

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent

Vaccin quadrivalent contre le virus de l'influenza des types A et B (à virion fragmenté)

Suspension pour injection intramusculaire

Agent d'immunisation active pour la prévention de la grippe

Code ATC : J07BB02

Saison 20XX-20XX

Virus analogue à A/souche officielle (H1N1) [A/souche réelle (H1N1)]	60 µg de HA
Virus analogue à A/souche officielle (H3N2) [A/souche réelle (H3N2)]	60 µg de HA
Virus analogue à B/souche officielle Victoria [B/souche réelle]	60 µg de HA
Virus analogue à B/souche officielle Yamagata [B/souche réelle]	60 µg de HA

Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canada
www.sanofi.ca

Date d'approbation :
Juin 16, 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 229325

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Dose recommandée	4
3.2 Administration	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	5
6 DESCRIPTION	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	9
8.3 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.1 Aperçu	12
9.2 Administration concomitante d'autres vaccins	13
9.3 Interaction médicament-épreuves de laboratoire	13
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13

10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	14
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	14
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
13	ESSAIS CLINIQUES.....	15
13.1	Conception et aspects démographiques de l'essai	15
13.2	Résultats des études	17
13.2.1	Immunogénicité	17
13.2.2	Efficacité.....	21
14	Toxicologie non clinique	23
15	MONOGRAPHIES DE SOUTIEN.....	23
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le vaccin FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est indiqué pour l'immunisation active contre la grippe causée par les souches spécifiques du virus de l'influenza qu'il contient, chez les adultes de 65 ans et plus.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives additionnelles sur l'utilisation du vaccin contre la grippe au Canada. Veuillez consulter la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison actuelle.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans): Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité du vaccin FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥65 ans): FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la grippe chez les adultes de 65 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents connus de réaction d'hypersensibilité systémique à un vaccin contre la grippe précédemment administré ou à l'un des composants du vaccin (p. ex., aux œufs ou à un produit dérivé d'œufs). La liste complète des ingrédients se trouve dans la section FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Dose recommandée

La posologie recommandée de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est de 1 dose de 0,7 mL annuellement chez les personnes de 65 ans et plus.

Ne pas administrer de doses fractionnées (doses <0,7 mL). L'effet des doses fractionnées sur l'innocuité et l'efficacité n'a pas été déterminé.

Santé Canada n'a pas autorisé l'emploi du vaccin FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants) ou les personnes âgées de moins de 65 ans.

3.2 Administration

Avant d'administrer le vaccin, vérifier s'il contient des particules étrangères en suspension ou s'il a changé de couleur. Si l'un ou l'autre de ces états est observé, le produit ne doit pas être administré.

Administrer le vaccin **par voie intramusculaire**. Injecter de préférence dans le muscle deltoïde. Le vaccin ne doit pas être injecté dans la région fessière ou dans une zone où pourrait passer un tronc nerveux majeur. Consulter les recommandations nationales pour savoir quelle longueur d'aiguille utiliser.

Ne pas administrer ce produit par voie intraveineuse.

Avant d'administrer la dose, **bien agiter la seringue préremplie** afin de distribuer uniformément la suspension.

Utiliser une technique aseptique. Utiliser une aiguille stérile distincte pour chaque patient afin de prévenir toute transmission de maladie. Ne pas remettre les capuchons sur les aiguilles, et se débarrasser de celles-ci conformément aux lignes directrices sur les déchets biologiques dangereux.

Remettre au patient un carnet de vaccination personnel permanent. De plus, il est essentiel que le médecin ou le personnel infirmier inscrive les antécédents vaccinaux au dossier médical permanent de chaque patient, afin d'assurer la traçabilité des mesures d'immunisation et aux fins de pharmacovigilance. Ce dossier médical permanent doit contenir le nom commun et la marque du vaccin, la date et l'heure de son administration, le point anatomique et la voie d'administration, la dose administrée, le numéro du lot et la date de péremption du vaccin.

4 SURDOSAGE

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est offert sous forme de suspension aqueuse stérile pour injection dans une seringue préremplie. FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est essentiellement transparent et légèrement opalescent après que la seringue a été bien agitée.

Composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Suspension pour injection	- octylphénol éthoxylé (Triton ^{MD} X-100)

	Chaque dose de 0,7 mL contient 60 µg de HA de chacune des souches énumérées ci-dessous	- solution de chlorure de sodium isotonique tamponnée au phosphate de sodium - traces de formaldéhyde et d'ovalbumine
--	--	--

Ce vaccin est conforme à la recommandation de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) pour l'hémisphère Nord pour la saison 20XX-20XX. Pour la saison 20XX-20XX, FLUZONE^{MD} Haute dose Quadrivalent contient les souches suivantes :

Ingredients actifs

Par dose de 0,7 mL : 60 µg de HA de chacune des souches énumérées ci-dessous :

virus analogue à A/souche officielle (H1N1) [A/souche réelle (H1N1)]

virus analogue à A/souche officielle (H3N2) [A/souche réelle (H3N2)]

virus analogue à B/souche officielle Victoria [B/souche réelle]

virus analogue à B/souche officielle Yamagata [B/souche réelle]

Autres ingrédients

Dose de 0,7 mL : ≤ 350 µg d'octylphénol éthoxylé (Triton^{MD} X-100), ≤ 200 µg/mL de formaldéhyde et jusqu'à 0,7 mL d'une solution de chlorure de sodium isotonique tamponnée au phosphate de sodium.

Chaque dose peut contenir des traces d'ovalbumine. La fabrication de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne comprend pas de thimérosal ou d'antibiotiques.

Conditionnement

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est fourni dans des seringues préremplies contenant une seule dose.

Les seringues sont en verre de type 1. Le système de fermeture du récipient de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne contient pas de latex (caoutchouc naturel). FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est considéré comme sûr pour une utilisation chez les personnes allergiques au latex.

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est disponible en paquets de :

5 seringues de 0,7 mL (dose unique) sans aiguille;

10 seringues de 0,7 mL (dose unique) sans aiguille.

Il est possible que toutes les tailles d'emballages ne soient pas commercialisées.

6 DESCRIPTION

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent (vaccin quadrivalent contre le virus de l'influenza des types A et B [à virion fragmenté]) est une suspension aqueuse stérile de virus de l'influenza inactivés pour injection intramusculaire. FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent contient 4 souches de virus de l'influenza cultivées dans des œufs de poule embryonnés. Le liquide contenant le virus est recueilli et inactivé avec du formaldéhyde. Le virus de l'influenza est concentré et purifié dans une solution de saccharose à gradient de densité linéaire en utilisant une centrifugeuse à flux continu. Le virus est ensuite rompu chimiquement à l'aide d'un agent tensio-

actif non ionique, l'octylphénol éthoxylé (octoxinol-9, Triton^{MD} X-100), produisant un « virus fragmenté ». Le virus fragmenté est ensuite purifié davantage par diafiltration utilisant une solution saline de chlorure de sodium tamponnée au phosphate. FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est formulé pour contenir 240 microgrammes (µg) d'hémagglutinine par dose de 0,7 mL dans le rapport recommandé de 60 µg d'HA de chacune des quatre souches d'influenza (A/H3N2, A/H1N1, analogue à B/Yamagata, et analogue à B/Victoria).

