

MONOGRAPHIE

FLUMIST[®]

Vaccin antigrippal (vivant, atténué)

Vaporisateur nasal

(Code ATC : J07BB03)

AstraZeneca Canada
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca
Fabriqué par MedImmune, LLC

Numéro de contrôle de la demande : 173815

Date d'approbation : 30 avril 2014

FLUMIST[®] est une marque déposée de MedImmune, dont la licence appartient à AstraZeneca.

TABLE DES MATIÈRES	PAGE
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	14
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE.....	22
RÉFÉRENCES.....	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	26

FLUMIST®

Vaccin antigrippal (vivant, atténué)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intranasale	Vaporisateur, 0,2 mL	Hydrolysate de gélatine (porcine, de type A), saccharose, arginine, gentamicine. <i>Voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

DESCRIPTION

FLUMIST® (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) est un vaccin vivant trivalent pour administration par vaporisation nasale. Chaque dose de 0,2 mL contient $10^{6,5-7,5}$ UFF (unités de foyers fluorescents) de virus vivants, atténués et réassortis de chacune des trois souches cultivées dans des œufs exempts d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS) provenant d'élevages de poulets EOPS. Les trois souches grippales utilisées pour la saison 2014-2015 sont les suivantes : virus analogue à A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, virus analogue à A/Texas/50/20/2 (H3N2) et virus analogue à B/Massachusetts/2/2012. Ce vaccin antigrippal est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère nord) pour la saison grippale 2014-2015.

Les souches de virus de la grippe contenues dans FLUMIST sont : a) *adaptées au froid (ca)* (c.-à-d. qu'elles se répliquent efficacement à 25 °C, une température qui est restrictive pour la répllication de nombreux virus de la grippe de type sauvage), b) *thermosensibles (ts)* (c.-à-d. que la répllication est restreinte à 37 °C [souches de type B] ou à 39 °C [souches de type A], des températures auxquelles de nombreux virus de la grippe de type sauvage croissent efficacement) et c) *atténuées (att)* (elles ne produisent pas une maladie d'allure grippale classique chez le furet utilisé comme modèle de l'infection grippale humaine). Les propriétés antigéniques et les phénotypes *ca*, *ts* et *att* ont pour effet cumulatif que les virus vaccinaux atténués se répliquent dans le nasopharynx et déclenchent une réaction immunitaire protectrice.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FLUMIST[®] (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) est indiqué pour l'immunisation active de personnes âgées de 2 à 59 ans contre la grippe causée par des virus des sous-types A et du type B contenus dans le vaccin.

CONTRE-INDICATIONS

FLUMIST[®] est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité, en particulier de réactions anaphylactiques, aux œufs, aux protéines d'œuf, à la gentamicine, à la gélatine ou à l'arginine ou à tout autre ingrédient de la préparation. Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

FLUMIST est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à une vaccination antigrippale antérieure.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme c'est le cas pour la plupart des vaccins, une surveillance et un traitement par un professionnel de la santé ayant reçu la formation appropriée doivent toujours être facilement accessibles en cas de réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

L'administration de FLUMIST[®], un vaccin à virus vivant atténué, à des personnes immunodéprimées doit se fonder sur un examen minutieux des bienfaits possibles et des risques. Les données appuyant l'innocuité et l'efficacité de FLUMIST chez les personnes immunodéprimées sont limitées. FLUMIST a été administré à environ 170 enfants et adultes présentant une immunodépression légère à modérée due à une infection par le VIH ainsi qu'à 10 enfants présentant une immunodépression légère à modérée due à un cancer (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Les personnes qui se font vacciner doivent être informées du fait que FLUMIST est un vaccin à virus vivant atténué pouvant être transmis par contact à des personnes immunodéprimées. Les vaccinés doivent tenter d'éviter, dans la mesure du possible, les contacts étroits avec des personnes gravement immunodéprimées (p. ex. receveurs de greffe de moelle osseuse qui doivent être maintenus en isolement) pendant au moins 2 semaines après la vaccination. L'incidence maximale de récupération du virus vaccinal a été observée 2 à 3 jours après la vaccination au cours des études cliniques. Lorsque le contact avec des personnes gravement immunodéprimées est inévitable, il faut soupeser le risque de transmettre le virus du vaccin antigrippal par rapport au risque de contracter et de transmettre une infection par un virus de la grippe de type sauvage.

Les personnes de moins de 18 ans recevant de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un médicament contenant de l'AAS doivent éviter la vaccination par FLUMIST en raison de

l'association du syndrome de Reye à l'AAS et à l'infection par le virus de la grippe de type sauvage.

Effets neurologiques

Si un syndrome de Guillain-Barré s'est manifesté dans les 6 semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure, la décision d'administrer FLUMIST doit se fonder sur un examen minutieux des bienfaits possibles et des risques (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Effets respiratoires

FLUMIST ne doit pas être administré à des personnes atteintes d'asthme grave (p. ex. devant recevoir une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation) ou ayant une respiration sifflante active (respiration sifflante ayant fait l'objet d'une intervention médicale au cours des sept jours précédant la vaccination) parce que ces personnes n'ont pas été adéquatement évaluées dans les essais cliniques.

Cas particuliers

Grossesse et allaitement :

FLUMIST n'a fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction animale ou chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

L'effet du vaccin sur le développement embryon-fœtal et durant la période précédant le sevrage a été évalué dans des études de toxicité développementale chez des rates et des furets femelles gravides. Aucun effet indésirable sur la gestation, la parturition, la lactation ou le développement embryon-fœtal n'a été observé dans ces deux études. Aucun effet indésirable sur le développement avant le sevrage n'a été observé dans l'étude chez les rats. Aucune malformation fœtale ni autre indication de tératogenèse n'ont été observées.

FLUMIST ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité évidente.

On ignore si FLUMIST est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, étant donné que certains virus sont excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose si FLUMIST est administré à des mères qui allaitent.

Enfants (âgés de moins de 24 mois) :

Ne pas administrer FLUMIST à des enfants âgés de moins de 24 mois en raison du risque accru de respiration sifflante (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Dans le cadre des études cliniques, l'innocuité de FLUMIST[®] a été évaluée chez plus de 28 500 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et plus de 4350 adultes âgés de 18 à 59 ans. L'effet indésirable le plus souvent observé dans tous les groupes d'âge au cours des études cliniques a été la congestion nasale/rhinorrhée.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que le taux des effets indésirables observés ne reflète pas le taux observé en pratique; il ne doit donc pas être comparé au taux observé dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées à ce médicament et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les données de sept études contrôlées par placebo et de quatre études contrôlées par un agent actif ont été groupées pour évaluer les événements signalés sur demande chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. Le Tableau 1 présente une analyse des événements signalés sur demande après la 1^{re} dose qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets vaccinés par FLUMIST et les fréquences observées dans les études contrôlées par un agent actif. Au total, 7336 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans ont reçu au moins une dose de FLUMIST la 1^{re} année d'administration dans les études contrôlées et sont la source des données pour l'analyse groupée de l'innocuité.

Les événements signalés sur demande sont ceux au sujet desquels les parents ou gardiens ont été spécifiquement interrogés après la vaccination par FLUMIST. Dans ces études, les événements signalés sur demande ont été relevés durant les 10 jours suivant la vaccination. Les événements signalés sur demande après la 2^e dose de FLUMIST ont été semblables à ceux signalés après la 1^{re} dose, et leur fréquence était généralement moins élevée.

