

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**FOCLIVIA®**

Vaccin contre la grippe pandémique  
(inactivé à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1)

Suspension stérile pour injection intramusculaire

Agent d'immunisation active pour la prévention de la grippe

Code ATC : J07BB02

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7.5 microgrammes d'HA par 0,5 mL

**Promoteur :**

Seqirus UK Limited  
29 Market Street, Level 3  
Maidenhead, Berkshire, Royaume-Uni  
SL6 8AA

Date d'approbation initiale :  
7 janvier 2021

Date de révision :  
28 mars 2023

**Distribué par :**

Seqirus Canada inc.  
16766, route Transcanadienne, bureau 504  
Kirkland (Québec)  
H9H 4M7

[www.seqirus.ca](http://www.seqirus.ca)

Numéro de contrôle de la présentation: 269813

FOCLIVIA® and MF59® are owned by or licensed to Seqirus UK Limited or its affiliates.

LUER-LOK® is a trademark of Becton, Dickinson and Company.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.4 Administration .....	4
4.5 Dose oubliée .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>5</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes.....	7
7.1.2 Allaitement .....	7
7.1.3 Enfants.....	8
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>8</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	8
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	8
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	12
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants .....	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	12
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>14</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament .....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action .....	14
10.2	Pharmacodynamie .....	15
10.3	Pharmacocinétique .....	15
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>15</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>15</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>16</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>16</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>16</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	16
14.4	Immunogénicité .....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>25</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>26</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>27</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

FOCLIVIA® (inactivé à antigènes de surface avec adjuvant) est indiqué pour la prophylaxie de la grippe chez les personnes de 6 mois et plus en cas de pandémie officiellement déclarée.

FOCLIVIA® doit être utilisé conformément aux directives officielles.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (âgés de 6 mois à < 18 ans) :** D'après les données présentées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'immunogénicité efficacité de FOCLIVIA® dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (âgés de 6 mois à < 18 ans) (voir 8.2.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants) et 14 ESSAIS CLINIQUES).

**Enfants (âgés de < 6 mois) :** Il n'existe aucune donnée relative aux enfants âgés de moins de 6 mois.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

FOCLIVIA® est contre-indiqué chez les personnes présentant des réactions allergiques graves connues (p. ex., anaphylaxie), à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

Cependant, en cas de pandémie au cours de laquelle le vaccin est indiqué, il peut être approprié de vacciner les personnes ayant déjà eu des réactions anaphylactiques (telles que décrites plus haut), à condition que l'équipement de réanimation soit à portée de main en cas de besoin.

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

Personnes de 6 mois et plus : deux doses de 0,5 mL administrées à un intervalle d'au moins 21 jours.

#### **4.4 Administration**

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde dans la partie supérieure du bras chez les personnes d'un an et plus. L'injection peut être administrée dans la partie antérolatérale de la cuisse chez les enfants âgés de 6 à 11 mois.

Agiter doucement avant l'utilisation. Une fois agité, le vaccin prend normalement l'aspect d'une suspension d'un blanc laiteux. Avant d'administrer le vaccin, inspecter visuellement le contenu de la seringue préremplie ou de la fiole multidose pour déceler la présence de particules ou voir si son aspect varie. Dans un cas comme dans l'autre, ne pas administrer le vaccin.

#### Seringue préremplie

Pour utiliser une seringue préremplie munie d'un embout LUER-LOK®, retirer le capuchon en le dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Une fois le capuchon retiré, fixer une aiguille à la seringue en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle se verrouille. Une fois l'aiguille verrouillée en place, retirer sa gaine et administrer le vaccin.

## Fiole multidose

Chaque dose doit être prélevée de la fiole multidose à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles distinctes. Il est recommandé d'utiliser des seringues de petite taille (0,5 mL à 1 mL) pour réduire au minimum la quantité de produit perdue. La fiole multidose doit être utilisée dans les 28 jours suivant le prélèvement de la première dose et être replacée dans les conditions d'entreposage recommandées (entre 2 et 8 °C) entre les utilisations.

FOCLIVIA® ne doit être mélangé à aucun autre produit dans la même seringue ou fiole.

Veuillez vous reporter au Guide canadien d'immunisation de l'Agence de la santé publique du Canada pour obtenir des renseignements généraux sur les pratiques relatives à l'administration de vaccins.

### **4.5 Dose oubliée**

La vaccination est constituée de deux doses administrées à environ 3 semaines d'intervalle. Si la deuxième dose est oubliée, elle doit être administrée aussi rapidement que possible.

## **5 SURDOSAGE**

Il n'y a aucune expérience de surdosage de FOCLIVIA®.

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

## **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

**Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / concentration / composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Injection intramusculaire	Seringue préremplie/ fioles multidose  Chaque quantité de 0,5 mL de produit contient 7,5 mcg d'hémagglutinine (HA) de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)  <i>Note : La souche virale sera mise à jour en fonction de la souche virale pandémique recommandée par l'Organisation mondiale de la</i>	<u>Excipients</u> : Chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, chlorure de sodium, phosphate acide monopotassique, phosphate disodique dihydraté, thimérosal* et eau pour injection  <u>Adjuvant</u> : MF59C.1 (MF59®)  Acide citrique, citrate de sodium, polysorbate 80, squalène, trioléate de sorbitan et eau pour injection  <u>Résidus du processus de fabrication</u> :

	<i>santé (OMS) au moment de la déclaration d'une pandémie.</i>	Chaque dose peut également contenir les résidus suivants du processus de fabrication en quantité infime : bromure d'hexadécyltriméthylammonium, formaldéhyde, hydrocortisone, ovalbumine, sulfate de kanamycine et sulfate de néomycine
--	--	---

\* Seulement dans les fioles multidoses.

## Emballage

La suspension stérile FOCLIVIA® pour injection se présente sous trois formes :

- 0,5 mL de suspension dans des seringues (verre de type I) préremplies sans aiguilles, munies d'un bouchon de piston (caoutchouc bromobutyle) et d'un embout LUER-LOK® (aiguilles non fournies).
- 0,5 mL de suspension dans des seringues (verre de type I) préremplies, munies d'un bouchon de piston (caoutchouc bromobutyle) et d'une aiguille fixée.
- 5 mL dans une fiole multidose (verre de type I) munie d'un bouchon (caoutchouc halogénobutyle).

Les seringues préremplies de 0,5 mL de FOCLIVIA® ne contiennent aucun agent de conservation.

La fiole multidose de 5 mL de FOCLIVIA® contient du thimérosal, un dérivé du mercure, ajouté comme agent de conservation. Chaque dose de 0,5 mL provenant de la fiole multidose contient 50 µg de thimérosal.

Aucun latex de caoutchouc naturel n'entre dans la composition des capuchons et pistons des seringues préremplies et du bouchon de la fiole multidose.

Toutes les formes de FOCLIVIA® sont considérées comme étant sans danger pour les personnes allergiques au latex.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas déclenchée chez tous les vaccinés.

Puisqu'une deuxième dose est recommandée, prenez note qu'aucune donnée d'innocuité, d'immunogénicité ou d'efficacité ne soutient l'interchangeabilité de FOCLIVIA® avec d'autres vaccins monovalents contre le H5N1.

La prudence est de mise lorsque ce vaccin est administré à des personnes ayant une hypersensibilité connue à la substance active, à l'un des excipients ou à l'un des résidus cités dans la SECTION 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins injectables, il faut toujours surveiller étroitement le patient et être en mesure d'administrer rapidement un traitement médical, incluant l'adrénaline, pour gérer de possibles réactions anaphylactiques à la suite de l'administration du vaccin.

En présence d'une maladie fébrile, l'administration du vaccin doit être reportée après la disparition de la fièvre si la situation pandémique le permet.