La fabrication du vaccin FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne comprend pas d'antibiotiques.

Le processus de fabrication de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne comprend pas de thimérosal.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'administrer FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent, le professionnel de la santé doit informer le patient à immuniser (ou son parent ou tuteur) des avantages et des risques de la vaccination, se renseigner sur l'état de santé récent du patient, rechercher ses éventuels antécédents d'hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin similaire, déterminer ses antécédents vaccinaux ainsi que toute contre-indication à la vaccination, et se conformer aux exigences locales relativement aux renseignements à fournir au patient (ou à son parent ou tuteur) avant l'immunisation.

Une syncope peut survenir après, ou même avant, l'administration de n'importe quel vaccin. Il s'agit d'une réaction psychogène à une injection à l'aide d'une aiguille. Il importe que des mesures soient mises en place afin de prévenir les chutes et les blessures et d'aider à la prise en charge des syncopes.

Comme pour tout vaccin, il se peut que la vaccination par FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne protège pas 100 % des individus vaccinés contre la grippe.

Le virus de l'influenza est imprévisible, en ce sens qu'il peut subir d'importantes modifications antigéniques de temps à autre. Pour l'instant, les vaccins actuellement disponibles contre le virus de l'influenza ne sont pas efficaces contre toutes les souches possibles de l'influenza. La protection conférée est particulièrement grande contre les souches contenues dans le vaccin ou contre des souches étroitement apparentées.

Précautions concernant la voie d'administration : Ne pas administrer par injection intravasculaire; s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne doit pas être administré dans une fesse.

Maladie fébrile ou aiguë : La vaccination doit être reportée en cas de maladie aiguë modérée ou grave, accompagnée ou non de fièvre. Cependant, une maladie de gravité légère ne constitue généralement pas une raison suffisante pour reporter la vaccination.

Hématologique

Comme toute injection intramusculaire peut entraîner un hématome au site d'injection chez les personnes présentant un trouble hémorragique tel que l'hémophilie ou la thrombocytopénie, ou les personnes qui prennent un anticoagulant, on doit éviter l'injection intramusculaire de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent chez ces personnes, sauf si les avantages potentiels de la vaccination l'emportent sur le risque qu'elle représente. Si la décision est prise d'administrer un produit par injection intramusculaire à ces personnes, il faut le faire avec précaution, en prenant des mesures pour éviter la formation d'hématome après l'injection.

Le Guide canadien d'immunisation contient des recommandations pour la vaccination des personnes atteintes de troubles hémostatiques.

Immunitaire

Avant l'administration de n'importe quel vaccin, toutes les précautions connues doivent être prises afin de prévenir la survenue d'une réaction d'hypersensibilité. On doit aussi avoir sous la main une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1000) et les autres agents appropriés pour maîtriser des réactions allergiques immédiates afin de traiter toute réaction inattendue, comme un choc anaphylactique. Comme c'est le cas pour tous les vaccins injectables, la surveillance et les traitements médicaux appropriés doivent toujours être immédiatement disponibles dans l'éventualité d'un événement anaphylactique suivant l'administration du vaccin. Les professionnels de la santé doivent bien connaître les recommandations pour la prise en charge initiale de l'anaphylaxie en milieu non hospitalier, y compris le maintien de la perméabilité des voies respiratoires. Pour obtenir des conseils sur la façon de reconnaître et de traiter les réactions anaphylactiques, consulter la dernière édition du Guide canadien d'immunisation ou visiter le site Internet de Santé Canada.

Comme chaque dose peut contenir des traces de formaldéhyde, d'ovalbumine et d'octylphénol éthoxylé (qui sont utilisés lors de la production du vaccin), faire preuve de prudence quand le vaccin est administré à des personnes ayant une hypersensibilité à l'une de ces substances. Voir CONTRE-INDICATIONS.

L'immunogénicité de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent peut être réduite par les traitements immunosuppresseurs et chez les personnes atteintes d'un syndrome d'immunodéficience. Dans de tels cas, il est recommandé de reporter la vaccination jusqu'à la fin du traitement immunosuppresseur ou la disparition de l'affection causant l'immunosuppression, si possible. Néanmoins, comme le recommande le CCNI, la possibilité d'une efficacité moindre ne devrait pas empêcher la vaccination des personnes à haut risque de morbidité associée à la grippe, puisqu'une certaine protection est tout de même susceptible d'être conférée.

Neurologique

Chez une personne ayant des antécédents de syndrome de Guillain-Barré survenu au cours des 6 semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure, la décision d'administrer FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent doit s'appuyer sur une analyse attentive des risques et avantages potentiels. Voir EFFETS INDÉSIRABLES.

Réactions locales au point d'injection

Une réaction locale (douleur, érythème, enflure, induration et ecchymose) peut survenir au point d'injection. Voir EFFETS INDÉSIRABLES.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été effectuée avec FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent. On ne sait pas non plus si FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est indiqué chez les adultes de 65 ans et plus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est excrété dans le lait maternel. FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est indiqué chez les adultes de 65 ans et plus.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité du vaccin FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est indiqué chez les adultes de 65 ans et plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les informations sur les effets indésirables proviennent d'un essai clinique sur FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent et de l'expérience accumulée dans le monde entier depuis la mise sur le marché de FLUZONE^{MD} Haute dose.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables d'un vaccin qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre vaccin. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un vaccin et qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux vaccins et pour l'approximation des taux de ces réactions.

L'innocuité de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de phase III contrôlé par médicament actif à répartition aléatoire et à double insu modifié mené aux États-Unis, auprès de 2670 adultes de 65 ans et plus. L'étude a comparé l'innocuité et l'immunogénicité de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent à celles de FLUZONE^{MD} Haute dose (un vaccin antigrippal trivalent indiqué chez les adultes de 65 ans et plus qui contient également 60 µg d'hémagglutine de chaque souche). L'ensemble de l'analyse de l'innocuité comprenait 1777 patients ayant reçu FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent, 443 patients ayant reçu FLUZONE^{MD} Haute dose et 450 patients ayant reçu la version de FLUZONE^{MD} Haute dose contenant la souche B alternative du virus de l'influenza. Les données d'innocuité des patients ayant reçu FLUZONE^{MD} Haute dose et la version expérimentale de FLUZONE^{MD} Haute dose contenant la souche B alternative du virus de l'influenza ont été regroupées pour l'analyse. Des évaluations d'innocuité ont été effectuées au cours des 28 jours qui ont suivi l'administration du vaccin. Les données concernant les effets indésirables graves ont été recueillies pendant les six mois du suivi.

