccal et paresthésie buccale, œdème des lèvres, enflure de la langue et œdème de la langue).

Le traitement à l'étude a dû être interrompu chez huit (2,1 %) patients du groupe recevant la dose de 12 Amb a 1-U et chez deux (0,5 %) patients du groupe placebo en raison d'effets indésirables reliés au traitement. L'interruption du traitement était attribuable à des effets indésirables buccaux chez six patients du groupe recevant la dose de 12 Amb a 1-U et chez deux patients du groupe placebo.

Dans les deux études, aucun patient traité avec RAGWITEK[®] n'a souffert d'une réaction allergique générale reliée au traitement.

Étude sur l'efficacité et sur l'innocuité menée chez des enfants (28 semaines)

Les données sur l'innocuité proviennent d'une étude clinique dans le cadre de laquelle 1 022 sujets âgés entre 5 et 17 ans atteints de rhinoconjonctivite causée par le pollen de la petite herbe à poux ont été répartis au hasard, y compris 513 patients ayant été exposés à au moins une dose de RAGWITEK[®] (12 Amb a 1-U). Voir **Partie II : ÉTUDES CLINIQUES, Données démographiques et protocole de l'étude** pour connaître les caractéristiques démographiques détaillées. Dans l'étude, les données sur les effets indésirables locaux mentionnés sur demande ont été recueillies pendant les 28 premiers jours de traitement.

Le profil d'innocuité chez les enfants était largement similaire à celui observé précédemment dans le cadre des essais cliniques effectués chez les adultes. Les effets indésirables reliés au traitement les plus fréquents sont survenus au site d'administration ou à proximité. La plupart des effets indésirables reliés au traitement ont été observés à une fréquence semblable à celle chez les adultes. Cependant, les effets indésirables reliés au traitement suivants rapportés chez au moins 1 % des enfants ont été observés plus fréquemment que ceux rapportés dans le tableau 1 chez les adultes: irritation de la gorge (48,5 % vs 24,9 %), enflure des lèvres (12,5 % vs 4,7 %), glossodynie (12,3 % vs 0,5 %), douleur buccale (11,7 % vs 0 %), œdème pharyngé (10,9 % vs 2,9 %), enflure de la langue (10,7 % vs 8,4 %), stomatite (6,4 % vs 0,5 %), hypertrophie de la luette (6,2 % vs 0 %), dysgeusie (3,9 % vs 0,5 %), ulcères de la langue (2,3 % vs 0,3 %), ulcères buccaux (1,2 % vs 0,5 %), nausées (11,7 % vs 1,8 %) et diarrhée (2,7 % vs 0,5 %). La plupart de ces effets indésirables reliés au traitement sont des réactions locales au site d'administration.

D'autres effets indésirables reliés au traitement qui ont été observés chez au moins 1 % des enfants mais chez moins de 1 % des adultes comprenaient : douleur abdominale (1,4 %), douleur abdominale haute (9,4 %), ulcères aphteux (1,6 %), hypertrophie de la luette (6,2 %) et vomissements (1,6 %).

Environ 65% des enfants du groupe RAGWITEK[®] ont présenté des réactions locales prédéfinies au site d'administration. Ces réactions comprenaient les effets indésirables suivants reliés à: œdème/enflure des lèvres, œdème/enflure de la bouche, œdème/enflure du palais, enflure de la langue/œdème, œdème/enflure oropharyngé, œdème pharyngé/serrement de la gorge, prurit buccal, irritation de la gorge, prurit de la langue et prurit de l'oreille.

Autres études cliniques sur l'innocuité

Dans deux études d'une durée de 28 jours, 676 patients adultes, au total, ont reçu RAGWITEK[®] et 371 patients ont reçu le placebo. Les effets indésirables reliés au traitement suivants ont été rapportés, en plus de ceux figurant dans le tableau 1 : sécheresse buccale (1,9 % vs 0,5 %), congestion nasale (1,2 % vs 0,5 %), inconfort nasal (1,2 % vs 0,3 %) et rhinorrhée (1,5 % vs 0,8 %).

Dans ces études, un patient traité avec RAGWITEK[®] a souffert d'une réaction allergique générale reliée au traitement au sixième jour du traitement. Cette réaction s'est manifestée par une enflure de la gorge, un essoufflement, des nausées et une sensation de tête légère dans les 30 minutes suivant la prise du médicament. Le sujet s'est injecté de l'épinéphrine, puis il a reçu des antihistaminiques et des corticostéroïdes en milieu médical. Le sujet s'est rétabli, et il a abandonné l'étude.

Dans l'ensemble, le profil des effets indésirables observé dans les études d'une durée de 28 jours correspondait à celui rapporté dans les études d'une durée de 52 semaines.

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques chez des adultes (< 1 %)

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : lymphadénopathie, palpitations

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles auditifs et labyrinthiques : œdème auriculaire, congestion auriculaire, malaise auriculaire, douleur auriculaire, hyperacousie

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie

Troubles oculaires : sensation anormale dans l'œil, conjonctivite, écoulement oculaire, irritation oculaire, œdème oculaire, œdème de la paupière, larmoiement accru, hyperémie oculaire, vision brouillée

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, lèvres gercées, chéilite, diarrhée, dyspepsie, malaise épigastrique, flatulences, gastrite, reflux gastro-œsophagien, vésicules gingivales, érythème gingival, œdème gingival, douleur gingivale, prurit gingival, glossite, vésicules labiales, trouble des lèvres, douleur aux lèvres, ulcères sur les lèvres, hémorragie buccale, ulcères buccaux, odynophagie, douleur à l'œsophage, gêne buccale, trouble buccal, vésication de la muqueuse buccale, éruption de la muqueuse buccale, érythème de la muqueuse buccale, exfoliation de la muqueuse buccale, douleur buccale, papule buccale, trouble du palais, haut-le-cœur, altération de la salive, hypertrophie des glandes salivaires, hypersécrétion salivaire, stomatite, vésicules linguales, décoloration de la langue, trouble de la langue, exfoliation de la langue, ulcères de la langue