Une syncope (évanouissement) peut se produire comme réponse psychogénique après, ou même avant,

toute vaccination par injection à l'aide d'une aiguille. Des procédures devraient être mises en place pour prévenir le blessé de s'évanouir et pour gérer les réactions syncopales.

### **Hématologique**

Comme c'est le cas pour toutes les injections intramusculaires, FOCLIVIA® devrait être administré avec prudence chez les personnes présentant un trouble hémostatique comme l'hémophilie ou chez les personnes actuellement sous thérapie anticoagulante, pour prévenir le risque d'hématome suite à l'injection.

### **Immunitaire**

Il est possible que la production d'anticorps soit insuffisante chez les patients qui présentent une immunodépression congénitale ou acquise.

### **Neurologique**

Chez les personnes qui présentent des antécédents de syndrome de Guillain-Barré survenu au cours des six semaines ayant suivi une vaccination antérieure contre la grippe, la décision d'administrer FOCLIVIA® doit être fondée sur une évaluation rigoureuse des bienfaits et des risques potentiels.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'innocuité de FOCLIVIA® pendant la grossesse n'a fait l'objet d'aucune étude clinique. Les données limitées obtenues auprès de femmes qui sont devenues enceintes au cours des études cliniques sur FOCLIVIA® (H5N1) ou d'autres vaccins antipandémiques contenant l'adjuvant MF59® sont insuffisantes pour permettre de déterminer les risques associés à l'administration du vaccin pendant la grossesse.

D'après les données de toxicité pour l'appareil reproducteur recueillies chez le lapin, on ne s'attend pas à ce que FOCLIVIA® augmente le risque d'anomalies du développement.

Un autre vaccin contre la pandémie de grippe, Focetria® (H1N1), contenant le même adjuvant (MF59®) et ayant été fabriqué avec la même plateforme que FOCLIVIA®, a été administré à l'extérieur du Canada pendant la pandémie de grippe de 2009. Selon les estimations, plus de 90 000 femmes ont été vaccinées alors qu'elles étaient enceintes.

Selon les effets indésirables signalés spontanément après la commercialisation du produit et une étude d'intervention, l'exposition à Focetria® n'a aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse.

De plus, deux vastes études observationnelles conçues pour évaluer l'innocuité de l'exposition à Focetria® pendant la grossesse n'ont démontré aucune augmentation des taux de diabète gestationnel, de prééclampsie, d'avortement, d'accouchement d'un mort-né, de faible poids à la naissance, de naissance prématurée, de mort néonatale ou de malformations congénitales chez près de 10 000 femmes enceintes vaccinées et leurs bébés comparativement aux groupes témoins non vaccinés.

Les professionnels de la santé doivent évaluer les bienfaits et les risques potentiels liés à l'administration du vaccin aux femmes enceintes, en tenant compte de toute recommandation officielle.

### **7.1.2 Allaitement**

FOCLIVIA® n'a fait l'objet d'aucune évaluation chez les femmes qui allaitent.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 6 mois) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation pour les enfants âgés de moins de 6 mois n'est pas autorisée par Santé Canada.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de FOCLIVIA® a été évalué par 13 études au cours desquelles, 4 928 adultes âgés de 18 à 60 ans, 970 personnes âgées de plus de 60 ans et 334 enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans ont été vaccinés au moins une fois par la préparation de H5N1 (aH5N1) de 7,5 µg ou de 15 µg contenant l'adjuvant MF59® comprenant la souche A/Vietnam/1194/2004 ou A/turkey/Turkey/1/2005.

Dans l'ensemble, dans tous les groupes d'âge, la plupart des réactions indésirables locales et générales mentionnées sur demande après l'administration de FOCLIVIA® ont été de courte durée, sont apparues peu après la vaccination et ont été de sévérité légère ou modérée.

L'information relative aux effets indésirables est issue d'essais cliniques sur FOCLIVIA®. Les effets indésirables les plus souvent signalés chez les adultes et les enfants de deux études importantes, V87P13 et V87P6, respectivement, sont décrits ci-dessous.

Chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, les réactions indésirables locales les plus souvent signalées (≥ 10 %) ont été la douleur, l'érythème, l'induration et l'enflure au point d'injection. Les réactions indésirables générales les plus souvent signalées (≥ 10 %) après n'importe quelle dose ont été la myalgie, les céphalées et la fatigue.

Chez les personnes âgées de plus de 60 ans, les réactions indésirables locales les plus souvent signalées (≥ 10 %) ont été la douleur et l'érythème au point d'injection. Les réactions indésirables générales les plus souvent signalées après n'importe quelle dose ont été la myalgie et les céphalées. Les taux de réactions indésirables mentionnées sur demande ont généralement été plus faibles chez les patients de plus de 60 ans que chez les adultes plus jeunes.

Chez les enfants âgés de 6 à 36 mois, les réactions indésirables locales les plus souvent signalées (≥ 10 %) ont été l'érythème, la sensibilité, l'induration, l'enflure et l'ecchymose au point d'injection. Les réactions indésirables générales les plus souvent signalées (≥ 10 %) ont été des pleurs inhabituels, l'irritabilité, la somnolence, la diarrhée et une modification de l'appétit.

Chez les enfants âgés de 3 à 18 ans, les réactions indésirables locales les plus souvent signalées (≥ 10 %) ont été la douleur, l'induration, l'enflure et l'ecchymose au point d'injection. Les réactions indésirables générales les plus souvent signalées (≥ 10 %) ont été les céphalées, la myalgie, la fatigue, le malaise, les nausées, la transpiration et les frissons

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

#### Adultes de 18 ans et plus

L'étude V87P13 était une étude clinique multicentrique de phase III, contrôlée, à répartition aléatoire et menée à l'insu de l'observateur pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité de deux doses de FOCLIVIA® ou du vaccin de comparaison FLUAD® (vaccin antigrippal trivalent saisonnier contenant l'adjuvant MF59) administrées à un intervalle de 3 semaines. Un total de 3647 sujets (3372 adultes de 18 à 60 ans et 275 personnes âgées de plus de 60 ans) ont participé à l'étude. Les réactions indésirables locales et générales mentionnées sur demande ont été consignées pendant 7 jours après la vaccination. Les effets indésirables signalés spontanément ont été consignés pendant 21 jours après la dernière dose et les effets indésirables graves pendant 1 an après la dernière dose.

La fréquence des réactions indésirables locales et générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours suivant la vaccination dans l'étude V87P13 est présentée au tableau 3.

**Tableau 2 : Fréquence des réactions indésirables locales et générales mentionnées sur demande<sup>1</sup> au cours des 7 jours suivant la vaccination chez les adultes et les personnes âgées (étude V87P13).**