Tableau 1 **Résumé des événements signalés sur demande observés durant les jours 0 à 10 suivant l'administration de la 1^{re} dose chez les sujets qui ont reçu FLUMIST, un placebo ou un agent actif; enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans**

Événement signalé sur demande	Études contrôlées par placebo ^a		Études contrôlées par agent actif ^b	
	FLUMIST n = 258-3245 ^c (%)	Placebo n = 191-1994 ^c (%)	FLUMIST n = 3931-4108 ^c (%)	Vaccin antigrippal injectable n = 3982-4118 ^c (%)
Tout événement signalé sur demande	74,2	69,5	70,4	64,8
Rhinorrhée/congestion nasale	63,7	56,9	56,7	45,0
Toux	39,9	41,6	33,6	35,6
Perte d'appétit	24,1	21,7	15,9	15,2
Irritabilité	21,2	19,7	13,8	12,5
Douleur abdominale	14,1	12,3	12,3	11,5
Baisse d'activité ^d	13,8	11,7	13,1	11,8
Céphalées	13,4	6,5	13,8	12,3
Vomissements	12,3	13,7	6,8	6,9
Mal de gorge	10,1	8,2	11,6	11,2
Douleur musculaire	8,1	5,2	5,7	6,9
Frissons	6,2	7,8	5,8	5,1
Fièvre				
≥ 38,0 °C	11,2	9,7	9,3	8,6
≥ 38,5 °C	6,0	5,6	5,1	5,1
≥ 39,0 °C	2,5	2,5	2,3	2,4
≥ 39,5 °C	1,1	1,0	0,8	0,9

^a Comprend les études D153-P002, D153-P501 (1^{re} année), D153-P502 (1^{re} année), D153-P504 (1^{re} année), D153-P511, D153-P513 et D153-P526. La période de suivi de l'étude D153-P526 s'étend du jour 0 au jour 6 après la dose.

^b Comprend les études MI-CP111, D153-P002, D153-P514 et D153-P515.

^c Nombre de sujets évalués pour l'événement signalé sur demande dont il est question. La fourchette de valeurs reflète les différences entre les études groupées dans la collecte de données.

^d Événements relevés : baisse d'activité/fatigue/faiblesse/malaise.

Dans l'essai MI-CP111, une étude contrôlée par un agent actif, une fréquence accrue de respiration sifflante a été observée durant les 42 jours suivant la vaccination chez les enfants âgés de 6 à 23 mois (FLUMIST = 5,9 % [117/1992]; vaccin antigrippal injectable = 3,8 % [75/1975]) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La fréquence de la respiration

sifflante n'était pas plus élevée chez les sujets vaccinés par FLUMIST âgés de 24 mois et plus (FLUMIST = 2,1 %; vaccin antigrippal injectable = 2,5 %).

Dans la même étude, un taux accru d'hospitalisations (quelle qu'en soit la cause) a été observé durant les 180 jours suivant la dernière dose de vaccin chez les enfants âgés de 6 à 11 mois (FLUMIST = 6,1 % [42/684]; vaccin antigrippal injectable = 2,6 % [18/683]). Le taux d'hospitalisations n'était pas plus élevé chez les sujets vaccinés par FLUMIST âgés de 12 mois et plus (FLUMIST = 2,5 %; vaccin antigrippal injectable = 2,9 %).

Effets indésirables chez les adultes

Les données de 12 études contrôlées par placebo et de trois études contrôlées par un agent actif ont été groupées pour évaluer les événements signalés sur demande chez les adultes âgés de 18 à 59 ans. Le Tableau 2 présente une analyse des événements signalés sur demande qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets vaccinés par FLUMIST et les fréquences observées dans les études contrôlées par un agent actif. Au total, 3301 adultes âgés de 18 à 59 ans ont reçu FLUMIST et sont la source des données pour l'analyse groupée de l'innocuité dans les études contrôlées. Dans ces études, les événements signalés sur demande ont été relevés durant les 6 jours suivant la vaccination.

Tableau 2 **Résumé des événements signalés sur demande observés durant les jours 0 à 6 suivant l'administration de FLUMIST chez les sujets qui ont reçu le vaccin, un placebo ou un agent actif; adultes âgés de 18 à 59 ans**

Événement signalé sur demande	Études contrôlées par placebo ^a		Études contrôlées par agent actif ^b	
	FLUMIST n = 64-3265 ^c (%)	Placebo n = 65-1711 ^c (%)	FLUMIST n = 10-80 ^c (%)	Vaccin antigrippal injectable n = 11-77 ^c (%)
Tout événement signalé sur demande	69,1	58,9	62,5	58,4
Rhinorrhée/congestion nasale	43,6	26,2	40,0	33,8
Céphalées	37,5	34,5	25,0	36,4
Mal de gorge	24,7	15,2	15,0	11,7
Malaise ^d	23,8	19,3	11,4	20,5
Douleur musculaire	15,4	13,7	16,3	18,2
Toux	13,1	10,2	18,8	14,3
Frissons	7,7	5,6	6,3	6,5
Diminution de l'appétit	5,8	8,9	2,3	9,1

Tableau 2 **Résumé des événements signalés sur demande observés durant les jours 0 à 6 suivant l'administration de FLUMIST chez les sujets qui ont reçu le vaccin, un placebo ou un agent actif; adultes âgés de 18 à 59 ans**

Événement signalé sur demande	Études contrôlées par placebo ^a		Études contrôlées par agent actif ^b	
	FLUMIST n = 64-3265 ^c (%)	Placebo n = 65-1711 ^c (%)	FLUMIST n = 10-80 ^c (%)	Vaccin antigrippal injectable n = 11-77 ^c (%)
Douleur abdominale/maux d'estomac	4,7	6,2	0,0	9,1
Vomissements	3,5	3,8	2,3	2,3
Fièvre				
≥ 38,0 °C	0,9	1,2	2,5	0,0
≥ 38,5 °C	0,2	0,4	1,3	0,0
≥ 39,0 °C	0,1	0,0	1,3	0,0

^a Comprend les études AV001, AV003, AV004, AV005, AV009, D145-P501, D153-P001, D153-P003, D153-P004, D153-P507, D153-P510 et DMID 98-005.

^b Comprend les études AV003, D153-P003 et D153-P004.

^c Nombre de sujets évalués pour l'événement signalé sur demande dont il est question. La fourchette de valeurs reflète les différences entre les études groupées dans la collecte de données.

^d Événements relevés : baisse d'activité/fatigue/faiblesse/malaise.