Troubles généraux et au site d'administration : frissons, fatigue, nodule, hyperémie muqueuse, sensation de froid, irritabilité, œdème des muqueuses, amélioration d'un trouble préexistant, pyrexie, sensation de corps étranger, sensation d'oppression

Troubles du système immunitaire : allergie à un animal, hypersensibilité, sensibilité au parfum, laryngite, rhinopharyngite, rhinite, sialoadénite, infection cutanée, infection virale des voies respiratoires supérieures

Investigations : augmentation de la phosphatase alcaline sanguine

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, douleur au cou, polyarthrite rhumatoïde

Troubles du système nerveux : étourdissements, dysgueusie, hypoesthésie, céphalée causée par la sinusite, migraine, somnolence, trouble de la parole, céphalée de tension

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux allergique, asthme, gorge sèche, dysphonie, épistaxis, enflure oropharyngée, trouble du pharynx, inflammation du pharynx, rhinalgie, ronflements, amygdalolithe, toux des voies respiratoires supérieures

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème angioneurotique, œdème péribuccal, érythème, papule, pétéchies, prurit généralisé, éruption papuleuse, dermatite solaire, érythème ombilical

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices

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

- Réactions d'hypersensibilité (réactions générales) : trois sujets ayant présenté des réactions allergiques générales avaient été exposés à RAGWITEK[®]. Chez deux des trois patients, la réaction allergique générale était attribuable à des facteurs déclenchants non reliés à l'utilisation de RAGWITEK[®].
- Réactions locales graves et sévères et évolution des réactions buccales jusqu'à la gorge : aucun sujet exposé à RAGWITEK[®] n'a présenté une enflure locale grave d'origine allergique ou une atteinte des voies respiratoires. Le serrement de la gorge (n = 3), l'œdème pharyngé (n = 2) et l'enflure oropharyngée (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 dans le programme de développement clinique.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été notés dans la période d'utilisation qui a suivi la commercialisation de RAGWITEK[®]. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles gastro-intestinaux : glossodynie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

L'administration concomitante de RAGWITEK[®] et d'immunothérapies allergéniques sous-cutanées n'a pas fait l'objet d'études.

Interactions médicamenteuses potentielles

Les interactions médicamenteuses n'ont pas été établies.

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

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions médicament-herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

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

Effets du médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La première dose de RAGWITEK[®] doit être administrée uniquement dans un centre de soins de santé, sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement des maladies allergiques.
- Le patient doit être gardé en observation pendant 30 minutes après l'administration de la première dose, afin de déceler les signes et les symptômes d'une réaction allergique générale ou locale sévère. Si la première dose est adéquatement tolérée, les doses subséquentes peuvent être administrées à domicile.
- Le traitement avec RAGWITEK[®] doit être instauré au moins 12 semaines avant la saison des allergies au pollen de l'herbe à poux, et il doit être poursuivi tout au long de la saison.
- Chez les patients ayant des antécédents d'allergie au pollen de l'herbe à poux, les méthodes de dosage des IgE spécifiques de la petite herbe à poux doivent également inclure un test par piqûre cutanée ou un dosage sérique des IgE spécifiques à *Ambrosia artemisiifolia*.

Dose recommandée

- La dose recommandée de RAGWITEK[®] chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans ou plus est de un comprimé sublingual (12 Amb a 1-U) par jour.
- L'efficacité et l'innocuité de RAGWITEK[®] au-delà d'une période d'un an n'ont pas été établies.

Dose oubliée

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

Administration

- RAGWITEK[®] 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 en 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.

SURDOSAGE

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

Le risque d'effets indésirables peut augmenter dans le cas de doses supérieures à 12 Amb a 1-U. En cas de surdosage, les effets indésirables doivent être traités selon les symptômes. Dans les études cliniques, des réactions locales et générales, notamment une enflure de la bouche, un œdème périorbitaire, une gêne thoracique et une douleur thoracique, ont été observées à des doses pouvant atteindre 50 Amb a 1-U.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'immunothérapie cible le système immunitaire. Son objectif est de prévenir ou de supprimer les symptômes d'allergie, telle la rhinite allergique, grâce à l'administration répétée d'un allergène. L'effet de l'immunothérapie sublinguale serait attribuable à des mécanismes immunomodulateurs locaux et généraux (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.

Pharmacodynamie

L'effet pharmacodynamique cible le système immunitaire, le but étant de déclencher une réponse immunitaire contre l'allergène avec lequel un patient est traité. Dans le cadre d'une étude de un an, au cours de laquelle les paramètres immunologiques ont été évalués, une augmentation significative des taux d'IgG4 (anticorps bloquants) spécifiques de la petite herbe à poux est survenue chez les patients traités avec RAGWITEK[®], comparativement aux patients recevant le placebo. La hausse des taux d'IgG4 est survenue peu après l'instauration du traitement, et s'est maintenue tout au long du traitement. La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacocinétique chez l'animal ou étude clinique visant à évaluer le profil pharmacocinétique et le métabolisme d'*Ambrosia artemisiifolia* n'a été réalisée.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

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

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

RAGWITEK[®] est offert sous forme de comprimé sublingual rond, de couleur blanche ou blanc cassé et portant une marque hexagonale double en creux d'un côté. Le comprimé sublingual RAGWITEK[®] est conçu pour se dissoudre rapidement sous la langue.

Composition

Chaque comprimé RAGWITEK[®] renferme 12 Amb a 1-U d'extrait naturel standardisé de pollen de petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*). RAGWITEK[®] ne contient pas de lactose.