Le profil d'innocuité global de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent était comparable à celui de FLUZONE^{MD} Haute dose.

Les effets indésirables les plus fréquents étant survenus après l'administration de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ont été une douleur au point d'injection (41 %), une myalgie (23 %), des maux de tête (14 %) et un malaise (13 %). Les effets sont généralement apparus au cours des 3 premiers jours après la vaccination. La majorité des réactions signalées sur demande ont disparu dans les 3 jours suivant la vaccination.

Le [Tableau 1](#) présente la comparaison entre les fréquences des réactions au point d'injection et systémiques signalées sur demande pour FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent et pour FLUZONE^{MD} Haute dose, ayant été signalées au cours des 7 jours suivant la vaccination à l'aide de cartes de journal standardisées.

Tableau 1. Fréquence des réactions au point d'injection et systémiques signalées sur demande dans les 7 jours suivant la vaccination avec FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ou FLUZONE^{MD} Haute dose chez des adultes de 65 ans et plus

	FLUZONE ^{MD} Haute Dose Quadrivalent N = 1777		FLUZONE ^{MD} Haute dose N = 893	
	n/M	%	n/M	%
<i>Réactions locales</i>				
Douleur au point d'injection	731/1768	41	324/889	36
Érythème au point d'injection	110/1768	6	51/889	6
Enflure au point d'injection	86/1766	5	42/887	5
Induration au point d'injection	66/1766	4	31/887	4
Ecchymose au point d'injection	23/1765	1	10/887	1
<i>Réactions générales</i>				
Malaise	233/1768	13	119/889	13
Frissons	95/1768	5	42/889	5
Fièvre	7/1761	0	8/885	1

n : nombre de sujets ayant rapporté l'effet indésirable indiqué dans la première colonne

M : nombre de sujets pour lesquels on avait des données sur l'effet indésirable indiqué

Selon les données concernant FLUZONE^{MD} Haute dose, les réactions au point d'injection et les effets indésirables systémiques signalés sur demande étaient légèrement plus fréquents après la vaccination avec FLUZONE^{MD} Haute dose qu'après la vaccination avec un vaccin à dose standard.

Au cours des 28 jours suivant l'administration des vaccins FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent et FLUZONE^{MD} Haute dose, les effets indésirables déclarés spontanément ont été peu fréquents (touchant moins de 1 % des sujets vaccinés dans tous les cas) : prurit au point d'injection (fréquences respectives de 0,5 et 0,1 %), fatigue (< 0,1 et < 0,1 %), diarrhée (0,1 et 0,2 %), nausées (0,1 et 0,3 %), vomissements (< 0,1 et 0 %), étourdissements (< 0,1 et 0 %), bouffées vasomotrices (< 0,1 et 0 %), prurit (< 0,1 et 0 %), urticaire (< 0,1 et 0 %), arthralgie (< 0,1 et 0 %), douleur aux membres (< 0,1 et 0 %), toux (0,2 et 0,1 %) et vertiges (0,1 et 0 %).

Au cours des 180 jours suivant la vaccination, un effet indésirable grave est survenu chez 80 (4,5 %) et 48 (5,4 %) des sujets ayant respectivement reçu les vaccins FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent et FLUZONE^{MD} Haute dose. Aucun de ces effets indésirables graves n'a été jugé lié aux vaccins à l'étude.

8.3 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Pour l'instant, on ne dispose d'aucune donnée sur les effets indésirables survenus depuis la commercialisation de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été signalés de façon spontanée lors de l'utilisation depuis la mise en marché de FLUZONE^{MD} Haute dose et pourraient survenir chez les personnes recevant FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent. Comme ces événements sont signalés volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

Troubles hématologiques et lymphatiques

Thrombocytopénie, lymphadénopathie

Troubles oculaires

Hyperémie oculaire

Troubles gastro-intestinaux

Vomissements

Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Asthénie, douleur à la poitrine

Troubles du système immunitaire

Anaphylaxie, autres réactions allergiques ou d'hypersensibilité (dont l'angioedème)

Troubles du système nerveux

Syndrome de Guillain-Barré, convulsions, convulsions fébriles, myélite (y compris l'encéphalomyélite et la myélite transverse), paralysie faciale (paralysie de Bell), névrite ou neuropathie optiques, névrite brachiale, syncope (peu après la vaccination), paresthésie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Dyspnée, respiration sifflante, serrement de la gorge, douleur oropharyngée, rhinorrhée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Syndrome de Stevens-Johnson

Troubles vasculaires

Vascularite, vasodilatation

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Les traitements immunodépresseurs peuvent perturber le bon développement de la réaction immunitaire prévue. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

9.2 Administration concomitante d'autres vaccins

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne doit être mélangé à aucun autre vaccin dans la même seringue ou fiole.

Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'administration concomitante de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent et d'autres vaccins. S'il est nécessaire d'administrer FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent en même temps qu'un ou plusieurs autres vaccins injectables, l'immunisation doit toujours se faire dans des membres différents.

9.3 Interaction médicament-épreuves de laboratoire

L'effet possible de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent sur les analyses de laboratoire et les tests diagnostiques n'a pas été étudié.

Des cas d'obtention de résultats faux-positifs à des tests sérologiques effectués à l'aide de la méthode ELISA visant à détecter la présence d'anticorps contre le VIH1, le virus de l'hépatite C et surtout le HTLV1 ont été signalés à la suite d'une vaccination antigrippale. Un test Western Blot approprié doit être réalisé afin de confirmer ou de réfuter les résultats du test ELISA. Les fausses réactions positives transitoires pourraient être dues à une réaction non spécifique des IgM causée par le vaccin antigrippal.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'inoculation d'un antigène préparé à partir de virus de l'influenza inactivé stimule la production d'anticorps spécifiques. La protection conférée est particulièrement grande contre les souches contenues dans le vaccin ou contre des souches étroitement apparentées.

L'immunisation contre l'influenza permet de réduire le risque de survenue de la grippe et des complications imputables à l'infection par les souches contenues dans le vaccin. La surveillance mondiale de l'influenza permet d'établir les variants antigéniques annuels. Par exemple, des variants antigéniques des virus de l'influenza du type A (H1N1 et H3N2) et du type B circulent à travers le monde depuis 1977. Des niveaux spécifiques de titres d'anticorps pour l'inhibition de l'hémagglutinine post-vaccination avec des vaccins contenant des virus de l'influenza inactivés n'ont pas été associés à la protection contre l'infection par le virus de l'influenza.