	Pourcentage de sujets ayant mentionné sur demande une réaction <sup>2</sup>							
	Adultes de 18 à 60 ans				Personnes âgées > 60 ans			
	FOCLIVIA®		VATa		FOCLIVIA®		VATa	
Dose	1 <sup>re</sup> (N = 2606)	2 <sup>e</sup> (N = 2556)	1 <sup>re</sup> (N = 656)	2 <sup>e</sup> (N = 638)	1 <sup>re</sup> (N = 214)	2 <sup>e</sup> (N = 212)	1 <sup>re</sup> (N = 54)	2 <sup>e</sup> (N = 53)
<b>Réactions locales</b>								
Douleur	51 % (1 %)	38 % (< 1 %)	61 % (2 %)	45 % (0)	30 % (0)	22 % (< 1 %)	24 % (0)	30 % (0)
Érythème	17 % (< 1 %)	17 % (< 1 %)	23 % (1 %)	20 % (1 %)	15 % (0)	10 % (0)	19 % (0)	13 % (2 %)
Induration	14 % (< 1 %)	13 % (< 1 %)	21 % (2 %)	16 % (1 %)	9 % (< 1 %)	2 % (0)	7 % (0)	15 % (2 %)
Enflure	11 % (< 1 %)	9 % (< 1 %)	18 % (1 %)	15 % (2 %)	7 % (< 1 %)	3 % (0)	9 % (0)	2 % (0)
Ecchymose	6 % (0)	4 % (< 1 %)	8 % (0)	6 % (< 1 %)	6 % (0)	5 % (0)	4 % (0)	11 % (0)
<b>Réactions générales</b>								
Myalgie	26 % (< 1 %)	19 % (< 1 %)	37 % (2 %)	21 % (0)	20 % (0 %)	13 % (< 1 %)	17 % (0)	19 % (0)
Céphalées	18 % (1 %)	14 % (1 %)	23 % (2 %)	12 % (< 1 %)	12 % (1 %)	10 % (0)	13 % (0)	6 % (0)
Fatigue	17 % (1 %)	14 % (1 %)	24 % (2 %)	13 % (1 %)	8 % (< 1 %)	8 % (< 1 %)	9 % (0)	8 % (2 %)
Malaise	9 % (1 %)	6 % (1 %)	17 % (1 %)	7 % (< 1 %)	7 % (0)	6 % (< 1 %)	6 % (0)	6 % (2 %)
Frissons	8 % (< 1 %)	7 % (< 1 %)	14 % (1 %)	8 % (< 1 %)	9 % (0)	8 % (< 1 %)	11 % (0)	9 % (0)
Transpiration	6 % (< 1 %)	4 % (< 1 %)	8 % (1 %)	3 % (< 1 %)	3 % (0)	2 % (0)	2 % (0)	2 % (0)
Nausées	5 % (< 1 %)	3 % (< 1 %)	8 % (< 1 %)	4 % (< 1 %)	4 % (0)	3 % (0)	4 % (0)	2 % (2 %)
Arthralgie	4 % (< 1 %)	4 % (< 1 %)	9 % (< 1 %)	5 % (0)	3 % (0)	5 % (< 1 %)	4 % (0)	6 % (0)
Fièvre ≥ 38,0 °C	1 % (0)	< 1 % (0)	2 % (< 1 %)	< 1 % (0)	0	< 1 % (0)	0	2 % (0)

VATa = Vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 (FLUAD®)

<sup>1</sup>. Comprend tous les événements indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant la vaccination.

<sup>2</sup>. Le pourcentage des réactions indésirables sévères est présenté entre parenthèses.

Définition des réactions sévères : érythème, induration, enflure et ecchymose (tous les cas = ≥ 1 mm, cas sévères = > 50 mm); douleur et réactions indésirables générales (cas sévères = incapacité de mener les activités quotidiennes); fièvre (cas sévères = ≥ 40,0 °C).

Au cours des 21 jours suivant la vaccination par FOCLIVIA®, les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément comme étant possiblement/probablement liés au traitement à une fréquence d'au moins 1 % chez les adultes de 18 à 60 ans : fatigue (1 %), hémorragie au point d'injection (1 %), rhinopharyngite (1 %), infection des voies respiratoires supérieures (1 %), douleur oropharyngée (1 %), rhinite (1 %) et céphalées (1 %).

Au cours des 21 jours suivant la vaccination par FOCLIVIA®, les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément comme étant possiblement/probablement liés au traitement à une fréquence

d'au moins 1 % chez les personnes âgées de plus de 60 ans : hémorragie au point d'injection (1 %), infection des voies respiratoires supérieures (1 %), douleur oropharyngée (1 %) et ecchymose (1 %).

Un effet indésirable grave (un cas d'anaphylaxie) a été considéré comme étant lié au traitement. Aucun effet indésirable mortel n'a été signalé comme étant lié à FOCLIVIA®.

### Populations particulières

Les réactions indésirables au sein des populations particulières ont été évaluées dans deux études cliniques, V87\_25 et V87\_26, menées auprès de 409 adultes (de 18 à 60 ans) et de 417 personnes âgées (> 60 ans) qui étaient soit en bonne santé ou atteints de maladies sous-jacentes ou de maladies immunosuppressives.

Dans les études V87\_25 et V87\_26, l'innocuité de la souche aH5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) chez les adultes et les personnes âgées en bonne santé concordait avec les données d'innocuité tirées d'études cliniques sur FOCLIVIA®. Cependant, les nausées ont été signalées à une fréquence légèrement plus élevée (13,0 %) chez les sujets immunodéprimés de 18 à 60 ans que chez les autres. De plus, des fréquences accrues d'arthralgie (jusqu'à 23,3 %) ont été signalées chez les adultes et les personnes âgées qui étaient immunodéprimés ou atteints de maladies sous-jacentes.

Les réactions indésirables mentionnées sur demande suivantes ont également été consignées dans le cadre de ces deux études et signalées avec les fréquences suivantes chez les sujets qui ont reçu le vaccin aH5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) sans égard à l'âge ou à l'état de santé : diarrhée (jusqu'à 11,9 %), perte d'appétit (jusqu'à 10,9 %) et vomissements (jusqu'à 1,7 %). Dans les deux études, les sujets atteints de maladies sous-jacentes ou immunodépressives ont signalé des fréquences accrues de diarrhée, de perte d'appétit et de vomissements par rapport aux sujets en bonne santé (indépendamment de l'âge).

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

#### Enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans

L'innocuité de FOCLIVIA® chez les enfants a été évaluée dans l'étude V87P6. Il s'agit d'une étude contrôlée, à répartition aléatoire, menée à l'insu de l'observateur et au cours de laquelle 471 enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans ont été recrutés pour recevoir FOCLIVIA® ou le vaccin antigrippal saisonnier contenant l'adjuvant MF59, FLUAD® (vaccin antigrippal trivalent avec adjuvant).

Dans cette étude, une primovaccination par FOCLIVIA® ou par FLUAD® a été administrée sous la forme de 2 doses à 3 semaines d'intervalle. Une dose de rappel de FOCLIVIA® a été administrée 12 mois après la deuxième dose.

Les réactions locales et générales mentionnées sur demande ont été consignées pendant 7 jours après la vaccination. Les effets indésirables signalés spontanément ont été consignés pendant 21 jours après chaque dose et les effets indésirables graves ont été consignés pendant 1 an après la dernière dose.

La fréquence des réactions indésirables locales et générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours suivant la vaccination dans le cadre de l'étude V87P6 est présentée au tableau 3.

**Tableau 3 : Fréquence des réactions indésirables locales et générales mentionnées sur demande<sup>1</sup> dans les 7 jours suivant la vaccination chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans (étude V87P6)**

Pourcentage de sujets ayant mentionné sur demande une réaction <sup>2</sup>
Réactions locales