Manifestations indésirables graves

Dans les analyses groupées de l'innocuité chez les sujets âgés de 2 à 17 ans, 0,45 % (129/28 873) de ceux qui ont été exposés à FLUMIST ont signalé au moins une manifestation indésirable grave durant les jours 0 à 42 suivant la vaccination, la première année de l'administration. La majorité de ces manifestations étaient des événements infectieux (0,23 %) ou respiratoires (0,05 %), entre autres des cas de gastro-entérite, de pneumonie, d'otite moyenne et d'asthme. Sur les 2,22 % (182/8202) de sujets qui ont rapporté au moins une manifestation indésirable grave durant les jours 0 à 180 suivant la vaccination la première année de l'administration, la majorité a rapporté des événements infectieux (1,52 %), respiratoires (0,28 %) ou gastro-intestinaux (0,23 %), entre autres des cas de pneumonie, de gastro-entérite, d'asthme et d'otite moyenne. Durant les jours 0 à 42 suivant la vaccination, dans les études contrôlées par un agent actif, 0,75 % (32/4245) des sujets vaccinés par FLUMIST et 1,01 % (43/4278) de ceux qui ont reçu un vaccin antigrippal en injection ont signalé au moins une manifestation indésirable grave, tandis que dans les études contrôlées par placebo, 0,49 % (52/10 693) des sujets vaccinés par FLUMIST et 0,55 % (31/5677) de ceux qui ont reçu un placebo ont rapporté au moins une manifestation indésirable grave. Durant les jours 0 à 180 suivant la vaccination, dans les études contrôlées par un agent actif, 2,28 % (94/4130) des sujets vaccinés par FLUMIST et 2,45 % (102/4163) de ceux qui ont

reçu un vaccin antigrippal en injection ont signalé au moins une manifestation indésirable grave, tandis que dans les études contrôlées par placebo, 2,91 % (70/2408) des sujets vaccinés par FLUMIST et 2,72 % (42/1546) de ceux qui ont reçu un placebo ont signalé au moins une manifestation indésirable grave.

Dans l'analyse groupée de l'innocuité chez les sujets âgés de 18 à 59 ans, 0,18 % (8/4376) des sujets exposés à FLUMIST ont signalé au moins une manifestation indésirable grave pendant la période de 0 à 28 jours après la dose. Deux cas de gastro-entérite ont été signalés; tous les autres événements sont survenus chez 1 sujet chacun. Dans les études contrôlées par placebo, 0,18 % (6/3315) des sujets qui ont reçu FLUMIST et 0,29 % (5/1740) de ceux qui ont reçu le placebo ont rapporté au moins une manifestation indésirable grave pendant la période de 0 à 28 jours après la dose.

Décès

Parmi plus des 40 000 enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans qui ont reçu FLUMIST dans le cadre des études cliniques, il est survenu 8 décès au cours des 180 jours suivant l'administration du vaccin. Sur ces 8 décès, 4 se sont produits dans les 42 premiers jours après la dernière dose de FLUMIST et ont été causés par une septicémie à *Escherichia* accompagnée d'une malnutrition protéino-calorique, par une bronchopneumonie, par une noyade accidentelle et par un accident à la maison; 4 autres se sont produits entre 43 et 180 jours après l'administration de FLUMIST et ont été causés par une diarrhée accompagnée d'une septicémie, par une encéphalopathie, par un étouffement et par une tumeur de la fosse cérébrale postérieure accompagnée d'une hyperthermie maligne.

Parmi les 4350 adultes âgés de 18 à 59 ans qui ont reçu FLUMIST dans le cadre des études cliniques, il est survenu 2 décès au cours des 180 jours suivant l'administration de FLUMIST, un dû à un homicide et un autre causé par une noyade. De plus, 4 sujets sont décédés dans les 180 jours suivant l'administration concomitante de FLUMIST et d'un vaccin antigrippal injectable dans le cadre d'une étude effectuée auprès de personnes atteintes de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) stable, deux de la MPOC, un d'une hémorragie digestive et un autre, d'un infarctus aigu du myocarde.

Aucun des décès décrits chez les enfants, les adolescents et les adultes n'a été considéré par le moniteur médical ou l'investigateur comme lié à FLUMIST.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été notés après l'homologation de FLUMIST. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :	Exacerbation des symptômes d'encéphalopathie mitochondriale (syndrome de Leigh)
Troubles du système immunitaire :	Réactions d'hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique, œdème facial et urticaire)
Troubles du système nerveux :	Syndrome de Guillain-Barré, paralysie de Bell
Troubles de l'appareil respiratoire, du thorax et du médiastin :	Épistaxis
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	Éruption cutanée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

FLUMIST	Effet	Commentaire clinique
Antiviraux actifs contre les virus de la grippe A et/ou B	Non évalué	En raison de la possibilité que les antiviraux contre la grippe réduisent l'efficacité de FLUMIST [®] , il est recommandé d'attendre 48 heures après l'arrêt du traitement par les antiviraux avant de l'administrer. Il est recommandé d'attendre 2 semaines après la vaccination par FLUMIST avant d'administrer des antiviraux contre la grippe à moins que cela ne soit indiqué sur le plan médical. Si des antiviraux contre la grippe et FLUMIST sont administrés en concomitance, il faut envisager une revaccination en temps opportun.
AAS et médicaments contenant de l'AAS	Association du syndrome de Reye à l'AAS et à une infection par un virus de la grippe de type sauvage.	Les sujets âgés de moins de 18 ans qui reçoivent de l'AAS ou des médicaments contenant de l'AAS devraient éviter la vaccination par FLUMIST. Ne pas utiliser de médicaments contenant de l'AAS chez les enfants de moins de 18 ans pendant 4 semaines après la vaccination par FLUMIST, à moins que cela ne soit indiqué sur le plan médical.

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

FLUMIST	Effet	Commentaire clinique
Vaccins concomitants	Aucune interaction : vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle	L'administration de FLUMIST a été étudiée en concomitance avec celle des vaccins suivants : <ul style="list-style-type: none"> vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (819 enfants âgés de 11 à 23 mois) vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et vaccin contre la varicelle (430 enfants âgés de 12 à 15 mois) Les manifestations indésirables ont été semblables à celles observées dans les essais cliniques sur FLUMIST. Aucun signe d'effet négatif sur la réponse immunitaire aux vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle ou à FLUMIST n'a été observé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée

FLUMIST® (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) est offert en vaporisateur pour administration intranasale par un professionnel de la santé. La dose recommandée pour les enfants et les adultes non vaccinés ou ayant déjà été vaccinés est la suivante :

Groupe d'âge	Statut vaccinal	Schéma posologique
Enfants (2 à 8 ans)	Jamais vacciné contre la grippe saisonnière	2 doses (0,2 mL ^a chacune, espacées d'au moins 4 semaines)
	Antérieurement vacciné contre la grippe saisonnière	1 dose (0,2 mL ^a)
Enfants, adolescents et adultes âgés de 9 à 59 ans	Sans objet	1 dose (0,2 mL ^a)

^a Administrer à raison de 0,1 mL par narine

Chez les enfants âgés de 2 à 8 ans qui n'ont jamais reçu de vaccin contre la grippe saisonnière, 2 doses de FLUMIST, espacées de 4 semaines, sont recommandées.

La revaccination annuelle par un vaccin antigrippal est recommandée parce que l'immunité diminue avec le temps et parce que les souches de virus de la grippe en circulation peuvent varier d'une année à l'autre.

Administration

Chaque vaporisateur (illustré à la Figure 1) contient une seule dose de FLUMIST; environ la moitié du contenu devrait être administrée dans chaque narine. Consulter l'illustration (Figure 2) pour connaître les instructions d'administration étape par étape. Une fois l'administration de FLUMIST terminée, il faut jeter le vaporisateur conformément aux procédures standards d'élimination des déchets médicaux (p. ex. contenant pour objets tranchants ou contenant pour objets présentant un risque biologique).