Les anticorps dirigés contre un type ou sous-type du virus de l'influenza confèrent une protection limitée, voire nulle contre les autres types ou sous-types de virus grippal. De plus, il se peut que les anticorps dirigés contre un variant antigénique de virus de l'influenza ne protègent pas contre un nouveau variant antigénique du même type ou sous-type. L'apparition fréquente de variants antigéniques par glissement antigénique est la cause virologique des épidémies saisonnières et la raison pour laquelle une ou plusieurs des souches contenues dans les vaccins contre la grippe changent chaque année. Ainsi, les vaccins antigrippaux sont standardisés afin qu'ils contiennent les hémagglutinines des souches du virus de l'influenza qui représentent les virus de l'influenza les plus susceptibles de circuler pendant la saison à venir.

La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée puisque l'immunité diminue au cours de l'année suivant la vaccination et que les souches du virus de l'influenza en circulation changent d'une année à l'autre.

10.2 Pharmacodynamie

L'immunisation est généralement acquise en l'espace de 4 semaines.

En général, les adultes âgés d'au moins 65 ans sont plus vulnérables aux complications de l'influenza en raison de l'immunosénescence (déclin naturel et progressif de la fonction immunitaire au fil du temps). L'immunosénescence peut également diminuer la réaction à l'administration d'une dose standard de vaccin contre l'influenza.

Au cours des essais cliniques menés chez des adultes âgés d'au moins 65 ans, l'administration du vaccin FLUZONE^{MD} Haute dose (trivalent) a suscité une réaction immunitaire plus intense aux souches de type A contenues dans ce vaccin que l'administration d'une dose standard de vaccin contre l'influenza. Chez des adultes âgés d'au moins 65 ans, la réaction immunitaire au vaccin FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne s'est pas révélée inférieure à la réaction au vaccin FLUZONE^{MD} Haute dose (trivalent), et la réaction contre la souche B absente du vaccin FLUZONE^{MD} Haute dose a été significativement plus intense. Voir la PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES pour obtenir plus de détails sur les essais cliniques.

Durée de l'effet : La protection contre la grippe après la vaccination devrait durer tout au long de la saison grippale pour laquelle le vaccin est indiqué.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à une température de 2 °C à 8 °C (c.-à-d., au réfrigérateur). **Ne pas congeler.** Jeter le produit en cas d'exposition au gel.

Ne pas utiliser après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent (vaccin quadrivalent contre le virus de l'influenza des types A et B [à virion fragmenté])

Pour la saison 20XX-20XX, FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent contient les souches suivantes :

virus analogue à A/souche officielle (H1N1) [A/souche réelle (H1N1)]

virus analogue à A/souche officielle (H3N2) [A/souche réelle (H3N2)]

virus analogue à B/souche officielle Victoria [B/souche réelle]

virus analogue à B/souche officielle Yamagata [B/souche réelle]

Caractéristiques du produit

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent (vaccin quadrivalent contre le virus de l'influenza des types A et B [à virion fragmenté]) est une suspension aqueuse stérile de virus de l'influenza inactivés pour injection intramusculaire. FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent contient 4 souches de virus de l'influenza cultivées dans des œufs de poule embryonnés. Le liquide contenant le virus est recueilli et inactivé avec du formaldéhyde. Le virus de l'influenza est concentré et purifié dans une solution de saccharose à gradient de densité linéaire en utilisant une centrifugeuse à flux continu. Le virus est ensuite rompu chimiquement à l'aide d'un agent tensio-actif non ionique, l'octylphénol éthoxylé (octoxinol-9, Triton^{MD} X-100), produisant un « virus fragmenté ». Le virus fragmenté est ensuite purifié davantage par diafiltration utilisant une solution saline de chlorure de sodium tamponnée au phosphate.

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est formulé pour contenir 240 microgrammes (µg) d'hémagglutinine par dose de 0,7 mL dans le rapport recommandé de 60 µg d'HA de chacune des 4 souches d'influenza (A/H3N2, A/H1N1, analogue à B/Yamagata, analogue à B/Victoria).

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est essentiellement transparent et légèrement opalescent après avoir été bien agité.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception et aspects démographiques de l'essai

Un essai clinique ([Tableau 2](#)) a été mené aux États-Unis pour comparer l'immunogénicité et l'innocuité de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent à celles de FLUZONE^{MD} Haute dose chez des adultes de 65 ans et plus.

Tableau 2. Résumé des données démographiques et de la méthodologie d'un essai pivot portant sur FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent (population soumise à l'analyse complète)*

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie et voie d'administration	Participants à l'étude N = nombre	Âge moyen (ans) et intervalle	Sexe N = nombre Hommes/ Femmes
QHD00013	Essai multicentrique contrôlé par médicament actif à répartition aléatoire et à double insu modifié avec FLUZONE ^{MD} Haute Dose Quadrivalent ou FLUZONE ^{MD} Haute dose (formulation de 2017-2018 et formulations expérimentales)	0,7 mL Intramusculaire	N = 2648 HD quad : 1763 HD triv 1 : 439 HD triv 2 : 446	73,0 (65, 100)	N = 1112/1536

* La population soumise à l'analyse complète incluait les participants répartis aléatoirement qui ont reçu une dose du vaccin à l'étude et qui ont eu un résultat d'IH à partir d'un échantillon de sang post-vaccination pour au moins une souche.

HD quad : FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent.

HD triv 1 : FLUZONE^{MD} Haute dose (formulation de 2017-2018 contenant les souches analogues à A/H3N2, A/H1N1, B/Victoria).

HD triv 2 : FLUZONE^{MD} Haute dose (formulation expérimentale contenant les souches analogues à A/H3N2, A/H1N1, B/Yamagata).

L'essai QHD00013 visait à vérifier que FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent n'est pas inférieur à FLUZONE^{MD} Haute dose sur le plan de l'immunogénicité; le plan de l'étude permettait ainsi de conclure à l'efficacité de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent en se basant sur l'efficacité de FLUZONE^{MD} Haute dose.