	Injection 1		Injection 2		Injection 3*
Tous les groupes d'âge	FOCLIVIA®	VATa	FOCLIVIA®	VATa	FOCLIVIA®
<b>Tout-petits 6 à &lt; 36 mois</b>	<b>N = 145</b>	<b>N = 56</b>	<b>N = 138</b>	<b>N = 56</b>	<b>N = 124</b>
Érythème	32 % (1 %)	32 % (1 %)	33 % (1 %)	27 % (0 %)	44 % (12 %)
Sensibilité	26 % (0 %)	29 % (0 %)	24 % (0 %)	21 % (0 %)	46 % (0 %)
Induration	11 % (0 %)	5 % (0 %)	10 % (0 %)	2 % (0 %)	32 % (6 %)
Enflure	12 % (1 %)	4 % (0 %)	7 % (1 %)	4 % (0 %)	27 % (8 %)
Ecchymose	10 % (0 %)	9 % (0 %)	5 % (0 %)	5 % (0 %)	10 % (1 %)
<b>Enfants 3 à &lt; 9 ans</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 39</b>	<b>N = 85</b>
Douleur	51 % (1 %)	48 % (5 %)	53 % (0 %)	36 % (5 %)	68 % (0 %)
Érythème	1 % (1 %)	30 % (3 %)	25 % (1 %)	36 % (3 %)	41 % (0 %)
Induration	11 % (1 %)	10 % (3 %)	6 % (0 %)	13 % (3 %)	18 % (0 %)
Enflure	9 % (1 %)	10 % (3 %)	9 % (1 %)	13 % (3 %)	19 % (0 %)
Ecchymose	5 % (0 %)	10 % (0 %)	8 % (0 %)	5 % (0 %)	4 % (0 %)
<b>Adolescents 9 à &lt; 18 ans</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 41</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 83</b>
Douleur	78 % (3 %)	71 % (5 %)	65 % (2 %)	63 % (0 %)	80 % (2 %)
Érythème	16 % (1 %)	20 % (0 %)	23 % (0 %)	23 % (0 %)	28 % (1 %)
Induration	10 % (0 %)	7 % (2 %)	18 % (1 %)	3 % (0 %)	25 % (1 %)
Enflure	11 % (1 %)	17 % (2 %)	13 % (2 %)	18 % (0 %)	25 % (1 %)
Ecchymose	4 % (0 %)	10 % (0 %)	5 % (0 %)	0 % (0 %)	7 % (0 %)
<b>Réactions générales</b>					
	FOCLIVIA®	VATa	FOCLIVIA®	VATa	FOCLIVIA®
<b>Tout-petits 6 à &lt; 36 mois</b>	<b>N = 145</b>	<b>N = 56</b>	<b>N = 138</b>	<b>N = 56</b>	<b>N = 124</b>
Pleurs inhabituels	33 %	30 %	27 %	16 %	23 %
Irritabilité	39 %	21 %	29 %	20 %	27 %
Somnolence	23 %	20 %	21 %	14 %	20 %
Diarrhée	19 %	14 %	15 %	16 %	11 %
Modification de l'appétit	19 %	16 %	16 %	14 %	19 %
Vomissements	8 %	5 %	2 %	4 %	2 %
Transpiration inhabituelle	6 %	0 %	1 %	2 %	4 %
Tremblements	1 %	7 %	1 %	4 %	6 %
Fièvre ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	4 % (0 %)	5 % (0 %)	2 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (1 %)
<b>Enfants 3 à &lt; 9 ans</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 39</b>	<b>N = 85</b>
Céphalées	17 % (0 %)	23 % (0 %)	9 % (1 %)	23 % (0 %)	16 % (2 %)
Fatigue	15 % (0 %)	33 % (3 %)	16 % (0 %)	21 % (0 %)	25 % (2 %)

Myalgie	6 % (0 %)	13 % (3 %)	8 % (0 %)	21 % (3 %)	25 % (2 %)
Malaise	6 % (0 %)	10 % (3 %)	12 % (1 %)	15 % (0 %)	13 % (0 %)
Frissons	6 % (0 %)	10 % (3 %)	5 % (0 %)	15 % (0 %)	9 % (0 %)
Diarrhée	10 % (1 %)	5 % (0 %)	9 % (2 %)	5 % (0 %)	7 % (0 %)
Nausées	6 % (0 %)	5 % (3 %)	10 % (0 %)	8 % (5 %)	4 % (0 %)
Transpiration	5 % (0 %)	8 % (0 %)	3 % (1 %)	10 % (0 %)	4 % (0 %)
Fièvre $\geq 38$ °C	4 % (0 %)	5 % (0 %)	2 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (1 %)
Vomissements	2 % (1 %)	8 % (3 %)	4 % (0 %)	3 % (3 %)	1 % (0 %)
Arthralgie	2 % (0 %)	5 % (0 %)	1 % (0 %)	0 % (0 %)	4 % (0 %)
<b>Adolescents 9 à &lt; 18 ans</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 41</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 83</b>
Céphalées	40 % (1 %)	59 % (2 %)	22 % (0 %)	25 % (3 %)	35 % (6 %)
Myalgie	37 % (2 %)	37 % (0 %)	33 % (1 %)	18 % (0 %)	42 % (2 %)
Fatigue	32 % (0 %)	49 % (0 %)	11 % (1 %)	25 % (0 %)	20 % (2 %)
Malaise	22 % (0 %)	37 % (2 %)	14 % (0 %)	13 % (0 %)	14 % (2 %)
Nausées	14 % (0 %)	24 % (2 %)	9 % (1 %)	15 % (3 %)	8 % (0 %)
Transpiration	13 % (0 %)	15 % (0 %)	4 % (0 %)	5 % (0 %)	5 % (0 %)
Frissons	11 % (0 %)	34 % (0 %)	3 % (0 %)	5 % (0 %)	14 % (2 %)
Arthralgie	4 % (0 %)	10 % (0 %)	2 % (0 %)	5 % (0 %)	4 % (0 %)
Diarrhée	4 % (0 %)	10 % (0 %)	8 % (1 %)	3 % (0 %)	8 % (0 %)
Vomissements	1 % (0 %)	5 % (0 %)	1 % (0 %)	0 % (0 %)	0 % (0 %)
Fièvre $\geq 38$ °C	0 % (0 %)	2 % (0 %)	1 % (0 %)	0 % (0 %)	2 % (0 %)

VATa = Vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 (FLUAD®)

<sup>1</sup> Comprend tous les événements indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant la vaccination.

<sup>2</sup> Le pourcentage des réactions indésirables sévères est présenté entre parenthèses.

Définition des réactions sévères : érythème, induration, enflure et ecchymose (tous les cas =  $\geq 1$  mm, cas sévères =  $> 50$  mm); malaise, myalgie, arthralgie, céphalées, transpiration, nausées, vomissements, diarrhée, fatigue, fièvre (cas sévères =  $\geq 40$  °C).

\* Aucun agent de comparaison pour la 3e injection (rappel).

Au cours des 21 jours suivant la vaccination par FOCLIVIA®, les effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement signalés spontanément à une fréquence supérieure à 2 % dans tous les groupes et à n'importe quelle administration ont été les suivants : rhinite (3 %), toux (2 %), pleurs (2 %), diarrhée (2 %), irritabilité (2 %), rhinopharyngite (2 %), hémorragie au point d'injection (2 %), ecchymose (2 %) et infection des voies respiratoires supérieures (2 %). Aucun effet indésirable grave n'était considéré comme lié à la vaccination. Aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques.

#### 8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Il n'existe aucune donnée de pharmacovigilance sur l'administration du vaccin antipandémique FOCLIVIA®.

Un autre vaccin contre la pandémie de grippe, Focetria® (H1N1), contenant le même adjuvant (MF59®) et ayant été fabriqué avec la même plateforme que FOCLIVIA®, a été administré à l'extérieur du Canada pendant la pandémie de grippe de 2009. Les effets indésirables suivants ont été signalés.

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Lymphadénopathie.

#### **Affections du système immunitaire**

Réactions allergiques, anaphylaxie comprenant une dyspnée, un bronchospasme, un œdème laryngé, menant dans de rares cas au choc.

#### **Affections du système nerveux**

Céphalées, étourdissements, somnolence, troubles neurologiques, comme une névralgie, une paresthésie, des convulsions et une névrite.

#### **Affections cardiaques**

Palpitation, tachycardie.

#### **Affections gastro-intestinales**

Troubles gastro-intestinaux, comme des nausées, des vomissements, une douleur abdominale et la diarrhée.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Réactions cutanées généralisées, notamment prurit, urticaire et éruption cutanée non précisée; œdème de Quincke.