Figure 1

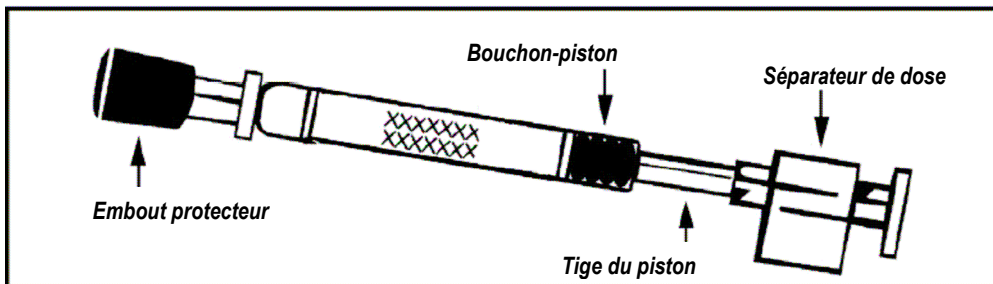
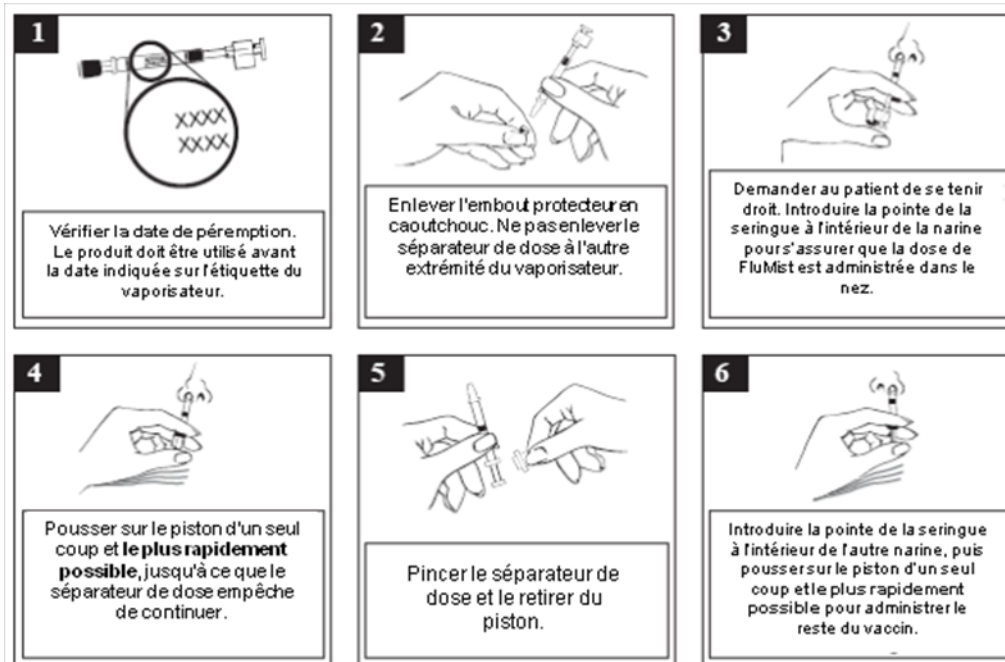


Figure 2



 **NE PAS INJECTER. NE PAS UTILISER UNE AIGUILLE.**

Remarque : Une inhalation active (c.-à-d. renifler) n'est pas requise par le patient durant l'administration de Flumist.

SURDOSAGE

Il n'y a pas de données disponibles sur la prise d'une surdose du vaccin FLUMIST.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les mécanismes immunitaires conférant une protection contre la grippe après l'administration du vaccin FLUMIST[®] ne sont pas bien compris. De même, l'immunité naturelle aux virus de la grippe de type sauvage n'est pas entièrement élucidée. Des anticorps sériques, des anticorps muqueux et des lymphocytes T spécifiques de la grippe pourraient intervenir dans la prévention et la guérison des infections.

La grippe et ses complications surviennent à la suite d'une infection par le virus de la grippe. La surveillance de la grippe à l'échelle mondiale permet d'identifier les variants antigéniques annuels. Les anticorps contre un type ou un sous-type de virus de la grippe confèrent une protection limitée, voire nulle, contre un autre. En outre, les anticorps contre un variant antigénique du virus de la grippe ne protègent pas nécessairement contre un nouveau variant antigénique du même type ou sous-type. L'apparition fréquente de variants par glissement antigénique est le principe virologique expliquant les épidémies saisonnières et la raison pour laquelle il y a chaque année une ou plusieurs nouvelles souches virales dans le vaccin antigrippal. Par conséquent, les vaccins antigrippaux sont normalisés en fonction des recommandations de l'OMS (hémisphère nord) de manière à contenir les souches (c.-à-d. typiquement deux de sous-type A et une de type B) correspondant à celles susceptibles de circuler en Amérique du Nord l'hiver suivant.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) dès la réception et jusqu'au moment de l'administration. NE PAS CONGELER.

Une simple hausse de la température jusqu'à 25 °C pendant 12 heures s'est révélée sans effet indésirable sur le vaccin. Après un écart de température, le vaccin doit être remis immédiatement dans les conditions de conservation recommandées (2 °C – 8 °C) et utilisé aussitôt que possible. Des écarts subséquents ne sont pas permis.

Utiliser le produit selon les directives avant la date de péremption figurant sur l'étiquette du vaporisateur.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FLUMIST[®] est un vaporisateur pour administration par voie intranasale.

FLUMIST est offert en vaporisateur de verre à usage unique prérempli de 0,2 mL (voir la Figure 1) et est présenté en boîte de 5 vaporisateurs.

Chaque dose de 0,2 mL contient $10^{6,5-7,5}$ UFF (unités de foyers fluorescents) de virus vivants, atténués et réassortis de chacune des trois souches grippales recommandées pour la saison.

Les excipients comprennent du saccharose, de l'hydrogénophosphate de dipotassium, du dihydrogénophosphate de potassium, un hydrolysate de gélatine (porcine, de type A), du chlorhydrate d'arginine, du glutamate monosodique, de la gentamicine (résidu en quantité infime) et de l'ovalbumine (résidu en quantité infime). FLUMIST ne contient aucun agent de conservation (p. ex. pas de thimérosal). Le vaporisateur nasal ne contient pas de latex.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Vaccin antigrippal (vivant, atténué)

Propriétés physicochimiques : Les souches de virus de la grippe contenues dans FLUMIST[®] sont : a) *adaptées au froid (ca)* (c.-à-d. qu'elles se répliquent efficacement à 25 °C, une température qui est restrictive pour la réplication de nombreux virus de la grippe de type sauvage), b) *thermosensibles (ts)* (c.-à-d. que la réplication est restreinte à 37 °C [souches de type B] ou à 39 °C [souches de type A], des températures auxquelles de nombreux virus de la grippe de type sauvage croissent efficacement) et c) *atténuées (att)* (elles ne produisent pas une maladie d'allure grippale classique chez le furet utilisé comme modèle de l'infection grippale humaine). Les propriétés antigéniques et les phénotypes *ca*, *ts* et *att* ont pour effet cumulatif que les virus vaccinaux atténués se répliquent dans le nasopharynx et déclenchent une réaction immunitaire protectrice.

Caractéristiques du produit

Le produit est un liquide incolore à jaune pâle, limpide à opalescent; de petites particules blanches peuvent être présentes.