Deux essais cliniques ont été effectués aux États-Unis et au Canada (voir

Tableau 3

Tableau 3. Résumé des données démographiques et de la méthodologie des essais portant sur FLUZONE^{MD} Haute dose (population soumise à l'analyse complète)*

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie et voie d'administration	Participants à l'étude N = nombre	Âge moyen (ans) et intervalle	Sexe N = nombre Hommes/ Femmes
FIM05	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé avec FLUZONE ^{MD} Haute dose ou FLUZONE ^{MD} (formulation 2006-2007)	0,5 mL Intramusculaire	N = 3833 FLUZONE ^{MD} Haute Dose : 2573 FLUZONE ^{MD} : 1260	72,9 (65, 97)	N = 1825/2008
FIM12	Essai d'efficacité multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu avec FLUZONE ^{MD} Haute dose ou FLUZONE ^{MD} (formulations 2011-2012 et 2012-2013)	0,5 mL Intramusculaire	N = 31 983 FLUZONE ^{MD} Haute Dose : 15 990 FLUZONE ^{MD} : 15 993	72,2 (57,3, 100,0)	N = 13 889/18 094

* La population soumise à l'analyse complète incluait les participants qui ont effectivement reçu le vaccin à l'étude.

13.2 Résultats des études

13.2.1 Immunogénicité

Étude QHD00013

QHD00013 était un essai clinique de phase III à répartition aléatoire, contrôlé par médicament actif et en double aveugle modifié mené aux États-Unis chez des adultes de 65 ans et plus. Cet essai visait à vérifier que FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent n'est pas inférieur à FLUZONE^{MD} Haute dose sur le plan de la réponse immunitaire, par évaluation des titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps anti-hémagglutinine ainsi que des taux de séroconversion, 28 jours après la vaccination d'adultes âgés d'au moins 65 ans.

Au total, 2670 adultes de 65 ans et plus ont été répartis aléatoirement pour recevoir une dose de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent (HD quad) ou une dose de FLUZONE^{MD} Haute dose (une des deux formulations du vaccin de comparaison [HD triv 1 ou HD triv 2]); chaque formulation de vaccin HD triv contenait une souche B qui correspond à une des deux souches B dans FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent (soit une souche B de la lignée Yamagata ou une souche B de la lignée Victoria). L'âge moyen était de 72,9 ans dans le groupe recevant FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent (intervalle entre 65 et 100 ans) et l'âge moyen était de 73,0 ans dans le groupe recevant FLUZONE^{MD} Haute dose (intervalle entre 65 et 95 ans); 35,4 % des participants dans le groupe recevant FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent et 35,8 % des participants dans le groupe recevant FLUZONE^{MD} Haute dose étaient âgés de 75 ans ou plus.

Les résultats d'immunogénicité de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent dans l'étude QHD00013 sont résumés aux Tableaux 4a et 4b.

Tableau 4a. TMG d'anticorps anti-hémagglutinine et analyses de non-infériorité de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent par rapport à FLUZONE^{MD} Haute dose, après la vaccination chez des adultes de 65 ans ou plus, population soumise à l'analyse conforme au protocole^a

Souche d'influenza	TMG			Ratio des TMG	A rempli les critères de non-infériorité prédéfinis ^e
	HD quad (IC à 95 %) N ^b = 1679-1680	HD triv 1 ^c (B1 Victoria) (IC à 95 %) N ^b = 423	HD triv 2 ^d (B2 Yamagata) (IC à 95 %) N ^b = 430	HD quad sur HD triv (IC à 95 %)	
A (H1N1)^f	312 (292 à 332)	374 (341 à 411)		0,83 (0,744 à 0,932)	Oui
A (H3N2)^f	563 (525 à 603)	594 (540 à 653)		0,95 (0,842 à 1,066)	Oui
B1 (Victoria)	516 (488 à 545)	476 (426 à 532)	--	1,08 (0,958 à 1,224)	Oui
B2 (Yamagata)	578 (547 à 612)	--	580 (519 à 649)	1,00 (0,881 à 1,129)	Oui

^a NCT03282240

^b N est le nombre de participants vaccinés pour lesquels il existe des données disponibles sur le critère d'évaluation immunologique indiqué.

^c HD triv 1 contient A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) et B/Brisbane/60/2008 (B1, lignée Victoria).

^d HD triv 2 contient A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) et B/Phuket/3073/2013 (B2, lignée Yamagata).

^e Critère de non-infériorité prédéfini pour le ratio des TMG : la limite inférieure de l'IC à 95 % du ratio des TMG (HD quad divisé par HD triv) est > 0,667.

^f Pour la comparaison de la souche A, HD triv 1 et HD triv 2 ont été rassemblés dans un groupe HD triv pour être comparés à HD quad.

Tableau 4b. Taux de séroconversion et analyses de non-infériorité de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent par rapport à FLUZONE^{MD} Haute dose, après la vaccination chez des adultes de 65 ans ou plus, population soumise à l'analyse conforme au protocole^a

Souche d'influenza	Taux de séroconversion (pourcentage) ^b			Différence entre les taux de séroconversion HD quad moins HD triv (IC à 95 %)	A rempli les critères de non-infériorité prédéfinis ^f
	HD quad (IC à 95 %) N ^c = 1668-1669	HD triv 1 ^d (B1 Victoria) (IC à 95 %) N ^c = 420-421	HD triv 2 ^e (B2 Yamagata) (IC à 95 %) N ^c = 428		
A (H1N1)^g	50,4 (48,0 à 52,8)	53,7 (50,2 à 57,1)		-3,27 (-7,37 à 0,86)	Oui
A (H3N2)^g	49,8 (47,3 à 52,2)	50,5 (47,1 à 53,9)		-0,71 (-4,83 à 3,42)	Oui
B1 (Victoria)	36,5 (34,2 à 38,9)	39,0 (34,3 à 43,8)	--	-2,41 (-7,66 à 2,70)	Oui
B2 (Yamagata)	46,6 (44,2 à 49,0)	--	48,4 (43,5 à 53,2)	-1,75 (-7,04 à 3,53)	Oui

^a NCT03282240

^b Taux de séroconversion : pour les sujets avec un titre prévacination < 10 (1/dil), la proportion de sujets avec un titre post-vaccination ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets avec un titre prévacination ≥ 10 (1/dil), la proportion de sujets avec au moins un quadruplement des titres post-vaccination par rapport aux titres prévacination.

^c N est le nombre de participants vaccinés pour lesquels il existe des données disponibles sur le critère d'évaluation immunologique indiqué.

^d HD triv 1 contient A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) et B/Brisbane/60/2008 (B1, lignée Victoria).

^e HD triv 2 contient A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) et B/Phuket/3073/2013 (B2, lignée Yamagata).

^f Critère de non-infériorité prédéfini pour les taux de séroconversion : la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence des taux de séroconversion (HD quad moins HD triv) est > -10 %.

^g Pour la comparaison de la souche A, HD triv 1 et HD triv 2 ont été rassemblés dans un groupe HD triv pour être comparés à HD quad.