La substance active est un extrait d'allergène standardisé dérivé du pollen de la petite herbe à poux. RAGWITEK[®] contient les ingrédients inactifs suivants : gélatine NF (à base de poisson), mannitol USP et hydroxyde de sodium NF.

Conditionnement

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

La puissance (en unités d'Amb a 1) de RAGWITEK[®] est établie en effectuant une normalisation par rapport à des extraits de référence et à des mélanges sériques de référence fournis par le Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la Food and Drug Administration des États-Unis. La puissance de la préparation de référence est établie au moyen d'un test cutané quantitatif.

Dénomination commune : Extrait d'allergène standardisé, petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*)

Formule moléculaire et poids moléculaire : Mélange complexe de protéines et d'autres substances biologiquement dérivées extraites de pollen naturel d'herbe à poux partiellement purifié. Les renseignements structurels détaillés ne sont pas disponibles.

Propriétés physicochimiques : Gouttelettes congelées non adhésives de couleur brun verdâtre clair à brun verdâtre foncé qui sont solubles dans un vaste éventail de solutions tampons et dans l'eau.

Caractéristiques du produit

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

ÉTUDES CLINIQUES

Rhinite allergique avec ou sans conjonctivite causée par l'herbe à poux - Adultes

L'innocuité et l'efficacité de RAGWITEK[®] (12 Amb a 1-U) chez les adultes ont été démontrées dans deux études cliniques multicentriques, à double insu, avec répartition aléatoire et en mode parallèle d'environ 52 semaines menées auprès de 1 349 patients âgés de 18 à 50 ans, asthmatiques ou non. Les patients présentaient des antécédents de rhinoconjonctivite causée par le pollen de l'herbe à poux ainsi qu'une sensibilité au pollen de la petite herbe à poux, confirmée par la présence d'IgE spécifiques. Dans ces deux études, les patients ont reçu 1,5 Amb a 1-U, 6 Amb a 1-U, 12 Amb a 1-U ou un placebo.

L'efficacité a été évaluée au moyen d'une auto-évaluation de l'indice des symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments. Les symptômes quotidiens de la rhinoconjonctivite comprenaient quatre symptômes nasaux (écoulement, congestion, éternuements et démangeaisons) et deux symptômes oculaires (démangeaisons ou sensation d'un corps étranger dans l'œil et larmoiement). Les symptômes de la rhinoconjonctivite étaient évalués

sur une échelle de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes graves). Les patients participant aux études cliniques étaient autorisés à prendre des médicaments (y compris des antihistaminiques à action générale et topiques ainsi que des corticostéroïdes topiques et oraux) pour atténuer les symptômes, au besoin. L'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments mesurait l'utilisation au su de médicaments standard contre les allergies. Des valeurs prédéfinies ont été attribuées à chaque classe de médicaments pour illustrer le soulagement des symptômes procuré par le médicament de secours. En général, l'indice le plus faible était donné aux antihistaminiques à action générale et topiques, un indice intermédiaire était donné aux corticostéroïdes topiques et l'indice le plus élevé était donné aux corticostéroïdes oraux.

Les sommes de l'indice des symptômes quotidiens et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments étaient additionnées pour former l'indice total combiné. L'indice total combiné fournit une estimation des bienfaits du traitement destiné à atténuer les symptômes, ajustée en fonction du soulagement des symptômes que procure le médicament de secours. Chaque étude avait pour principal paramètre d'efficacité l'indice total combiné pendant la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux. En se concentrant sur la haute saison, il était possible d'évaluer l'effet du traitement avec RAGWITEK® pendant la période où les patients présentaient le plus de symptômes. Dans chacune des études, l'indice total combiné moyen pendant la saison entière des allergies au pollen de l'herbe à poux était évalué en tant que paramètre secondaire principal. Parmi les autres paramètres secondaires des deux études, on comptait l'indice moyen des symptômes quotidiens pendant la haute saison et la saison entière des allergies, ainsi que l'indice moyen de l'utilisation quotidienne de médicaments pendant la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux.

Tous les sujets se sont vus prescrire un dispositif d'auto-injection d'épinéphrine. Deux sujets ont procédé à l'auto-injection d'épinéphrine pour le traitement d'effets indésirables reliés au médicament.

Étude clinique P05233

Données démographiques et protocole de l'étude

Tableau 2 – Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à l'étude clinique portant sur RAGWITEK®

N° de l'étude/ sites	Protocole <i>Paramètre principal</i>	Posologie et durée	N^{bre} de sujets	Plage d'âge (moyenne)^b <i>Hommes/Femmes</i>
P05233 ^a Amérique du Nord	Phase 3 : étude d'efficacité et d'innocuité, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, contrôlée par placebo <i>Moyenne de l'indice total combiné pour la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux</i>	12 Amb a 1-U 6 Amb a 1-U Placebo Environ 52 semaines	187 190 188 (Total = 565)	18 à 50 (35,4) 279/286

^a Comprend la population canadienne.

^b L'intervalle d'âge correspond à l'âge au moment de la sélection.

Cette étude contrôlée par placebo d'une durée d'environ 52 semaines a évalué 565 patients âgés de 18 à 50 ans et traités avec RAGWITEK[®] (n = 187), à raison de 6 Amb a 1-U (n = 190), ou un placebo (n = 188) administré une fois par jour sous forme de comprimé sublingual. Dans cette étude, environ 22 % des patients étaient atteints d'asthme et 85 % présentaient une sensibilité à d'autres allergènes, en plus de l'herbe à poux. Au total, 78 % des patients inscrits à l'étude étaient de race blanche, et on comptait pratiquement autant d'hommes que de femmes. L'âge moyen des patients était de 35,4 ans. Les patients souffrant d'asthme grave ont été exclus de l'étude. Les caractéristiques initiales des différents groupes de traitement étaient comparables.