Chaque vaporisateur prérempli de FLUMIST renferme une seule dose de 0,2 mL contenant $10^{6,5-7,5}$ UFF (unités de foyers fluorescents) de virus vivants, atténués et réassortis de chacune des trois souches grippales cultivées dans des œufs exempts d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS) provenant d'élevages de poulets EOPS. Les trois souches grippales utilisées pour la saison 2014-2015 sont les suivantes : virus analogue à A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, virus analogue à A/Texas/50/20/2 (H3N2) et virus analogue à B/Massachusetts/2/2012. Ce vaccin antigrippal est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère nord) pour la saison grippale 2014-2015.

ESSAIS CLINIQUES

FLUMIST[®] (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) a été administré à plus de 30 000 sujets dans le cadre d'études cliniques contrôlées qui se sont déroulées sur plusieurs années, dans diverses régions et avec différentes souches vaccinales. De nombreuses études cliniques effectuées pour la mise au point de FLUMIST ont utilisé comme critère d'évaluation de l'efficacité la

fréquence de la maladie d'allure grippale confirmée par culture comparativement à un placebo ou à un vaccin antigrippal injectable.

Études menées chez des enfants

L'efficacité de FLUMIST a été démontrée dans 9 études contrôlées qui ont porté sur plus de 20 000 enfants et ont été effectuées durant 7 saisons grippales. Quatre études contrôlées par placebo comprenaient une revaccination la deuxième saison. FLUMIST s'est révélé supérieur dans 3 études contrôlées par un vaccin antigrippal injectable actif. Voir les Tableaux 4 et 5 pour un résumé des résultats obtenus sur le plan de l'efficacité chez les enfants.

Tableau 4 Efficacité de FLUMIST dans des études contrôlées par placebo chez des enfants

N ^o d'étude	Fourchette d'âges	N ^{bre} de sujets	Saison grippale	Efficacité (IC à 95 %) ^a Souches correspondant à celles du vaccin	Efficacité (IC à 95 %) ^a Toutes les souches sans égard à la correspondance
D153-P502	6 à 35 mois	1616	2000-2001	85,4 % (74,3, 92,2)	85,9 % (76,3, 92,0)
			2001-2002	88,7 % (82,0, 93,2)	85,8 % (78,6, 90,9)
D153-P504	6 à 35 mois	1886	2001	73,5 % (63,6, 81,0) ^b	72,0 % (61,9, 79,8) ^b
			2002	73,6 % (33,3, 91,2) ^c	46,6 % (14,9, 67,2) ^c
D153-P513	6 à 35 mois	2107	2002	62,2 % (43,6, 75,2)	48,6 % (28,8, 63,3)
D153-P522	11 à 24 mois	1150	2002-2003	78,4 % (50,9, 91,3)	63,8 % (36,2, 79,8)
D153-P501	12 à 35 mois	2764	2000-2001	72,9 % (62,8, 80,5)	70,1 % (60,9, 77,3)
			2001-2002	84,3 % (70,1, 92,4) ^c	64,2 % (44,2, 77,3) ^c
AV006	15 à 71 mois	1259	1996-1997	93,4 % (87,5, 96,5) ^b	93,4 % (87,5, 96,5) ^b
			1997-1998	100 % (63,1, 100)	87,1 % (77,7, 92,6) ^d

^a Réduction de la maladie d'allure grippale confirmée par culture par rapport au placebo.

^b Les données présentées pour les essais cliniques AV006 et D153-P504 portent sur les sujets qui ont reçu deux doses du vaccin à l'étude. Chez les enfants non vaccinés antérieurement qui ont reçu une dose la 1^{re} année, l'efficacité a été de 88,8 % (IC à 95 % : 64,5, 96,5) et 88,8 % (IC à 95 % : 64,5, 96,5), respectivement, dans l'essai AV006, et de 57,7 % (IC à 95 % : 44,7, 67,9) et 56,3 % (IC à 95 % : 43,1, 66,7), respectivement, dans l'essai D153-P504, ce qui confirme la nécessité d'administrer deux doses de vaccin aux enfants non vaccinés antérieurement.

^c Chez les enfants qui ont reçu deux doses la 1^{re} année et le placebo la 2^e année, l'efficacité la 2^e année a été de 57,0 % (IC à 95 % : 6,1, 81,7) et 35,3 % (IC à 95 % : -0,3, 58,7), respectivement, dans l'essai D153-P504, et de 56,2 % (IC à 95 % : 30,5, 72,7) et 44,8 % (IC à 95 % : 18,2, 62,9), respectivement, dans l'essai D153-P501, ce qui confirme la nécessité d'une revaccination la deuxième saison.

^d La principale souche circulante différait sur le plan antigénique de la souche H3N2 représentée dans le vaccin; l'efficacité contre la souche A/H3N2 ne correspondant pas à celle du vaccin a été de 85,9 % (IC à 95 % : 75,3, 91,9).

Comme l'indique le Tableau 4 ci-dessus, FLUMIST s'est systématiquement révélé d'une efficacité élevée contre la grippe confirmée par culture due à des souches correspondant à celles du vaccin et contre la grippe due à l'ensemble des souches sans égard à leur correspondance sur le plan antigénique comparativement au placebo. Durant la première épidémie saisonnière après la vaccination par FLUMIST, l'efficacité absolue contre les souches apparentées a varié entre 62 % et 93 %. Les analyses portant sur l'ensemble des souches sans égard à leur parenté sur le plan antigénique ont révélé que l'efficacité absolue de FLUMIST durant la première saison a varié entre 49 % et 93 %. Dans les études cliniques AV006 et D153-P504, 1 dose de FLUMIST administrée à des enfants qui n'avaient jamais été vaccinés a été d'une efficacité statistiquement significative; toutefois, l'efficacité de 2 doses a été supérieure à celle de 1 dose, ce qui confirme la nécessité d'administrer 2 doses de vaccin aux enfants qui n'ont jamais été vaccinés. Dans les 4 études qui ont évalué l'efficacité de la revaccination la deuxième saison, l'efficacité de FLUMIST a été de 74 % à 100 % contre les souches apparentées, et de 47 % à 87 % contre l'ensemble des souches sans égard à leur parenté sur le plan antigénique. L'efficacité contre les souches apparentées après la revaccination de la deuxième saison a été identique ou supérieure à celle observée après la primo-vaccination (première saison), ce qui confirme les bienfaits de la revaccination par FLUMIST la deuxième saison. Dans deux études séparées (D154-P501 et D154-P504), l'administration de 2 doses de FLUMIST la première année a été associée à une efficacité qui a persisté la saison suivante; toutefois, la revaccination annuelle par FLUMIST est recommandée parce que la protection est plus faible la deuxième année suivant la vaccination et parce que les souches de virus de la grippe en circulation peuvent varier d'une année à l'autre.