L'objectif relatif à la non-infériorité n'était atteint que si la réponse – objectivée tant par les TMG que par les taux de séroconversion – aux 4 souches contenues dans le vaccin HD quad se révélait non inférieure à la réponse aux 4 souches correspondantes contenues dans le vaccin HD triv. Par conséquent, la fréquence des erreurs de type I n'était pas gonflée, et aucune correction pour la multiplicité des comparaisons n'a été nécessaire.

Le pouvoir immunogène de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent s'est révélé non inférieur à celui de FLUZONE^{MD} Haute dose. Les 4 souches de virus de l'influenza contenues dans FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent et dans les deux formulations de FLUZONE^{MD} Haute dose ont rempli le critère prédéfini de non-infériorité sur le plan du TMG comme des taux de séroconversion. De plus, FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent a induit une réponse immunitaire supérieure pour la souche B additionnelle à celle induite par FLUZONE^{MD} Haute dose qui ne contient pas la souche B correspondante, comme en témoignaient les TMG et les taux de séroconversion.

On conclut donc à l'efficacité de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent à partir des données sur l'efficacité de FLUZONE^{MD} Haute dose, étant donné que FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent s'est révélé non inférieur à FLUZONE^{MD} Haute dose sur le plan de l'immunogénicité au cours de l'étude QHD00013.

Étude FIM05

Les données sur l'immunogénicité de FLUZONE^{MD} Haute dose (trivalent) peuvent être étendues à FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent car le processus de fabrication et la composition de ces deux vaccins sont semblables.

Dans une étude multicentrique, contrôlée et à double insu (FIM05) effectuée aux États-Unis, des adultes de 65 ans et plus ont été répartis aléatoirement dans un groupe recevant FLUZONE^{MD} Haute dose ou dans un groupe recevant le vaccin à dose standard FLUZONE^{MD} (formulation 2006-2007). L'objectif était de démontrer la supériorité de FLUZONE^{MD} Haute dose sur un vaccin contre l'influenza inactivé à dose standard contenant 15 microgrammes de chaque souche (2 souches A et 1 souche B), par l'évaluation des taux de séroconversion et des TMG.

En tout, 3851 participants ont été inclus dans les évaluations d'immunogénicité; parmi ces derniers, après répartition aléatoire, 2576 participants ont reçu FLUZONE^{MD} Haute dose et 1275 ont reçu FLUZONE^{MD}. Les femmes représentaient 51,3 % des participants dans le groupe FLUZONE^{MD} Haute dose et 54,7 % des participants dans le groupe FLUZONE^{MD}. La moyenne d'âge était de 72,9 ans dans les deux groupes (l'intervalle était de 65 à 97 ans dans le groupe FLUZONE^{MD} Haute dose et de 65 à 94 ans dans le groupe FLUZONE^{MD}); 35 % des participants du groupe FLUZONE^{MD} Haute dose et 36 % des participants du groupe FLUZONE^{MD} avaient 75 ans ou plus.

Les principaux critères d'évaluation de l'étude étaient les TMG des anticorps inhibant l'hémagglutination (IH) et les taux de séroconversion 28 jours après la vaccination. Les critères statistiques de supériorité prédéfinis exigeaient que la limite inférieure (LI) de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du rapport des TMG (FLUZONE^{MD} Haute dose divisé par FLUZONE^{MD}) soit supérieure à 1,50 pour au moins deux des souches, et, si ce n'était pas le cas pour l'une des souches, la non-infériorité pour cette souche devait être démontrée ($LI > 0,67$). Ces critères exigeaient également que la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence entre les taux de séroconversion (FLUZONE^{MD} Haute dose moins FLUZONE^{MD}) soit supérieure à 10 % pour au moins deux des souches, et, si ce n'était pas le cas pour l'une des souches, la non-infériorité pour cette souche devait être démontrée ($LI > -10 \%$). Comme l'indique le [Tableau 4](#), les TMG des anticorps anti-hémagglutinine et les taux de séroconversion étaient statistiquement supérieurs après la vaccination avec FLUZONE^{MD} Haute dose comparativement à ce qu'ils étaient après la vaccination avec FLUZONE^{MD} pour les sous-types A de virus grippal, A (H1N1) et A (H3N2), mais pas pour les virus grippaux de type B. Pour la souche B, la non-infériorité de FLUZONE^{MD} Haute dose par rapport à FLUZONE^{MD} a été démontrée tant en ce qui concerne les TMG des anticorps anti-hémagglutinine que les taux de séroconversion.

Tableau 4. TMG des anticorps anti-hémagglutinine, taux de séroconversion post-vaccination et analyses de supériorité de FLUZONE^{MD} Haute dose par rapport à FLUZONE^{MD}, chez des adultes de 65 ans et plus (population soumise à l'analyse de l'immunogénicité)^a

Souche d'influenza	TMG		Ratio des TMG	% de séroconversion ^b		Différence en %	A rempli les deux critères de supériorité prédéfinis ^d
	FLUZONE ^{MD} Haute dose N ^c = 2542-2544 (IC à 95 %)	FLUZONE ^{MD} N ^c = 1252 (IC à 95 %)	FLUZONE ^{MD} Haute dose sur FLUZONE ^{MD} (IC à 95 %)	FLUZONE ^{MD} Haute dose N ^c = 2529-2531 (IC à 95 %)	FLUZONE ^{MD} N ^c = 1248-1249 (IC à 95 %)	FLUZONE ^{MD} Haute dose moins FLUZONE ^{MD} (IC à 95 %)	
A (H1N1)	115,8 (111,4 à 120,3)	67,3 (63,7 à 71,1)	1,7 (1,6 à 1,8)	48,6 (46,6 à 50,5)	23,1 (20,8 à 25,6)	25,4 (22,4 à 28,5)	Oui
A (H3N2)	608,9 (583,5 à 635,3)	332,5 (310,4 à 356,0)	1,8 (1,7 à 2,0)	69,1 (67,3 à 70,9)	50,7 (47,9 à 53,5)	18,4 (15,1 à 21,7)	Oui
B	69,1 (66,6 à 71,6)	52,3 (49,5 à 55,4)	1,3 (1,2 à 1,4)	41,8 (39,8 à 43,7)	29,9 (27,4 à 32,6)	11,8 (8,6 à 15,0)	Non

^a Population soumise à l'analyse de l'immunogénicité : sujets ayant participé aux évaluations de l'immunogénicité.

^b Séroconversion : échantillons appariés avec un titre IH pré-vaccination < 1:10 et un titre post-vaccination (jour 28) ≥ 1:40 ou une augmentation minimale d'un facteur 4 pour les participants ayant un titre pré-vaccination ≥ 1:10

^c N est le nombre de participants vaccinés pour lesquels il existe des données sur le critère d'évaluation immunologique indiqué.