Résultats de l'étude

D'après les résultats d'une analyse des indices quotidiens (mesures répétées) réalisée à l'aide du modèle d'analyse des données longitudinales, les patients traités avec RAGWITEK[®] ont obtenu un soulagement significatif de leurs symptômes nasaux et oculaires et ont pu réduire leur utilisation de médicaments standards contre les allergies, comme le démontre l'amélioration de l'indice total combiné pendant la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux. On a observé une amélioration significative similaire de l'indice total combiné moyen au début et tout au long de la saison des allergies au pollen de l'herbe à poux chez les patients traités avec RAGWITEK[®], comparativement à ceux recevant le placebo. Le traitement avec RAGWITEK[®] a également entraîné une amélioration significative de l'indice moyen des symptômes quotidiens pendant la haute saison et la saison entière des allergies, comparativement au placebo. De plus, RAGWITEK[®] a entraîné une amélioration significative de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments, comparativement au placebo, pendant la haute saison des allergies (voir le tableau 3).

Tableau 3 – Indices totaux combinés, indices des symptômes quotidiens de rhinoconjonctivite et indice de l'utilisation quotidienne de médicaments pendant la saison des allergies au pollen d'herbe à poux

Durée moyenne de la saison des allergies au pollen d'herbe à poux : 44 jours							
Indice pollinique moyen pendant la haute saison des allergies au pollen d'herbe à poux : 204 grains/m ³							
Indice pollinique moyen pour toute la saison des allergies au pollen d'herbe à poux : 122 grains/m ³							
Paramètre*	RAGWITEK® (N) [†] Indice‡	Placebo (N) [†] Indice‡	Différence entre les traitements (RAGWITEK®-Placebo)			Différence par rapport au placebo§	
			Estimation	IC à 95 %	Valeur p	Estimation	IC à 95 %
Indice total combiné Haute saison	(159) 6,22	(164) 8,44	-2,22	(-3,37 à -1,06)	0,0002	-26 %	(-39 % à -14 %)
Indice total combiné Saison entière	(160) 6,11	(166) 8,32	-2,21	(-3,37 à -1,05)	0,0002	-27 %	(-39 % à -15 %)
Indice des symptômes quotidiens Haute saison	(159) 4,65	(164) 5,59	-0,94	(-1,69 à -0,19)	0,0140	-17 %	(-29 % à -5 %)
Indice des symptômes quotidiens Saison entière	(160) 4,60	(166) 5,51	-0,92	(-1,66 à -0,17)	0,0162	-17 %	(-29 % à -4 %)
Indice de l'utilisation quotidienne de médicaments Haute saison	(159) 1,56	(164) 2,82	-1,26	(-1,91 à -0,61)	0,0001	-45 %	(-65 % à -26 %)

* Analyse paramétrique pour tous les paramètres fondée sur un modèle d'analyse des données longitudinales.

† Nombre de sujets dans les analyses.

‡ La moyenne estimée du groupe est indiquée, et la différence par rapport au placebo est fondée sur la moyenne estimée du groupe.

§ La différence par rapport au placebo est calculée de la manière suivante : (RAGWITEK®-placebo)/placebo × 100. L'intervalle de confiance à 95 % reposait sur le 2,5^e et le 97,5^e centiles de 5 000 échantillons bootstrap.

Remarque : Pour la haute saison des allergies au pollen d'herbe à poux, le modèle d'analyse de l'indice quotidien comptait le traitement, le jour et la variation quotidienne par groupe de traitement en tant qu'effets fixes, ainsi que la région pollinique et l'état initial de l'asthme en tant que covariables, avec une structure de covariance de type Toeplitz. Pour la saison entière des allergies au pollen d'herbe à poux, le modèle d'analyse de l'indice quotidien comptait le traitement, la région pollinique et l'état initial de l'asthme en tant qu'effets fixes, et le sujet en tant qu'effet aléatoire, avec une structure de covariance autorégressive de l'ordre 1.

Pendant la haute saison des allergies au pollen d'herbe à poux et d'après un modèle d'analyse des données longitudinales, la différence entre l'indice total combiné des patients ayant reçu RAGWITEK® et celui des patients ayant reçu un placebo était de -2,22, ce qui correspond à une différence relative de -26 %. La haute saison correspondait à la période maximale de 15 jours pour laquelle la moyenne mobile de l'indice pollinique était la plus élevée pendant la saison entière des allergies au pollen.

Étude clinique P05234

Données démographiques et protocole de l'étude

Tableau 4 – Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à l'étude clinique portant sur RAGWITEK®

N° de l'étude/ sites	Protocole <i>Paramètre principal</i>	Posologie et durée	N ^{bre} de sujets	Plage d'âge (moyenne) ^b <i>Hommes/Femmes</i>
P05234 ^a Amérique du Nord et Europe	Phase 3 : étude d'efficacité et d'innocuité, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, contrôlée par placebo <i>Moyenne de l'indice total combiné pour la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux</i>	12 Amb a 1-U 6 Amb a 1-U 1,5 Amb a 1-U Placebo Environ 52 semaines	194 195 197 198 (Total = 784)	18 à 50 (36,4) 384/400

^a Comprend la population canadienne.

^b L'intervalle d'âge correspond à l'âge au moment de la sélection.