Tableau 5 Efficacité relative de FLUMIST dans des études contrôlées par agent actif (vaccin antigrippal injectable) menées chez des enfants

N ^o d'étude	Fourchette d'âges ^a	Nombre de sujets	Saison grippale	Amélioration de l'efficacité (IC à 95 %) ^b Souches correspondant à celles du vaccin	Amélioration de l'efficacité (IC à 95 %) ^b Toutes les souches sans égard à la correspondance
MI-CP111	6 à 59 mois	7852	2004-2005	Réduction de 44,5 % (22,4, 60,0) du nombre de cas par rapport au vaccin injectable	Réduction de 54,9 % (45,4, 62,9) du nombre de cas par rapport au vaccin injectable
D153-P514	6 à 71 mois	2085	2002-2003	Réduction de 52,7 % (21,6, 72,2) du nombre de cas par rapport au vaccin injectable	Réduction de 52,4 % (24,6, 70,5) du nombre de cas par rapport au vaccin injectable
D153-P515	6 à 17 ans	2211	2002-2003	Réduction de 34,7 % (3,9, 56,0) du nombre de cas par rapport au vaccin injectable	Réduction de 31,9 % (1,1, 53,5) du nombre de cas par rapport au vaccin injectable

^a Fourchette d'âges selon le protocole de l'étude

^b Réduction de la maladie d'allure grippale confirmée par culture par rapport au vaccin antigrippal injectable

Dans trois études contrôlées par agent actif portant sur plus de 12 000 enfants, l'efficacité de FLUMIST s'est révélée d'une supériorité systématiquement significative sur le plan statistique par rapport au vaccin antigrippal trivalent inactivé injectable contre la grippe, confirmée par culture et causée par des souches de type sauvage correspondant à celles du vaccin sur le plan antigénique, ainsi que contre la grippe causée par l'ensemble des souches sans égard à la relation antigénique.

Comparativement au vaccin antigrippal trivalent inactivé injectable, FLUMIST a réduit de 35 à 53 % le nombre de cas de grippe confirmée par culture causés par des souches correspondant au vaccin, et de 32 à 55 % le nombre de cas dus à l'ensemble des souches sans égard à la relation antigénique (voir le Tableau 5).

Études menées chez des adultes

Les données appuyant l'efficacité de FLUMIST chez les adultes proviennent de 3 études cliniques contrôlées, dont une étude expérimentale d'exposition à un virus de la grippe de type sauvage.

Tableau 6 Efficacité de FLUMIST dans des études contrôlées chez des adultes

N° d'étude	Plan de l'étude	Fourchette d'âges Nombre de sujets (n)	Saison grippale	Efficacité
AV003	Étude expérimentale d'exposition à un virus de la grippe. Étude à double insu, contrôlée par placebo et par agent actif. Inoculation d'un virus de la grippe de type sauvage (A/H1N1, A/H3N2 ou B) 29 jours après la vaccination par FLUMIST ou l'agent de comparaison.	18 à 40 ans N = 103	s.o.	FLUMIST : efficacité de 85 % (IC à 95 % : 28, 100) Vaccin antigrippal injectable : efficacité de 71 % (IC à 95 % : 2, 97) L'efficacité a été mesurée par l'excrétion de virus de type sauvage ou la réponse sérologique.

Tableau 6 Efficacité de FLUMIST dans des études contrôlées chez des adultes

N° d'étude	Plan de l'étude	Fourchette d'âges Nombre de sujets (n)	Saison grippale	Efficacité
AV009	Étude à double insu, contrôlée par placebo.	18 à 65 ans N = 4561	1997-1998	<p>Durant les périodes d'épidémie de grippe, la souche non apparentée A/Sydney (H3N2) était prédominante.</p> <p>FLUMIST : réduction de 9,7 % (p = 0,19) de la fréquence du critère d'évaluation principal, toute maladie fébrile (FLUMIST = 13,2 %; placebo = 14,6 %).</p> <p>FLUMIST a procuré des réductions statistiquement significatives de 17,4 à 21,9 % de la survenue de maladies fébriles définies par d'autres critères d'évaluation comparativement au placebo. Cette étude ne comprenait pas de confirmation de l'infection grippale par culture.</p>
D153-P507	Étude à double insu, contrôlée par placebo.	≥ 60 ans N = 3242	2001	<p>FLUMIST a réduit de 42,3 % (IC à 95 % : 21,6, 57,8) le taux d'attaque par les souches grippales apparentées confirmées par culture (taux d'attaque : FLUMIST = 4,3 %; placebo = 7,5 %).</p> <p>L'efficacité de FLUMIST a été de 41,6 % (IC à 95 % : 20,9, 57,1) contre l'ensemble des souches virales sans égard à la relation antigénique.</p>

Une étude, dont les résultats ont été publiés, a été réalisée sur les campus universitaires du Michigan aux États-Unis dans le but d'analyser l'innocuité et l'efficacité de FLUMIST et d'un vaccin antigrippal trivalent inactivé injectable chez des adultes âgés de 18 à 49 ans. L'étude d'une durée de trois ans était randomisée, contrôlée par placebo et à double insu en ce qui a trait au vaccin et au placebo, mais en mode ouvert pour la comparaison entre le vaporisateur nasal et l'injection. La première et la deuxième année, la différence d'efficacité entre FLUMIST et le vaccin antigrippal injectable n'a pas été statistiquement significative. La troisième année (2007-2008), 1952 sujets ont été randomisés, et une réduction de 45 % (IC à

95 % : 3, 69) des cas de grippe confirmée par culture a été observée chez les sujets ayant reçu le vaccin antigrippal injectable comparativement aux sujets vaccinés par FLUMIST.

Études chez des personnes immunodéprimées

L'innocuité et l'excrétion du virus vaccinal après l'administration de FLUMIST ont été évaluées chez 28 adultes séropositifs (nombre médian de cellules CD4 : 604 cellules/mm³) et 27 adultes séronégatifs âgés de 18 à 58 ans dans un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo. Dans cette étude, il n'y a eu aucun effet indésirable grave attribuable à FLUMIST, et l'excrétion de virus vaccinal chez les sujets séropositifs a été comparable à celle observée dans des populations saines. Aucun effet indésirable sur la charge virale du VIH ou sur la numération des cellules CD4 n'a été observé après l'administration de FLUMIST. L'efficacité de FLUMIST dans la prévention de la grippe chez les personnes séropositives n'a pas été évaluée. Une étude publiée menée auprès de 122 enfants séropositifs âgés de 5 à 17 ans et recevant FLUMIST ainsi qu'un traitement antirétroviral stable a donné des résultats similaires.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Une étude pharmacodynamique primaire a été réalisée chez des furets dans le cadre de la stratégie visant à évaluer des préparations de FLUMIST réfrigérées et antérieurement congelées. Les titres de virus vaccinal dans les échantillons de sécrétions nasales ont augmenté après un intervalle de 8 à 24 heures suivant la vaccination, sont demeurés élevés jusqu'au 5^e jour et sont revenus à de faibles valeurs après 7 jours. Il n'y avait pas de différence perceptible dans ces caractéristiques d'excrétion virale entre les animaux recevant les deux préparations. Les mesures de l'immunité par inhibition de l'hémagglutination (IHA) ont montré que les deux préparations étaient associées à des titres d'anticorps sériques neutralisants semblables. Après l'inoculation de souches grippales de type sauvage à des animaux vaccinés, les deux préparations de vaccin se sont révélées protectrices et capables de prévenir la réplication du virus de type sauvage dans les poumons et ont significativement réduit le degré de réplication du vaccin inoculé dans les voies respiratoires supérieures. L'étude a montré que le rendement des deux préparations, réfrigérées et congelées, était semblable en ce qui a trait à la prise vaccinale et à la réplication virale, au déclenchement de la réponse immunitaire et à la protection des animaux contre le virus de type sauvage inoculé.