^d Critère de supériorité prédéfini pour le rapport des TMG : la limite inférieure de l'IC à 95 % du rapport des TMG (FLUZONE^{MD} Haute dose divisé par FLUZONE^{MD}) est > 1,5. Critère de supériorité prédéfini pour la séroconversion : la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence des taux de séroconversion (FLUZONE^{MD} Haute dose moins FLUZONE^{MD}) est > 10 %.

Aucune correction pour la multiplicité des comparaisons n'a été nécessaire, car l'erreur de type I globale ne dépassait pas 0,05 lors des analyses statistiques fondées sur les hypothèses les plus prudentes visant à mettre au jour la supériorité de FLUZONE^{MD} Haute dose sur FLUZONE^{MD} pour au moins 2 souches, puisque que cette supériorité était constatée pour au moins 1 souche quand le risque d'erreur alpha unilatérale était fixé à 0,025.

Selon le critère établi dans le protocole, FLUZONE^{MD} Haute dose a produit une meilleure réponse immunitaire contre les 2 souches A que le vaccin antigrippal trivalent inactivé à dose standard pour les taux de séroconversion comme pour les TMG.

13.2.2 Efficacité

Étude FIM12

Les données sur l'efficacité de FLUZONE^{MD} Haute dose (trivalent) peuvent être étendues à FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent, car le processus de fabrication et la composition de ces deux vaccins sont semblables.

Dans une étude d'efficacité multicentrique et à double insu (FIM12) effectuée aux États-Unis et au Canada, des adultes de 65 ans et plus ont été répartis aléatoirement (1:1) dans un groupe recevant FLUZONE^{MD} Haute dose ou dans un groupe recevant le vaccin à dose standard FLUZONE^{MD}. L'étude a été effectuée pendant deux saisons grippales (2011-2012 et 2012-2013). La population soumise à l'analyse conforme au protocole pour l'évaluation de l'efficacité comprenait 15 892 sujets ayant reçu FLUZONE^{MD} Haute dose et 15 911 sujets ayant reçu FLUZONE^{MD}. La majorité (67 %) des participants évalués pour l'efficacité dans la population soumise à l'analyse conforme au protocole avaient une ou plusieurs comorbidités chroniques à risque élevé.

Le principal critère d'évaluation de cette étude était la survenue d'une grippe confirmée en laboratoire (selon la culture ou la réaction en chaîne de la polymérase) causée par un type ou un sous-type du virus de l'influenza, en association avec une maladie de type grippal, définie comme une nouvelle manifestation (ou une exacerbation) d'au moins l'un des symptômes respiratoires suivants : maux de gorge, toux, production d'expectorations, respiration sifflante ou difficulté à respirer, en présence d'au moins l'un des signes ou symptômes généraux suivants : température > 37,2 °C, frissons, fatigue, céphalées ou myalgie.

Les participants étaient suivis de façon active et passive, 2 semaines après la vaccination et pendant environ 7 mois, afin de surveiller l'apparition de toute maladie respiratoire. Après un épisode de maladie respiratoire, des prélèvements nasopharyngés ont été effectués par écouvillonnage et soumis à une analyse; les taux d'attaque et l'efficacité du vaccin ont été mesurés. Comme l'indique le [Tableau 5](#), le vaccin FLUZONE^{MD} Haute dose s'est révélé d'une efficacité supérieure à celle de FLUZONE^{MD} pour la prévention des maladies de type grippal confirmées en laboratoire (valeur *p* par rapport à l'hypothèse H₀ : EV ≤ 9,1 % = 0,022 unilatéral).

Tableau 5. Efficacité relative contre la grippe confirmée en laboratoire^a associée à une maladie de type grippal^b chez des adultes de 65 ans ou plus (population soumise à l'analyse conforme au protocole), sans égard pour la similitude entre constituants vaccinaux^c

	FLUZONE ^{MD} Haute dose N ^e = 15 892 n ^d (%)	FLUZONE ^{MD} N ^e = 15 911 n ^d (%)	Efficacité relative % (IC à 95 %)
Tout type ou sous-type^f	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7 à 36,5) ^g
Influenza A	190 (1,20)	249 (1,56)	23,6 (7,4 à 37,1)
A (H1N1)	8 (0,05)	9 (0,06)	11,0 (-159,9 à 70,1)
A (H3N2)	171 (1,08)	222 (1,40)	22,9 (5,4 à 37,2)
Influenza B^h	37 (0,23)	51 (0,32)	27,4 (-13,1 à 53,8)

^a Confirmée en laboratoire : selon la culture ou la réaction en chaîne de la polymérase.

^b Nouvelle manifestation (ou exacerbation) d'au moins l'un des symptômes respiratoires suivants : mal de gorge, toux, production d'expectoration, respiration sifflante ou difficulté à respirer, en présence d'au moins l'un des signes ou symptômes généraux suivants : température > 37,2 °C, frissons, fatigue, céphalées ou myalgie.

^c La population soumise à l'analyse conforme au protocole comprenait tous les sujets qui n'avaient pas dévié du protocole de l'étude de façon à influencer sur l'évaluation de l'efficacité.

^d n est le nombre de participants atteints d'une maladie de type grippal définie par le protocole et confirmée en laboratoire.

^e N est le nombre de participants vaccinés dans la population soumise à l'analyse conforme au protocole pour l'évaluation de l'efficacité.

^f Critère d'évaluation principal.

^g Le critère de supériorité statistique prédéfini pour le principal critère d'évaluation (limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral de l'efficacité du vaccin FLUZONE^{MD} Haute dose par rapport à celle de FLUZONE^{MD} > 9,1 %; valeur *p* contre H₀: EV ≤ 9,1 % = 0,022 unilatéral) a été atteint.

^h La souche de type B comprise dans le vaccin et le virus en cause dans la majorité des cas d'influenza imputés à une souche de type B étaient de lignée Victoria pendant la première année de l'étude, et de lignée Yamagata pendant la deuxième année.

14 Toxicologie non clinique

La toxicité de doses répétées de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent a été évaluée chez des lapins après l'injection intramusculaire de la dose recommandée chez l'humain à trois reprises; la tolérabilité locale a été évaluée chez des lapins après l'injection sous-cutanée d'une seule dose recommandée chez l'humain. FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent s'est révélé sûr d'emploi et immunogène, et la réaction locale à son injection a été faible comme prévu.

On n'a pas évalué le pouvoir cancérogène ou mutagène de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent, ni ses effets sur la reproduction et le développement embryo-fœtal (car la population ciblée se compose d'adultes âgés d'au moins 65 ans).