Dans cette étude contrôlée par placebo d'une durée d'environ 52 semaines, 784 patients âgés de 18 à 50 ans ont été traités avec RAGWITEK® (n = 194), à raison de 6 Amb a 1-U (n = 195) ou de 1,5 Amb a 1-U (n = 197), ou un placebo (n = 198) administré une fois par jour sous forme de comprimé sublingual. Environ 17 % des patients étaient atteints d'asthme et 78 % présentaient une sensibilité à d'autres allergènes, en plus de l'herbe à poux. Au total, 88 % des patients inscrits à l'étude étaient de race blanche, et on comptait pratiquement autant d'hommes que de femmes. L'âge moyen des patients de cette étude était de 36,4 ans. Les patients souffrant d'asthme grave ont été exclus de l'étude. Les caractéristiques initiales des différents groupes de traitement étaient comparables.

Résultats de l'étude

D'après les résultats d'une analyse des indices quotidiens (mesures répétées) réalisée à l'aide du modèle d'analyse des données longitudinales, les résultats de l'étude P05233 ont été répétés dans l'étude P05234. L'amélioration de l'indice total combiné observé pendant la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux chez les patients traités avec RAGWITEK®, comparativement aux patients recevant le placebo, était comparable aux résultats obtenus dans l'étude P05233. Les patients traités avec RAGWITEK® ont également montré une amélioration significative de l'indice total combiné moyen tout au long de la saison des allergies au pollen de l'herbe à poux. On a observé une amélioration comparable chez les patients traités avec RAGWITEK® pour tous les autres principaux paramètres secondaires (voir le tableau 5).

Tableau 5 – Indices totaux combinés, indices des symptômes quotidiens de rhinoconjonctivite et indice de l'utilisation quotidienne de médicaments pendant la saison des allergies au pollen d'herbe à poux

Durée moyenne de la saison des allergies au pollen d'herbe à poux : 46 jours							
Indice pollinique moyen pendant la haute saison des allergies au pollen d'herbe à poux : 228 grains/m ³							
Indice pollinique moyen pour toute la saison des allergies au pollen d'herbe à poux : 127 grains/m ³							
Paramètre*	RAGWITEK [®] (N) [†] Indice [‡]	Placebo (N) [†] Indice [‡]	Différence entre les traitements (RAGWITEK [®] -Placebo)			Différence par rapport au placebo [§]	
			Estimation	IC à 95 %	Valeur p	Estimation	IC à 95 %
Indice total combiné Haute saison	(152) 6,45	(169) 8,46	-2,01	(-3,25 à -0,76)	0,0016	-24 %	(-36 % à -11 %)
Indice total combiné Saison entière	(158) 6,30	(174) 7,60	-2,02	(-3,27 à -0,78)	0,0015	-24 %	(-36 % à -12 %)
Indice des symptômes quotidiens Haute saison	(152) 4,46	(169) 5,40	-0,94	(-1,67 à -0,21)	0,0115	-17 %	(-29 % à -4 %)
Indice des symptômes quotidiens Saison entière	(158) 4,39	(174) 5,32	-0,93	(-1,66 à -0,20)	0,0122	-18 %	(-29 % à -5 %)
Indice de l'utilisation quotidienne de médicaments Haute saison	(152) 2,00	(169) 3,10	-1,10	(-1,87 à -0,32)	0,0055	-35 %	(-56 % à -14 %)

* Analyse paramétrique pour tous les paramètres fondée sur un modèle d'analyse des données longitudinales.

† Nombre de sujets dans les analyses.

‡ La moyenne estimée du groupe est indiquée, et la différence par rapport au placebo est fondée sur la moyenne estimée du groupe.

§ La différence par rapport au placebo est calculée de la manière suivante : (RAGWITEK[®]-placebo)/placebo × 100.

L'intervalle de confiance à 95 % reposait sur le 2,5^e et le 97,5^e centiles de 5 000 échantillons bootstrap.

Remarque : Pour la haute saison des allergies au pollen d'herbe à poux, le modèle d'analyse de l'indice quotidien comptait le traitement, le jour et la variation quotidienne par groupe de traitement en tant qu'effets fixes, ainsi que la région pollinique et l'état initial de l'asthme en tant que covariables, avec une structure de covariance de type Toeplitz. Pour la saison entière des allergies au pollen d'herbe à poux, le modèle d'analyse de l'indice quotidien comptait le traitement, la région pollinique et l'état initial de l'asthme en tant qu'effets fixes, et le sujet en tant qu'effet aléatoire, avec une structure de covariance autorégressive de l'ordre 1.

Pendant la haute saison des allergies au pollen d'herbe à poux et d'après un modèle d'analyse des données longitudinales, la différence entre les indices totaux combinés chez les patients traités avec RAGWITEK[®] et chez ceux recevant le placebo était de -2,01, ce qui correspond à une différence relative de -24 %.

Rhinite allergique avec ou sans conjonctivite causée par l'herbe à poux - Enfants

L'innocuité et l'efficacité de RAGWITEK[®] (12 Amb a 1-U) chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 ans ont été démontrées dans une étude clinique multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et en mode parallèle d'environ 28 semaines menée auprès de 1 022 patients, asthmatiques ou non. Les patients présentaient des antécédents de rhinoconjonctivite causée par le pollen de l'herbe à poux ainsi qu'une sensibilité au pollen de la petite herbe à poux, confirmée par la présence d'IgE spécifiques. Les patients ont reçu RAGWITEK[®] (12 Amb a 1-U) ou un placebo.

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

Les sommes de l'indice des symptômes quotidiens et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments étaient additionnées pour former l'indice total combiné (ITC). L'indice total combiné fournit une estimation des bienfaits du traitement destiné à atténuer les symptômes, ajustée en fonction du soulagement des symptômes que procure le médicament de secours. L'indice total combiné pendant la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux était le principal paramètre d'efficacité. En se concentrant sur la haute saison, il était possible d'évaluer l'effet du traitement avec RAGWITEK[®] pendant la période où les patients présentaient le plus de symptômes. L'indice total combiné moyen pendant la saison entière des allergies au pollen de l'herbe à poux était évalué en tant que paramètre secondaire principal. Parmi les autres paramètres secondaires, on comptait l'indice moyen des symptômes quotidiens, ainsi que l'indice moyen de l'utilisation quotidienne de médicaments pendant la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux. La haute saison correspondait à la période maximale de 15 jours pour laquelle la moyenne de l'indice pollinique était la plus élevée pendant la saison entière des allergies au pollen.