Une étude pharmacologique de l'innocuité a été effectuée dans un modèle murin pour montrer que les souches vaccinales de FLUMIST sont dépourvues de neurovirulence. Une souche virale neurotrope adaptée au modèle murin, A/NWS-33, a été utilisée pour établir un système permettant l'étude de la transmission du virus au système nerveux central et de sa réplication. Dix-huit souches de vaccin FLUMIST vivant atténué monovalent et un vaccin FLUMIST trivalent ont été utilisés pour évaluer le pouvoir neurovirulent de ces souches vaccinales. Des souris ont été inoculées par 3 log₁₀ DICT₅₀ (dose infectieuse en culture tissulaire) du virus neurotrope témoin par voie intranasale; le tissu cérébral recueilli 7 jours plus tard contenait entre 7,68 x 10² et 1,05 x 10⁵ copies d'ARN de virus de la grippe par mg. Par contraste, lorsque les souris ont été inoculées par 5 log₁₀ DICT₅₀ de l'une ou l'autre des souches vaccinales de type A ou B, aucun ARN viral n'a été détecté. De même, de l'ARN viral n'a pas

été détecté dans le tissu cérébral de souris après l'administration par voie intranasale du vaccin trivalent FLUMIST comprenant les souches A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Wisconsin/67/05 (H3N2) et B/Malaysia/2506/04.

Les virus du vaccin FLUMIST, en préparation monovalente ou trivalente, n'ont pas affiché de neurotropisme ni de neurovirulence chez la souris.

TOXICOLOGIE

Les études de toxicologie comprennent :

- une étude de la toxicité à dose unique ou à doses répétées chez des furets (inoculation intranasale de FLUMIST à raison de $10^{6,5-7,5}$ UFF par souche, administrées aux semaines 0, 4 et 14, et suivi total de 15 semaines)
- deux études de la toxicité sur le développement (rats et furets)
- deux études de la toxicité oculaire visant à étudier l'effet de l'instillation accidentelle de FLUMIST dans les yeux, chez des lapins (tests de Draize : application de 0,1 mL de vaccin sur l'œil et dans le sac conjonctival)

Aucune toxicité notable n'a été observée dans l'une ou l'autre des études toxicologiques. Aucune toxicité liée à la substance évaluée n'a été observée, sauf une fréquence accrue d'inflammation des cornets nasaux et une hyperplasie des ganglions lymphatiques observées dans les études avec doses répétées lors de l'autopsie intermédiaire dans les groupes ayant reçu le vaccin et le placebo (probablement attribuables à l'inoculation intranasale trois jours avant l'autopsie). Cette réaction inflammatoire a été transitoire; ces observations n'ont pas été notées lors de la dernière autopsie.

L'effet du vaccin sur le développement embryo-fœtal et durant la période précédant le sevrage a été évalué dans le cadre d'une étude de la toxicité développementale chez des rates gravides recevant FLUMIST. Des groupes d'animaux ont reçu le vaccin par instillation nasale une fois (durant la période d'organogenèse, le 6^e jour de gestation) ou deux fois (avant la gestation et durant la période d'organogenèse le 6^e jour de gestation), à raison de 250 µL/rat/fois (équivalant à environ 110-140 fois la dose administrée chez l'humain d'après la DICT₅₀). Aucun effet indésirable sur la grossesse, la parturition, la lactation ou sur le développement embryo-fœtal, ou durant la période précédant le sevrage n'a été observé. Les furets ont reçu une seule dose (200 µL/furet) de FLUMIST avant l'implantation ou durant l'organogenèse. Aucune malformation fœtale ou autre indication de tératogenèse liée au vaccin n'ont été notées dans l'une ou l'autre étude.

Dans les deux études de toxicité oculaire, FLUMIST a été bien toléré lorsqu'il a été administré par voie intraoculaire à des lapins.

Le pouvoir cancérigène ou mutagène de FLUMIST et sa capacité à altérer la fertilité n'ont pas été évalués.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, *et al.* Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2006 Oct;25(10):870-879.
(Publication de l'essai clinique D153-P510)
2. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, *et al.* Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N.Engl.J.Med.* 2007 Feb 15;356(7):685-696.
(Publication de l'essai clinique MI-CP111)
3. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, *et al.* The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N.Engl.J.Med.* 1998 May 14;338(20):1405-1412.
(Publication de l'essai clinique AV006 - 1^{re} année)
4. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, *et al.* Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J.Pediatr.* 2000 Feb;136(2):168-175.
(Publication de l'essai clinique AV006 - 2^e année)
5. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, *et al.* Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2004 Feb;23(2):138-144.
(Publication de l'essai clinique AV019)
6. Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, Walker RE, CAIV-T Study Group. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2007 Nov;51(11):4001-4008.
(Publication de l'essai clinique MI-CP112)
7. De Villiers PJT, Steele DA, Hiemstra LA, Rappaport R, Dunning AJ, Gruber W C, Forrest B D, *et al.* Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. *Vaccine* 28 (2010) 228-234
(Publication de l'essai clinique D153-P507)
8. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2006 Oct;25(10):860-869.
(Publication de l'essai clinique D153-P515)

9. Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, *et al.* Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin.Vaccine Immunol.* 2008 Jul;15(7):1042-1053.
(Publication de l'essai clinique D153-P513)

10. Lum LCS, Borja-Taborab CF, Breimanc RF *et al.* Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles,mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine* 28 (2010) 1566--1574
(Publication de l'essai clinique D153-P522)

11. Données internes de MedImmune. A Phase II, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo, Controlled Trial to Assess the Safety and Tolerability of Influenza Virus Vaccine, Trivalent, Types A & B Live Cold Adapted Liquid Formulation (CAIV-T) in Healthy Children and Adolescents Ages 6 to less than 18 Years. **Rapport final d'étude clinique 50933; protocole D153-P526.**

12. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, Johnson E, *et al.* Comparative Efficacy of Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines *N Engl J Med* 2009 September 24 361:1260-7.

13. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2008-2009. *RMTC* 2008;34(DCC-3):1-46.

14. Neto HB, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, *et al.* Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naive children. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2009 May;28(5):365-371.
(Publication de l'essai clinique D153-P504)

15. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, *et al.* Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 Jul 14;282(2):137-144.
(Publication de l'essai clinique AV009)

16. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, *et al.* Prevention of Antigenically Drifted Influenza by Inactivated and Live Attenuated Vaccines *N.Engl.J.Med.* 2006 December 14 355 (24): 2513-2522.

17. Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, *et al.* Prevention of Symptomatic Seasonal Influenza in 2005--2006 by Inactivated and Live Attenuated Vaccines *JID* 2008 August 1 198: 312-317.

18. Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, *et al.* Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2007 Jul;26(7):619-628.
(Publication de l'essai clinique D153-P501)

19. Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, *et al.* Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 1999 Dec 10;18(9-10):899-906.
(Publication de l'essai clinique AV003)

20. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, *et al.* Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006 Dec;118(6):2298-2312.
(Publication de l'essai clinique D153-P502)

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS
AUX CONSOMMATEURS**
FLUMIST®
VACCIN ANTIGRIPPAL (VIVANT, ATTÉNUÉ)

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

Raison d'utiliser ce médicament

FLUMIST est un vaccin utilisé pour prévenir la grippe chez les personnes âgées de 2 à 59 ans.

Effets de ce médicament

FLUMIST est un vaccin contre la grippe, qui contient des souches de la grippe qui sont attendues au cours de la prochaine année en Amérique du Nord.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas FLUMIST si vous avez eu une réaction allergique à l'un des ingrédients contenus dans FLUMIST, particulièrement aux œufs, aux protéines d'œuf, à la gentamicine (résidu en quantité infime), à la gélatine ou à l'arginine.