15 MONOGRAPHIE DE SOUTIEN

Monographie de FLUZONE^{MD} Haute dose, vaccin trivalent contre le virus de l'influenza des types A et B (à virion fragmenté), suspension pour injection, numéro de contrôle de la présentation 226935, Sanofi Pasteur, 24 avril 2019.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER L'UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent

**Vaccin quadrivalent contre le virus de l'influenza des types A et B, purification zonale,
sous-virion**

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent. Ce dépliant est un résumé et ne couvre pas tout au sujet de ce vaccin. Parlez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous avez des questions à propos de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent.

Pourquoi FLUZONE^{MD} Haute dose Quadrivalent est-il utilisé?

FLUZONE^{MD} Haute dose Quadrivalent est un vaccin utilisé chez les adultes de 65 ans et plus pour prévenir la grippe causée par 4 types différents de virus de l'influenza (2 souches de type A et 2 souches de type B).

Ce vaccin ne peut pas causer la grippe, car le virus qu'il contient a été tué et découpé en petites particules qui ne sont pas infectieuses.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande à tous les Canadiens qui le peuvent de se faire vacciner annuellement contre la grippe. Pour vous renseigner davantage sur la grippe et le vaccin, consultez la Déclaration du CCNI sur la vaccination antigrippale pour la saison actuelle (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni.html>).

Comment FLUZONE^{MD} Haute dose Quadrivalent agit-il?

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent incite votre corps à produire sa propre protection contre 4 différentes souches du virus de l'influenza (2 souches de type A et 2 souches de type B). Après une vaccination contre la grippe, votre système immunitaire produit des anticorps contre les souches de virus qui sont contenues dans le vaccin. Après la vaccination, votre corps met jusqu'à 4 semaines pour produire ces anticorps. Les anticorps sont efficaces pendant la durée de la saison grippale. Lorsque vous êtes exposé au virus, les anticorps vous aident à ne pas tomber malade. Si vous contractez quand même la grippe, vous ne serez peut-être pas aussi malade que sans vaccination.

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent contient quatre fois plus de particules de chaque type de virus tué et fragmenté que les vaccins à dose standard. Cette dose plus forte vise à susciter une meilleure réponse immunitaire chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, pour leur conférer une plus grande protection contre la grippe.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins, FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne protège pas 100 % des personnes vaccinées.

Quels sont les ingrédients de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent?

Ce vaccin est conforme à la recommandation de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) pour l'hémisphère Nord pour la saison 20XX-20XX.

Ingrédients médicinaux : Chaque dose de 0,7 mL de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent contient 60 microgrammes des virus tués et fragmentés provenant de quatre souches de virus de l'influenza pour la saison 20XX-20XX. Les virus contenus dans FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent sont les suivants :

- virus analogue à A/souche officielle (H1N1)
- virus analogue à A/souche officielle (H3N2)
- virus analogue à B/souche officielle (Victoria)
- virus analogue à B/souche officielle (Yamagata)

Ingrédients non médicinaux : Formaldéhyde (quantité infime), protéine d'œuf (quantité infime), solution de chlorure de sodium isotonique tamponnée au phosphate de sodium et Triton^{MD} X-100.

Ne contient pas d'adjuvants, d'agents de conservation ou d'antibiotiques.

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Doses individuelles dans une seringue préremplie.

L'emballage de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne contient pas de latex.

Ne prenez pas FLUZONE^{MD} Haute dose Quadrivalent si :

Vous avez déjà eu une réaction allergique grave :

- aux œufs ou aux produits à base d'œufs;
- à tout composant de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT de recevoir FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- **Si vous êtes atteint d'une maladie du système immunitaire ou recevez un traitement médical affectant le système immunitaire.** Dans ce cas, il se peut que le vaccin vous protège moins que les personnes dont le système immunitaire est sain.
- **Si vous êtes atteint d'un trouble de saignement ou prenez des médicaments pour éclaircir le sang.** Parlez de votre état à la personne qui fait l'injection. Il y a un risque de saignement excessif au point d'injection si le vaccin n'est pas administré avec précaution.
- **Si vous êtes allergique aux protéines d'œuf ou à tout composant du vaccin.**
- **Si vous faites de la fièvre ou êtes atteint d'une maladie grave.** Attendez que votre état s'améliore avant de recevoir le vaccin antigrippal. Une personne légèrement malade (rhume léger, par exemple) peut recevoir le vaccin antigrippal. Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.
- **Si vous avez des antécédents de syndrome de Guillain-Barré (SGB) dans les 6 semaines suivant une vaccination antérieure contre la grippe.**

- **Si vous avez perdu connaissance lors d'une injection antérieure.** Un évanouissement peut survenir après ou même avant l'administration de tout vaccin. Des mesures appropriées doivent être mises en place afin de prévenir les blessures en cas de chutes.

Autres mises en garde à connaître :

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent aide à protéger contre les souches de virus de l'influenza contenues dans le vaccin ou contre celles qui y sont étroitement apparentées. FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne protégera pas nécessairement contre d'autres souches du virus de l'influenza.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

Comment prendre FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent :

Dose habituelle :

Pour les personnes de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 0,7 mL.

Le vaccin doit être injecté dans le muscle deltoïde (de l'épaule).

Surdosage :

Si vous croyez avoir reçu trop de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Ne s'applique pas en ce qui concerne ce vaccin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent?

Après avoir reçu FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Le vaccin contre la grippe ne peut pas causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. L'effet secondaire le plus fréquent est une douleur au site d'injection et une douleur musculaire. L'administration du vaccin peut causer d'autres effets secondaires comme des maux de tête et une sensation de malaise général, la rougeur et l'enflure au point d'injection, et des frissons.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE			
Anaphylaxie Difficulté à respirer, étourdissements, pouls faible et rapide, éruption cutanée		X	
Réaction allergique Éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire, enflure de la face, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps		X	

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

Déclaration des effets secondaires

Pour le grand public : Si vous éprouvez un effet secondaire suite à la vaccination, veuillez le signaler à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge de l'effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et Sanofi Pasteur ne peuvent pas fournir de conseils d'ordre médical.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire après une immunisation, veuillez remplir le formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) approprié pour votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre service de santé local.

Entreposage :

Conserver au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C. **Ne pas congeler.** Jeter le vaccin en cas d'exposition au gel.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de FLUZONE^{MD} Haute Dose Quadrivalent, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante->

canada.html) et le site Web de Sanofi Canada (www.sanofi.ca/fr), ou peut être obtenu en communiquant avec le fabricant du vaccin, Sanofi Pasteur Limited, au 1-888-621-1146.

Ce dépliant a été rédigé par Sanofi Pasteur Limited.

Dernière révision : Juin 2020