Étude clinique P008

Données démographiques et protocole de l'étude

Tableau 6 – Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à l'étude clinique portant sur RAGWITEK®

N° de l'étude/ sites	Protocole <i>Paramètre principal</i>	Posologie et durée	N ^{bre} de sujets	Plage d'âge (moyenne) ^b <i>Hommes/Femmes</i>
P008 ^a Amérique du Nord et Europe	Phase 3 : étude d'efficacité et d'innocuité, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, contrôlée par placebo <i>Moyenne de l'indice total combiné pour la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux</i>	12 Amb a 1-U Placebo Environ 28 semaines	512 510 (Total = 1 022)	5 à 17 (12,1) 643/379

^a Comprend la population canadienne.

^b L'intervalle d'âge correspond à l'âge au moment de la sélection.

Cette étude contrôlée par placebo d'une durée d'environ 28 semaines a évalué 1 022 patients âgés de 5 à 17 ans et traités avec RAGWITEK® 12 Amb a 1-U (n = 512) ou un placebo (n = 510) administré une fois par jour sous forme de comprimé sublingual. Dans cette étude, environ 43 % des patients étaient atteints d'asthme et 79 % présentaient une sensibilité à d'autres allergènes, en plus de l'herbe à poux. Au total, 93 % des patients inscrits à l'étude étaient de race blanche, et 63 % étaient de sexe masculin. Environ 40 % étaient des enfants (5 à 11 ans) et 60 % étaient des adolescents (12 à 17 ans). Les caractéristiques initiales des différents groupes de traitement étaient comparables.

Résultats de l'étude

Les patients traités avec RAGWITEK® ont obtenu un soulagement significatif de leurs symptômes nasaux et oculaires et ont pu réduire leur utilisation de médicaments standards contre les allergies, comme le démontre l'amélioration de l'indice total combiné pendant la haute saison des allergies au pollen de l'herbe à poux. On a observé une amélioration significative de l'indice total combiné moyen au début et tout au long de la saison des allergies au pollen de l'herbe à poux chez les patients traités avec RAGWITEK®, comparativement à ceux recevant le placebo. Le traitement avec RAGWITEK® a également entraîné une amélioration significative de l'indice moyen des symptômes quotidiens et de l'indice de l'utilisation quotidienne de médicaments, comparativement au placebo, pendant la haute saison des allergies (voir le tableau 7).

Tableau 7 : Indices totaux combinés, indices des symptômes quotidiens de rhinoconjonctivite et indice de l'utilisation quotidienne de médicaments pendant la saison des allergies au pollen d'herbe à poux

Durée moyenne de la saison des allergies au pollen d'herbe à poux : 50 jours							
Indice pollinique moyen pendant la haute saison des allergies au pollen d'herbe à poux : 184 grains/m ³							
Indice pollinique moyen pour toute la saison des allergies au pollen d'herbe à poux : 84 grains/m ³							
Paramètre*	RAGWITEK® (N = 512) [†] Indice	Placebo (N = 510) [†] Indice	Différence entre les traitements (RAGWITEK® – Placebo)			Différence par rapport au placebo	
			Estimation	IC à 95 %	Valeur p	Estimation	IC à 95 %
Indice total combiné Haute saison	4,81	7,15	-2,33	(-3,09 à -1,57)	< 0,0001	-33 %	(-24 % à -42 %)
Indice total combiné Saison entière	4,15	5,74	-1,59	(-2,20 à -0,98)	< 0,0001	-28 %	(-18 % à -37 %)
Indice des symptômes quotidiens Haute saison	2,72	3,95	-1,23	(-1,65 à -0,81)	< 0,0001	-31 %	(-22 % à -40 %)
Indice de l'utilisation quotidienne de médicaments Haute saison	2,05	3,18	-1,13	(-1,57 à -0,68)	< 0,0001	-35 %	(-24 % à -47 %)

* Les valeurs manquantes dans les deux groupes de traitement ont été imputées à partir des données observées du paramètre dans le groupe placebo au moyen de la méthode d'échantillonnage aléatoire sans restriction. La stratégie d'imputation multiple de Rubin est utilisée avec 1000 valeurs échantillonnées pour chaque valeur manquante.

† Nombre de sujets dans l'ensemble d'analyse intégral.

Remarque : L'analyse est fondée sur un modèle d'analyse de la variance (ANOVA), qui comprenait les effets fixes du traitement, l'état initial de l'asthme (oui, non), le groupe d'âge (moins de 12 ans, 12 ans ou plus), la saison pollinique et la région pollinique imbriquée dans la saison pollinique

Le contrôle de la multiplicité du taux d'erreur de type 1 est effectué par tests hiérarchiques.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique n'a été menée chez les animaux ou les humains.

TOXICOLOGIE

Une étude de toxicité générale classique menée avec des extraits d'*Ambrosia artemisiifolia* chez des souris pendant une période allant jusqu'à 1 mois n'a montré aucun problème d'innocuité pour l'humain à des doses allant jusqu'à 70 Amb a 1-U/jour, soit une dose 6 fois supérieure à la dose recommandée de 12 Amb a 1-U chez l'humain.

Carcinogénèse

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le pouvoir carcinogène d'un extrait d'*Ambrosia artemisiifolia*.

Mutagenèse

D'après les épreuves de mutagenèse *in vivo*, un extrait d'*Ambrosia artemisiifolia* ne comporte aucun risque génotoxique chez les rats mâles.