Ne prenez pas FLUMIST si vous avez déjà eu une réaction allergique à un vaccin contre la grippe.

Ingrédient médicinal

Vaccin antigrippal (vivant, atténué)

Ingrédients non médicinaux importants

Hydrolysate de gélatine (porcine, de type A), saccharose, arginine et gentamicine.

FLUMIST ne contient pas d'agents de conservation (p. ex. pas de thimérosal). Le vaporisateur nasal ne contient pas de latex.

Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la Partie I de la monographie.

Forme pharmaceutique

FLUMIST est un vaporisateur pour administration nasale.

Chaque dose de 0,2 mL contient $10^{6,5-7,5}$ UFF (unités de foyers fluorescents) de virus vivants, atténués et réassortis de chacune des trois souches grippales pour une saison donnée. Les trois souches utilisées pour la saison 2014-2015 sont les suivantes : virus analogue à A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, virus analogue à A/Texas/50/2012 (H3N2) et virus analogue à B/Massachusetts/2/2012.

AVANT d'utiliser FLUMIST, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou votre enfant :

- êtes âgé de moins de 18 ans et prenez de l'aspirine ou des médicaments qui contiennent de l'aspirine;
- êtes atteint d'asthme grave ou avez une respiration sifflante;
- avez eu le syndrome de Guillain-Barré avec un vaccin antigrippal antérieur;
- avez un système immunitaire affaibli en raison d'une maladie ou d'un médicament, ou fréquentez des personnes dont le système immunitaire est affaibli;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou allaitez.

Les médicaments qui peuvent interagir avec FLUMIST sont entre autres :

- *Personnes de 2 à 17 ans* : aspirine ou médicaments contenant de l'aspirine
- Médicaments d'ordonnance utilisés pour traiter la grippe

FLUMIST est administré par des professionnels de la santé.

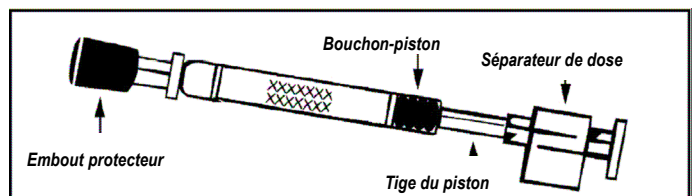
FLUMIST est un vaccin sans aiguille. FLUMIST ne doit être administré que sous forme de vaporisation nasale. FLUMIST ne doit pas être injecté.

FLUMIST est formé de fines gouttelettes et est administré en vaporisation dans chaque narine. Vous pouvez respirer normalement lorsque FLUMIST est administré. Nul besoin d'inhaler activement ou de renifler.

Administration

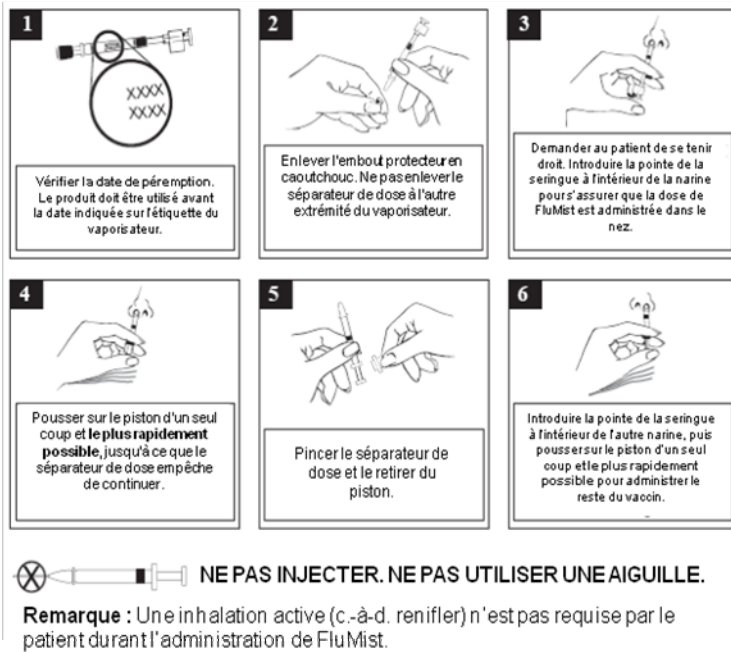
L'administration de FLUMIST se fait en vaporisant rapidement environ la moitié du contenu dans chaque narine. Veuillez consulter l'illustration ci-après pour connaître les instructions d'administration étape par étape. Une fois l'administration de FLUMIST terminée, il faut jeter le vaporisateur conformément aux procédures standards d'élimination des déchets médicaux (p. ex. contenant pour objets tranchants ou contenant pour objets présentant un risque biologique).

Figure 1



IMPORTANT : À LIRE

Figure 2



Peu fréquents (chez moins de 1 personne sur 100)

- éruption cutanée
- saignement de nez

Rares (chez moins de 1 personne sur 1000)

- réactions allergiques

Très rares (chez moins de 1 personne sur 10 000)

- syndrome de Guillain-Barré

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave, ou si vous remarquez des effets secondaires qui n'apparaissent pas dans la présente notice, veuillez en parler à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

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

FLUMIST doit être conservé au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) dès la réception et jusqu'au moment de l'administration. **NE PAS CONGELER.**

Utiliser FLUMIST selon les directives, avant la date de péremption indiquée sur l'étiquette du vaporisateur.

Dose habituelle

Une dose de 0,2 mL de FLUMIST par année, dont environ la moitié sera vaporisée dans chaque narine.

Les enfants (de 2 à 8 ans) qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir une deuxième dose 4 semaines après la première.

Surdose

Il n'y a pas d'information pertinente sur la prise d'une surdose du vaccin FLUMIST.

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

Tout comme les autres médicaments, FLUMIST peut causer des effets secondaires, même si ce ne sont pas tous les patients qui en présentent. Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien si vous désirez plus d'information sur les effets secondaires possibles de FLUMIST.

Très fréquents (chez plus de 1 personne sur 10)

- **Enfants** : congestion ou écoulement nasal, diminution de l'appétit, faiblesse, mal de tête et fièvre
- **Adultes** : congestion ou écoulement nasal, mal de tête, mal de gorge, faiblesse et toux

Fréquents (chez moins de 1 personne sur 10)

- **Enfants** : douleurs musculaires
- **Adultes** : frissons

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller la sécurité d'emploi des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille des rapports de cas sur les effets secondaires suivant l'immunisation.

Professionnels de la santé :

Si un patient présente un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

Grand public :

Si vous présentez un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière ou pharmacien de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Pour toute question ou si vous avez des difficultés à communiquer avec votre unité locale de services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

Par téléphone au numéro sans frais :
1-866-844-0018

Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-844-5931

Par courriel, à l'adresse caefi@phac-aspc.gc.ca

En ligne, à <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

Par la poste, à l'adresse suivante :

Agence de la santé publique du Canada

Section de la sécurité des vaccins

130, chemin Colonnade

A/L 6502A

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne donne pas de conseils médicaux.

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression. On peut trouver les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.astrazeneca.ca

ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :

Renseignements : 1-800-461-3787

Customer Inquiries : 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par :

AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

FLUMIST est fabriqué par MedImmune, LLC.

FLUMIST[®] est une marque déposée de MedImmune, dont la licence appartient à AstraZeneca. Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

©AstraZeneca 2010, 2013, 2014

Dernière révision : 30 avril 2014