#### **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif et affections osseuses**

Faiblesse musculaire, douleur aux extrémités.

#### **Troubles généraux et anomalies au point d'administration**

Asthénie.

#### **Troubles respiratoires**

Toux.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance de vaccins trivalents saisonniers sans adjuvant par tous les groupes d'âge et un vaccin trivalent contre la grippe saisonnière en sous-unité contenant l'adjuvant MF59 approuvé pour les sujets âgés de 65 ans et plus :

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Thrombopénie (de façon générale réversible, numération plaquettaire inférieure à 5 000 mm<sup>3</sup>).

#### **Affections du système nerveux**

Trouble nerveux comme une encéphalomyélite et un syndrome de Guillain-Barré.

#### **Troubles vasculaires**

Vascularite pouvant être associée à une atteinte rénale transitoire

## **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Érythème polymorphe

## **Troubles généraux et anomalies au point d'administration**

Enflure importante du membre où l'injection a été effectuée et qui peut durer plus d'une semaine, réaction de type cellulite au site d'injection (certains cas d'enflures, de douleur et de rougeurs mesurant plus de 10 cm et qui durent plus d'une semaine).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Il n'existe aucune donnée sur l'administration concomitante de FOCLIVIA® et de vaccins autres que des vaccins antigrippaux saisonniers sans adjuvant. Si FOCLIVIA® est administré en concomitance avec un autre vaccin, chaque vaccin doit être administré dans des membres différents. Il est à noter que les réactions indésirables peuvent être intensifiées.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

#### **Emploi concomitant avec d'autres vaccins**

Les données obtenues auprès d'adultes ont montré que l'administration concomitante de FOCLIVIA® et d'un vaccin antigrippal saisonnier (inactivé à antigènes de surface sans adjuvant) n'a entraîné aucune interférence sous forme de réponses immunitaires altérées. L'administration concomitante n'a pas non plus été associée à une augmentation des fréquences de réactions locales ou générales comparativement à l'administration de FOCLIVIA® seul.

Par conséquent, les données indiquent que FOCLIVIA® peut être administré en même temps que des vaccins antigrippaux saisonniers sans adjuvant (chaque vaccin doit être administré dans des membres différents).

#### **Emploi concomitant avec des traitements immunosuppresseurs**

La réponse immunitaire peut être diminuée chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Une pandémie de grippe survient lorsque les humains sont généralement peu ou pas immunisés contre une nouvelle souche du virus influenza et que cette souche virale se transmet rapidement d'un humain à l'autre. Des variantes antigéniques des virus H5N1, par exemple, sont en circulation chez les espèces

aviaires dans le monde et, dans de rares cas, se transmettent aux humains. Cependant, ces virus H5N1 aviaires peuvent subir des mutations qui facilitent leur transmission chez les humains. Les anticorps dirigés contre un type ou sous type de virus influenza ne peuvent conférer que peu ou pas de protection contre un autre virus. De plus, les anticorps dirigés contre une variante antigénique du virus influenza ne protègent pas nécessairement contre les nouvelles variantes antigéniques du même type ou sous-type.

Aucune corrélation n'a été établie entre un titre spécifique d'anticorps inhibant l'hémagglutination (HI) après la vaccination et la protection contre la grippe H5N1; cependant, les titres d'anticorps HI sont utilisés pour mesurer l'activité du vaccin antigrippal. Dans certaines études de provocation menées chez l'humain avec d'autres souches du virus influenza, des titres d'anticorps de 1:40 ou plus ont été associés à une protection contre la grippe chez jusqu'à 50 % des sujets.

FOCLIVIA® contient l'adjuvant MF59C.1, qui est conçu pour induire une réponse immunitaire spécifique des antigènes plus importante que celle observée avec des vaccins antigrippaux sans adjuvant, tout en augmentant l'étendue et la durée de la réponse immunitaire.

## **10.2 Pharmacodynamie**

Voir 14.4 IMMUNOGÉNICITÉ.

## **10.3 Pharmacocinétique**

Sans objet.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver au réfrigérateur (de 2 à 8 °C). Ne pas congeler. Jeter le vaccin s'il a été congelé. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption.

Entre les utilisations, replacer la fiole multidose dans les conditions d'entreposage recommandées.

Tout produit inutilisé ou déchet doit être mis au rebut dans le respect des exigences locales.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Agiter doucement avant l'utilisation.

Une fois agité, le vaccin prend normalement l'aspect d'une suspension d'un blanc laiteux.

Avant d'administrer le vaccin, inspecter visuellement le contenu de la seringue préremplie ou de la fiole multidose pour déceler la présence de particules ou voir si son aspect varie. Dans un cas comme dans l'autre, ne pas administrer le vaccin.

## **PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES**

### **13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase) \*, inactivés, du virus influenza de la souche :

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 microgrammes HA \*\*

par dose de 0,5 mL

\* cultivés dans des œufs de poule embryonnés de troupeaux de poules en bonne santé

\*\* hémagglutinine

Nom propre : Vaccin antigrippal pandémique (antigène de surface, inactivé, cultivé dans des œufs de poule embryonnés)

Norme pharmaceutique : Ce vaccin respecte les recommandations de l'OMS pour la pandémie.

#### **Caractéristiques du produit :**

FOCLIVIA® est une suspension stérile d'un blanc laiteux.

La souche du virus influenza est cultivée dans des œufs de poule embryonnés et inactivée par traitement au formaldéhyde avant la purification des antigènes de surface et l'ajout de l'adjuvant MF59C.1.

Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension pour injection contenue dans une seringue préremplie ou une fiole multidose. La fiole multidose contient également du thimérosal comme agent de conservation.

L'adjuvant MF59C.1 est une émulsion de type huile dans l'eau composée principalement de squalène, qui est un métabolite intermédiaire dans la synthèse du cholestérol.

### **14 ESSAIS CLINIQUES**

#### **14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude**

Le tableau 4 ci-dessous présente un aperçu de 4 études importantes menées chez des sujets en bonne santé âgés de 6 mois et plus. Deux doses d'A/Vietnam/1194/2004 ont été administrées à intervalle de 3 semaines dans le cadre de ces études.

De plus, des informations tirées de 6 essais de soutien sont citées dans la section 14. Dans 3 de ces essais de soutien (V87P2, V87P3 et V87P12), les sujets ont reçu deux doses d'A/Vietnam/1194/2004. Dans les essais de soutien V87P11, V87\_25 et V85\_26, les sujets ont reçu deux doses d'A/turkey/Turkey/1/2005.