Effets sur la fertilité

Les extraits d'*Ambrosia artemisiifolia* n'ont fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction.

RÉFÉRENCES

1. Nolte H, Hébert J, Berman G, Gawchik S, White M, Kaur A, Liu N, Lumry W, Maloney J. Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet efficacy and safety in North American adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 110 (2013) 450-456.
2. Creticos P, Maloney J, Bernstein, D, Casale T, Kaur A, Fisher R, Liu N, Murphy K, Nékam K, Nolte H. Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol* mai 2013; 13(5):1342-1349.
3. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Ellis AK, Kleine-Tebbe J, Lu S. Efficacy and safety of ragweed SLIT-tablet in children with allergic rhinoconjunctivitis in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 2322-2331.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR**

☐ RAGWITEK®

(Extrait d'allergène standardisé, comprimé sublingual de petite herbe à poux [*Ambrosia artemisiifolia*], 12 Amb a 1-U)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

RAGWITEK® (RAG-wih-tek) est utilisé pour le traitement des adultes et des enfants âgés de 5 à 65 ans présentant des antécédents d'allergie au pollen d'herbe à poux. L'allergie au pollen d'herbe à poux est caractérisée par une rhinite (éternuements, écoulement nasal ou démangeaisons nasales, congestion nasale), accompagnée ou non de conjonctivite (démangeaisons, sensation de brûlure ou rougeur aux yeux, ou larmolement).

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

RAGWITEK® n'a pas été évalué chez les patients âgés de moins de 5 ans.

Les effets de ce médicament

RAGWITEK® est un comprimé utilisé pour le traitement de l'allergie au pollen de l'herbe à poux. Il renferme un extrait d'allergène qui aide à vous rendre moins sensible au pollen d'herbe à poux auquel vous êtes allergique.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Il ne faut pas prendre RAGWITEK® si vous :

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

L'ingrédient médicinaux

L'ingrédient actif est un extrait d'allergène standardisé de petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*).

Les ingrédients non médicinaux

Gélatine (à base de poisson), hydroxyde de sodium, mannitol.

Les formes posologiques

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

Chaque comprimé contient 12 unités d'Amb a 1 (12 Amb a 1-U) d'un extrait d'allergène standardisé de pollen de petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- RAGWITEK® est conçu pour être administré uniquement par des médecins possédant de l'expérience en matière de traitement des allergies.
- Il est très fréquent pour les patients (soit 35 % [le tiers] d'entre eux) de présenter des réactions allergiques locales d'intensité légère avec RAGWITEK® (par exemple, une enflure de la bouche, des démangeaisons ou une sensation de brûlure dans la gorge, ou des démangeaisons dans la bouche ou dans les oreilles).
- Le premier comprimé de RAGWITEK® doit être pris au cabinet du médecin. Votre médecin vous demandera également de rester sur place pendant au moins 30 minutes afin de vérifier l'apparition de réactions allergiques possibles.

Des réactions allergiques graves devant être traitées sans tarder sont survenues chez des patients qui ont été traités avec RAGWITEK®. Ces réactions sont plus fréquentes en début de traitement, mais elles peuvent quand même survenir chez les patients recevant RAGWITEK® depuis plusieurs mois. Communiquez immédiatement avec votre médecin et demandez d'urgence des soins médicaux si vous présentez une réaction allergique grave, notamment :

- une enflure de la gorge;
- de la difficulté à avaler;
- une respiration sifflante ou une difficulté à respirer;
- une altération de la voix;
- de l'urticaire;
- une sensation de faiblesse ou de l'anxiété;
- des nausées, des vomissements, une diarrhée ou des crampes d'estomac.

Il faut cesser le traitement, jusqu'à ce que votre médecin vous permette de le reprendre.

Lorsque vous commencerez à prendre RAGWITEK® à la maison, votre médecin pourrait vous prescrire des médicaments que vous devrez garder avec vous, en cas d'urgence.

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

- étourdissements, évanouissement, rythme cardiaque rapide ou faible, sensation de nervosité ou de « fin imminente »;
- serrement de 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, serrement de la poitrine ou difficulté à respirer;
- crampes d'estomac, vomissements ou diarrhée;
- éruption cutanée, démangeaisons, bouffées de chaleur ou urticaire.

Cessez le traitement avec RAGWITEK® si vous présentez l'un des symptômes suivants et qu'il persiste ou s'aggrave :

- brûlures d'estomac, difficulté à avaler, douleur en avalant ou douleur à la poitrine.

Avant de recevoir RAGWITEK®, informez votre médecin si vous :

- avez déjà souffert d'une réaction allergique grave après un traitement contre les allergies administré sous forme d'injections, de comprimés ou de gouttes;
- présentez une aggravation des symptômes de l'asthme ou des problèmes respiratoires;
- avez subi récemment des lésions à la bouche ou une chirurgie buccale (comme l'extraction d'une dent);
- êtes enceinte ou pourriez l'être;
- allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si RAGWITEK® est excrété dans le lait maternel;
- êtes atteint d'une maladie touchant le système immunitaire, comme une maladie auto-immune (y compris la sclérose en plaques, le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde), ou d'un déficit immunitaire, comme le VIH/SIDA, ou si vous avez subi une ablation de la rate;
- êtes atteint d'un cancer.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La première dose de RAGWITEK® 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 grave.

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

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

Dose habituelle

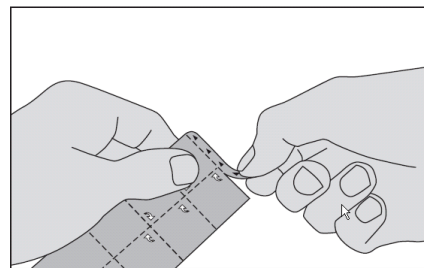
Vous devez commencer à prendre RAGWITEK® au moins 12 semaines avant le début habituel de la saison des allergies au pollen d'herbe à poux. Prenez RAGWITEK® exactement comme vous l'a prescrit votre médecin, généralement jusqu'à la fin de la saison des allergies au pollen d'herbe à poux.