**Tableau 4 : Résumé des méthodologies et des données démographiques des études cliniques importantes menées auprès de sujets âgés de 6 mois et plus pour la prophylaxie de la grippe en situation de pandémie officiellement déclarée.**

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (tranche)**	Sexe**
V87P1	<b>Phase 2</b> Multicentrique, à répartition aléatoire (1:1), contrôlée, à l'insu de l'observateur	A/Vietnam/H5N1 : 7,5 mcg, 15 mcg  Deux injections i.m. de 0,5 mL, à 3 sem. d'intervalle, et une dose de rappel i.m. de 0,5 mL au jour 202	313 (18 à 60 ans) : 157, 156  173 (> 60 ans) : 87, 86  <u>Total</u> : 486 (en bonne santé)	18 à 60 ans : 42,8 ans (18 - 60)  > 60 ans : 70,5 ans (61 - 90)	18 à 60 ans : M = 45 % F = 55 %  > 60 ans : M = 58 % F = 42 %
V87P13	<b>Phase 3</b> Multicentrique, à répartition aléatoire (4:1), contrôlée, à l'insu de l'observateur	VAT + A/Vietnam/H5N1 : 7,5 mcg  Placebo + VATa  Deux injections i.m. de 0,5 mL à 3 sem. d'intervalle***	2692 <sup>2</sup> (18 à 60 ans) 219 (> 60 ans)  679 (18 à 60 ans) 56 (> 60 ans)  <u>Total</u> : 3646 <sup>2</sup> (en bonne santé)	18 à 60 ans : 40,7 ans (18 - 60)  > 60 ans : 61,9 ans (61 - 68)	18 à 60 ans : M = 44 % F = 56 %  > 60 ans : M = 50 % F = 50 %
V87_17	<b>Phase 2</b> Multicentrique, contrôlée, à répartition aléatoire (1:1), à double insu	A/Vietnam/H5N1 : 3,75 mcg, 7,5 mcg  Deux injections i.m. de 0,5 mL à 3 sem. d'intervalle	385 (18 à 60 ans) 191, 194  337 (> 60 ans) 166, 171  <u>Total</u> : 722 (en bonne santé)	3,75 µg : 35,1 ans (18 - 60)  68,2 ans (61 - 82)  7,5 µg : 36,9 ans (18 - 60)  68,7 ans (61 - 89)	18 à 60 ans : 3,75 µg : M = 52 % F = 48 % 7,5 µg : M = 57 % F = 43 %  > 60 ans : 3,75 µg : M = 47 % F = 53 % 7,5 µg : M = 50 % F = 50 %

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (tranche)**	Sexe**
V87P6	<b>Phase 2</b> Monocentrique, à répartition aléatoire (3:1), contrôlée, à l'insu de l'observateur	A/Vietnam/H5N1 : 7,5 mcg  VAT: 7,5 mcg  Deux injections i.m. de 0,5 mL, à 3 sem. d'intervalle et un rappel i.m. de 0,5 mL au jour 382	335 (6 mois à 18 ans) 137 (6 mois à 18 ans)  <u>Total</u> : 472 (en bonne santé)	6 mois à 36 mois : 19,1 ans (6 - 34)  3 ans à < 9 ans : 5,5 ans (3 - 8)  9 ans à < 18 ans : 13,0 ans (9 - 17)	6 mois à 36 mois : M = 46 % F = 54 %  3 ans à < 9 ans : M = 54 % F = 46 %  9 ans à < 18 ans : M = 39 % F = 61 %

Abréviations : F = féminin; i.m. = intramusculaire; M = masculin, VAT = Vaccin antigrippal trivalent; VATa = Vaccin antigrippal trivalent avec adjuvant

1. Nombre de sujets recrutés

2. Les données d'innocuité portaient sur 3646 des 3647 sujets recrutés

\* Données de FOCLIVIA®

\*\* Les sujets des groupes sensibilisés avaient antérieurement reçu au moins deux doses d'un vaccin H5N3.

\*\*\* Au jour 1, les sujets ont reçu une seule injection intramusculaire de 0,5 mL du vaccin antigrippal trivalent ou un placebo; par la suite, ils ont reçu deux injections intramusculaires de 0,5 mL administrées à 3 semaines d'intervalle (jour 22 et jour 43) de FOCLIVIA® ou d'un vaccin antigrippal trivalent avec adjuvant.

#### 14.4 Immunogénicité

Les réponses immunitaires humorales homologues (contre la souche H5N1 du vaccin) après deux doses de vaccin administrées à 21 jours d'intervalle sont décrites. La persistance des réponses immunitaires à 6 ou à 12 mois après la vaccination et les réponses à une dose de rappel à ce moment sont également présentées. Les réponses immunitaires humorales à réactivité croisée hétérologue (contre les souches H5N1 non contenues dans le vaccin) sont résumées après la primovaccination et le vaccin de rappel. De plus, les données appuyant la mémoire immunitaire à long terme et les évaluations de calendriers de vaccination différents et des sujets atteints de maladies sous-jacentes ou de maladies immunodépressives sont décrites.

La réponse immunogène est présentée sous la forme de taux de séroprotection, de taux de séroconversion et de rapport des moyennes géométriques.

Le taux de séroprotection est défini comme la proportion de sujets présentant un titre d'anticorps  $\geq$  1:40 au dosage des anticorps inhibant l'hémagglutination (HI) et une surface  $\geq$  25 mm<sup>2</sup> à l'hémolyse radiale simple (SRH).

Le taux de séroconversion était défini comme la proportion de sujets présentant l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes :

- un titre d'anticorps HI pré-vaccination négatif <1:10 et un titre d'anticorps HI post-vaccination protecteur  $\geq$  1:40, ou un titre d'anticorps HI pré-vaccination positif ( $\geq$  1:10) et une hausse d'au moins 4 fois du titre d'anticorps HI post-vaccination;
- une surface à la SRH pré-vaccination négative  $\leq$  4 mm<sup>2</sup> et une surface à la SRH post vaccination protectrice  $\geq$  25 mm<sup>2</sup>; ou une surface à la SRH pré-vaccination positive et une augmentation post-vaccination d'au moins 50 % de la surface à la SRH.

Le rapport des moyennes géométriques est défini comme le titre moyen géométrique post vaccination divisé par le titre moyen géométrique pré-vaccination.

Les critères CHMP (Committee for Proprietary Medicinal Products; CHMP/BWP/214/96) qui s'appliquent à ces paramètres sont définis comme suit :

- taux de séroprotection : > 70 % pour les sujets âgés de 18 à 60 ans, et > 60 % pour les sujets de plus de 60 ans;
- taux de séroconversion : > 40 % pour les sujets âgés de 18 à 60 ans, et > 30 % pour les sujets de plus de 60 ans;
- rapport des moyennes géométriques : > 2,5 pour les sujets âgés de 18 à 60 ans, et > 2,0 pour les sujets de plus de 60 ans.

De plus, les anticorps neutralisants ont été mesurés au moyen du test de microneutralisation (MN). Une hausse des titres d'anticorps neutralisants représentant 4 fois les valeurs initiales a été utilisée comme l'indication d'une réponse immunogène.

Bien que les critères CHMP ne soient pas spécifiquement définis pour les enfants, les mêmes critères que pour les adultes de 18 à 60 ans ont été utilisés

#### Immunogénicité de FOCLIVIA® chez les adultes de 18 à 60 ans

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le rapport des moyennes géométriques pour les anticorps anti-HA dirigés contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ont été mesurés au moyen du test SRH et HI dans les études V87P1, V87P13 et V87\_17, qui ont été menées auprès d'adultes. Le taux de séroprotection variait de 71 % (IC à 95 % : 63 à 78) à 91 % (IC à 95 % : 87 à 95) pour la SRH et de 61 % (IC à 95 % : 53-67) à 73 % (IC à 95 % : 65-80) pour la HI (tableau 5). Les réponses immunitaires selon le statut initial ont également été rapportées pour l'étude V87P13 (tableau 6).

**Tableau 5 : Réponses immunitaires 21 jours après la deuxième dose de FOCLIVIA® chez des adultes âgés de 18 à 60 ans (études V87P1, V87P13 et V87\_17)**

Test	Réponse immunitaire	Étude V87P1	Étude V87P13	Étude V87_17
SRH		<b>N = 149</b>	<b>N = 197</b>	<b>N = 153</b>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	85 % (79 à 91)	91 % (87 à 95)	71 % (63 à 78)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	85 % (78 à 90)	78 % (72 à 84)	76 % (68 à 82)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	7,74 (6,6 à 9,07)	4,03 (3,54 à 4,59)	5,66 (4,76 à 6,72)
HI		<b>N = 151</b>	<b>N = 195</b>	<b>N = 151</b>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	73 % (65 à 80)	61 % (53 à 67)	64 % (55 à 71)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	73 % (65 à 80)	56 % (49 à 63)	63 % (55 à 71)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	16 (12 à 21)	7,1 (5,52 à 9,14)	10 (7,15 à 15)

Abréviations : SRH : hémolyse radiale simple; IC : intervalle de confiance; HI : inhibition de l'hémagglutination

**Tableau 6 : Réponses immunitaires 21 jours après la deuxième dose de FOCLIVIA® chez des adultes âgés de 18 à 60 ans (étude V87P13)**

Test	Réponse immunitaire	Étude V87P13	Étude V87P13
SRH		<b>N = 69</b>	<b>N = 128</b>
	Statut sérologique initial	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	87 % (77 à 94)	94 % (88 à 97)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	87 % (77 à 94)	73 % (65 à 81)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	8,87 (7,09 à 11)	2,71 (2,38 à 3,08)
HI		<b>N = 177</b>	<b>N = 18</b>
	Statut sérologique initial	Titre HI < 1:10	Titre HI ≥ 1:10
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	58 % (50 à 65)	89 % (65 à 99)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	58 % (50 à 65)	44 % (22 à 69)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	7,95 (6,1 à 10)	3,01 (1,44 à 6,26)

Abréviations : SRH : hémolyse radiale simple; IC : intervalle de confiance; HI : inhibition de l'hémagglutination

Les résultats de microneutralisation obtenus dans le cadre de ces études menées chez des adultes correspondent aux résultats obtenus avec le test SRH. Au total, 83 % (IC à 95 % : 77 à 89; étude V87P1), 65 % (IC à 95 % : 58 à 72; étude V87P13) et 65 % (IC à 95 % : 57 à 73; étude V87\_17) des sujets adultes âgés de 18 à 60 ans ont présenté une hausse du titre de MN au moins 4 fois supérieure aux valeurs initiales.

Dans l'étude V87P11 menée sur 343 participants (194 adultes et 149 personnes âgées), les réponses immunitaires contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 homologue, telles qu'évaluées par les tests SRH, HI et MN, correspondaient aux résultats obtenus dans les études clés. Selon le test SRH, 91 % (IC à 95 % : 85 à 94) des sujets adultes ont atteint une séroprotection, 85 % (IC à 95 % : 79 à 90) ont atteint une séroconversion et le rapport des moyennes géométriques était de 6 (IC à 95 % : 5,2 à 6,9). Selon le test HI, 70 % (IC à 95 % : 63-77) des sujets adultes ont atteint une séroprotection, 69 % (IC à 95 % : 62-76) ont atteint une séroconversion et le rapport des moyennes géométriques était de 19 (IC à 95 % : 14-26). Au total, 93 % (IC à 95 % : 89 à 96) des sujets adultes ont présenté une hausse du titre de MN au moins 4 fois supérieure aux valeurs initiales. La persistance des anticorps après la primovaccination dans cette population a été évaluée par le dosage des anticorps HI, le test SRH et le test MN. Comparativement aux titres d'anticorps obtenus au jour 43 après la fin de la primovaccination, les titres d'anticorps au jour 202 ont été réduits du cinquième à la moitié de leur niveau précédent

#### **Immunogénicité de FOCLIVIA® chez les personnes âgées de plus de 60 ans**

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le rapport des moyennes géométriques pour les anticorps anti-HA dirigés contre FOCLIVIA® (A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)) chez les sujets de plus de 60 ans (un nombre limité de sujets étaient âgés de plus de 70 ans) mesurés par le test SRH et HI ont été évalués au cours des études cliniques V87P1, V87P13 et V87\_17. Les résultats sont présentés au tableau 7. Le tableau 8 présente les réponses immunitaires selon le statut initial pour l'étude V87P13.

**Tableau 7 : Réponses immunitaires 21 jours après la deuxième dose de FOCLIVIA® chez les sujets âgés de plus de 60 ans (études V87P1, V87P13 et V87\_17)**

Test	Réponse immunitaire	Étude V87P1	Étude V87P13	Étude V87_17
SRH		<b>N = 84</b>	<b>N = 209</b>	<b>N = 121</b>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	80 % (70 à 88)	82 % (76 à 87)	69 % (60 à 77)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	70 % (59 à 80)	63 % (56 à 69)	67 % (58 à 75)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	4,96 (3,87 à 6,37)	2,9 (2,53 à 3,31)	3,47 (2,71 à 4,43)
HI		<b>N = 81</b>	<b>N = 203</b>	<b>N = 121</b>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	75 % (64 à 84)	57 % (50 à 64)	64 % (55 à 73)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	67 % (55 à 77)	50 % (43 à 57)	62 % (52 à 71)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	9,52 (6,55 à 14)	5,15 (4,15 à 6,4)	7,69 (4,99 à 12)

Abréviations : SRH : hémolyse radiale simple; IC : intervalle de confiance; HI : inhibition de l'hémagglutination

**Tableau 8 : Réponses immunitaires 21 jours après la vaccination par FOCLIVIA® chez les sujets âgés de plus de 60 ans selon le statut initial (étude V87P13)**

Test	Réponse immunitaire	Étude V87P13	Étude V87P13
SRH		<b>N = 66</b>	<b>N = 143</b>
	Statut sérologique initial	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	82 % (70 à 90)	82 % (75 à 88)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	82 % (70 à 90)	54 % (45 à 62)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	8,58 (6,57 à 11)	1,91 (1,72 à 2,12)
HI		<b>N=166</b>	<b>N=37</b>
	Statut sérologique initial	HI titer <1:10	HI titer ≥1:10
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	49 % (41 à 57)	92 % (78 à 98)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	49 % (41 à 57)	54 % (37 à 71)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	5,5 (4,29 à 7,05)	4,2 (2,59 à 6,81)

Abréviations : SRH : hémolyse radiale simple; IC : intervalle de confiance; HI : inhibition de l'hémagglutination

Les résultats de microneutralisation obtenus dans le cadre de ces études correspondent aux résultats obtenus avec le test SRH. Au total, 58 % (IC à 95 % : 47 à 69; étude V87P1), 55 % (IC à 95 % : 48 à 62; étude V87P13) et 58 % (IC à 95 % : 49 à 67; étude V87\_17) des sujets âgés de plus de 60 ans ont présenté une hausse du titre de MN au moins 4 fois supérieure aux valeurs initiales. Les résultats de MN, comme les résultats des tests SRH, ont révélé une forte réponse immunitaire après la fin de la primovaccination chez les sujets âgés.

Dans l'étude V87P11 menée sur 343 participants (194 adultes et 149 personnes âgées), les réponses immunitaires contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 homologue ont également été évaluées au moyen du test SRH et HI, et concordaient avec les résultats obtenus dans les études clés. Les résultats de MN contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 homologue indiquent que 68 % (IC à 95 % : 59 à 75) des sujets ont atteint des titres de MN ≥ 1:40 et que 81 % (IC à 95 % : 74 à 87) des sujets ont présenté une hausse du titre de MN au moins 4 fois supérieure aux valeurs initiales. La réponse immunitaire à la vaccination évaluée par titrage de MN est comparable aux résultats des tests SRH.

Selon les données tirées des études V87P1, V87P11 et V87P13, la persistance des anticorps après la primovaccination chez les sujets âgés, évaluée par le titrage des anticorps HI, le test SRH et le test de MN, avait diminué de 20 à 50 % de leur niveau post vaccination au jour 202 comparativement au jour 43

après la fin de la primovaccination. Jusqu'à 50 % (N = 33) des sujets âgés (> 60 ans) immunisés avec la souche aH5N1 A/Vietnam/1194/2004 homologue ou la souche aH5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 homologue présentaient un titre d'anticorps  $\geq$  1:40 à six mois.