Comment dois-je prendre RAGWITEK®?

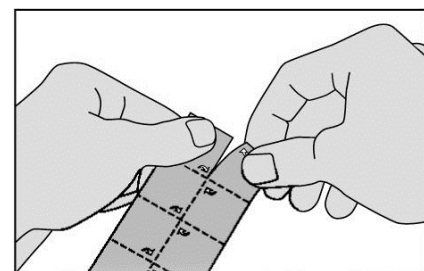
1. Vous devez prendre le comprimé sans eau ni nourriture.
2. En vous assurant d'avoir les mains sèches, retirez le comprimé de l'emballage en soulevant soigneusement la pellicule d'aluminium. (Si vos mains sont mouillées ou humides, le comprimé se brisera ou se dissoudra trop rapidement.)
3. Déposez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

Directives détaillées

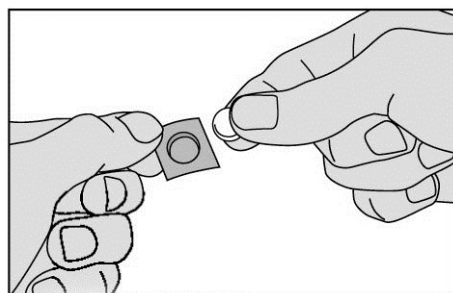
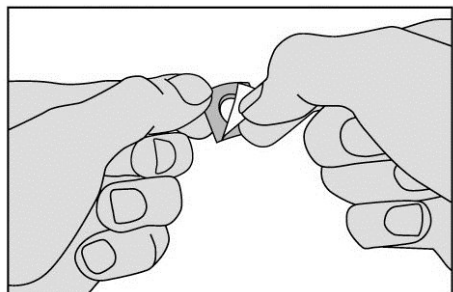
1. Retirez la languette marquée de triangles.



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



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



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



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

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 RAGWITEK®.

Dose oubliée

- Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.
- Des doses accrues peuvent causer des réactions allergiques sévères.

Dose excessive

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

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, RAGWITEK® peut causer des effets secondaires, y compris des **effets secondaires graves**. Ces effets secondaires se manifestent habituellement au début du traitement, mais ils peuvent quand même survenir si vous prenez RAGWITEK® depuis quelques mois.

Les effets secondaires les plus fréquents de RAGWITEK® comprennent :

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

Des réactions allergiques sévères à l'égard de RAGWITEK® ont été observées chez 2 % des patients ayant participé aux études cliniques. Parmi les symptômes, on comptait :

- 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).

Si vous éprouvez de tels symptômes, 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.

Dans le cadre d'études cliniques, voici certains des effets secondaires qui ont été signalés par des patients adultes ayant été traités avec RAGWITEK® :

Très fréquents (chez plus de 10 % des patients [1 patient sur 10]) :

- **Bouche** : picotement et/ou démangeaisons
- **Gorge** : irritation de la gorge
- **Oreilles** : démangeaisons dans l'oreille

Fréquents (chez 1 à 10 % des patients [chez plus de 1 patient sur 100, mais moins de 1 patient sur 10]) :

- Bouche** : engourdissement et/ou inflammation, enflure du palais
- Langue** : démangeaisons, enflure, inflammation
- Lèvres** : démangeaisons, enflure
- Gorge** : difficulté à avaler, douleur et/ou enflure et/ou rougeur
- Nez** : éternuements, écoulement nasal
- Yeux** : démangeaisons

Autres :

- maux de tête
- gêne thoracique
- toux

IMPORTANT – VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- nausées
- démangeaisons

Peu fréquents (chez moins de 1 % des patients [moins de 1 patient sur 100]) :

Bouche : gêne, rougeur, sensation de brûlure ou sécheresse dans la bouche, inflammation de la bouche, gêne dans la bouche

Langue : douleur, trouble de la langue

Lèvres : inflammation

Gorge : serrement, sécheresse

Nez : congestion, sensation d'inconfort

Yeux : larmoiements

Autres :

- essoufflement
- maux d'estomac
- démangeaisons
- éruption cutanée
- urticaire
- altération de la voix
- asthme

Les effets secondaires observés chez les enfants étaient semblables à ceux constatés chez les adultes. Les effets secondaires suivants ont été rapportés en plus ou plus souvent chez les enfants comparativement aux adultes :

Bouche : sensation de brûlure (très fréquent), douleur (très fréquent), ulcères (fréquent), inflammation de la bouche (fréquent), enflure de la lèvre (fréquent)

Langue : enflure (très fréquent), ulcères (fréquent)

Lèvres : enflure (très fréquent)

Gorge : irritation (très fréquent), enflure (très fréquent)

Autre : nausées (très fréquent), changement du goût (fréquent), diarrhée (fréquent), vomissements (fréquent), maux d'estomac (très fréquent)

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

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

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Conserver dans l'emballage original et protéger contre l'humidité.
- Conserver hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

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

3 façons de signaler :

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

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de RAGWITEK® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site de ALK-Abelló A/S au [www.alk.net](#), ou en téléphonant chez ALK-Abelló A/S au 1-800-663-0972 (en français) ou 1-800-325-7354 (en anglais).

Pour signaler un effet secondaire lié à RAGWITEK®, veuillez composer le 1-800-663-0972 (en français) ou 1-800-325-7354 (en anglais).

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

Dernière révision : 17 décembre 2020

® Marque déposée de ALK-Abelló A/S.

© 2020 ALK-Abelló A/S. Tous droits réservés.