### Vaccin de rappel

Une troisième dose (rappel) de FOCLIVIA® a été administrée 6 mois après la primovaccination au cours des études V87P1 et V87P2. Les taux de séroprotection, les taux de séroconversion et les rapports des moyennes géométriques, mesurés par des tests SRH, sont présentés au tableau 9.

**Tableau 9 : Réponse immunitaire à la dose de rappel 21 jours après la troisième dose chez les adultes âgés de 18 à 60 ans et chez les personnes âgées de plus de 60 ans (études V87P1, V87P2)**

Test	Réponse immunitaire	Étude V87P1 Adultes	Étude V87P2 Adultes	Étude V87P1 Personnes âgées
SRH		<b>N = 71</b>	<b>N = 13</b>	<b>N = 38</b>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	89 % (79 à 95)	85 % (55 à 98)	84 % (69 à 94)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	83 % (72 à 91)	69 % (39 à 91)	63 % (46 à 78)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	5,96 (4,72 à 7,53)	2,49 (1,56 à 3,98)	5,15 (3,46 à 7,66)
HI		<b>N = 71</b>	<b>N = 13</b>	<b>N = 37</b>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	83 % (72 à 91)	85 % (55 à 98)	92 % (78 à 98)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	73 % (61 à 83)	77 % (46 à 95)	51 % (34 à 68)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	11 (7,59 à 16)	10 (3,74 à 28)	5,02 (2,8 à 8,98)

Abréviations : SRH : hémolyse radiale simple; IC : intervalle de confiance; HI : inhibition de l'hémagglutination

### Réactivité croisée

Des analyses d'immunogénicité contre des souches hétérologues ont été menées au cours des études V87P1, V87P13, V87\_17 et des études V87P12 et V87P3.

Un aperçu des réponses immunitaires contre les souches hétérologues clade 2 (A/Indonesia/5/2005 et A/turkey/Turkey/1/2005) dans le test SRH et HI après 2 injections de H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (clade 1) est présenté aux tableaux 10 et 11. Une réponse immunitaire hétérologue contre les souches A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2) et A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) était détectable dans toutes les études, indiquant une réactivité croisée du vaccin du clade 1 contre les souches appartenant au clade 2.

Des réponses immunitaires hétérologues contre les souches A/Indonesia/5/2005 (Clade 2.1) et A/Vietnam/1194/2004 (Clade 1) ont aussi été détectées dans l'étude V87P11 après le second vaccin, ce qui indique une réactivité croisée du vaccin clade 2.2 sur les souches clade 2.1 et clade 1 (tableau 12).

**Tableau 10 : Immunogénicité contre les souches hétérologues 21 jours après la deuxième dose de FOCLIVIA® aH5N1 (A/Vietnam/1194/2004) chez les adultes (18 à 60 ans) (études V87P1 et V87P13)**

Test	Réponse immunitaire	Étude V87P1		Étude V87P13
		A/turkey/Turkey/ 1/2005	A/Indonesia/ 5/2005	A/turkey/Turkey/ 1/2005
SRH		<b>N = 70</b>	-	<b>N = 197</b>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	70 % (58 à 80)	-	59% (52 à 66)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	NA*	-	49% (42 à 56)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	NA*	-	2.37 (2.1 à 2.67)
HI		<b>N = 69</b>	<b>N = 70</b>	<b>N = 197</b>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	36 % (25 à 49)	21 % (13 à 33)	23 % (18 à 30)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	NA*	NA*	19 % (14 à 25)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	NA*	NA*	1.92 (1,64 à 2,25)

\* Valeur non évaluée au départ

Abréviations : HI : inhibition de l'hémagglutination; IC : intervalle de confiance; SRH : hémolyse radiale simple

**Tableau 11 : Immunogénicité contre les souches hétérologues 21 jours après la deuxième dose de FOCLIVIA® aH5N1 (A/Vietnam/1194/2004) chez les adultes (18 à 60 ans) (études V87P12 et V87P3)**

Test	Réponse immunitaire	Étude V87P12	Étude V87P3	
		A/turkey/Turkey/ 1/2005	A/turkey/Turkey/ 1/2005	A/Indonesia/ 5/2005
SRH		<b>N = 60</b>	<b>N = 29</b>	-
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	65% (52 à 77)	90% (73 à 98)	-
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	65% (52 à 77)	86% (68 à 96)	-
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	4.51 (3.63 à 5.61)	7.67 (6.09 à 9.67)	-
HI		<b>N = 60</b>	<b>N = 29</b>	<b>N = 29</b>
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	28% (17 à 41)	24% (10 à 44)	21% (8 à 40)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	28% (17 à 41)	21% (8 à 40)	10% (2 à 27)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	2,3 (1,67 à 3,16)	1,98 (1,22 à 3,21)	1,3 (0,85 à 1,98)

Abréviations : HI : inhibition de l'hémagglutination; IC : intervalle de confiance; SRH : hémolyse radiale simple

**Tableau 12 : Immunogénicité contre la souche hétérologue 21 jours après la deuxième dose de aH5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) chez les adultes (18 à 60 ans) et les personnes âgées (> 60 ans) (étude V87P11)**

Test	Réponse immunitaire	Étude V87P11 Adultes		Étude V87P11 Personnes âgées	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH		N = 182		N = 132	
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	83 % (77 à 88)	62 % (54 à 69)	61 % (52 à 69)	45 % (37 à 54)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	79 % (72 à 85)	60 % (53 à 68)	64 % (56 à 73)	44 % (35 à 53)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	6.24 (5.44 à 7.16)	4.45 (3.85 à 5.14)	3.87 (3.31 à 4.53)	3.03 (2.56 à 3.58)
HI		N = 194		N = 148	
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)	50 % (43 à 57)	47 % (40 à 55)	34 % (26 à 42)	39 % (31 à 48)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	49 % (42 à 56)	44 % (37 à 51)	32 % (25 à 41)	34 % (26 à 42)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %)	4.71 (3.74 à 5.93)	4.25 (3.36 à 5.37)	2.69 (2.18 à 3.32)	2.8 (2.2 à 3.55)

Abréviations : HI : inhibition de l'hémagglutination; IC : intervalle de confiance; SRH : hémolyse radiale simple

Les informations suivantes sont fournies comme données supplémentaires pour les situations potentielles de pandémie de grippe :

Mémoire immunitaire à long terme :

Dans l'étude V87P3, des sujets adultes (N = 12) âgés de 18 à 65 ans ayant été sensibilisés 6 à 8 ans auparavant avec 2 doses du vaccin A/Duck/Singapore/1997 H5N3 contenant l'adjuvant MF59 ont reçu 2 doses de rappel du vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004. Après la première dose, qui imitait une sensibilisation pré-pandémique plus une dose de rappel hétérologue unique, les résultats du test SRH ont révélé des taux de séroprotection et de séroconversion de 100 % (IC à 95 % : 74 à 100) et une augmentation de 18 fois de la surface SRH (rapport des moyennes géométriques).

Autres calendriers de vaccination :

Dans l'étude V87P12, qui visait à évaluer 4 calendriers de vaccination différents du vaccin aH5N1 sur 240 sujets en santé (18 à 60 ans), les sujets ont atteint des titres élevés d'anticorps 3 semaines après la deuxième dose, lesquels ont été mesurés par le test SRH. Le taux de séroprotection selon le test SRH variait de 86 % à 98 %, la séroconversion variait de 64 % à 90 % et le rapport des moyennes géométriques variait de 2,92 à 4,57. L'ampleur de la réponse immunitaire a été moins importante dans le groupe qui a reçu les deux doses à seulement 1 semaine d'intervalle que dans les groupes qui ont reçu les deux doses à des intervalles plus longs.

Sujets atteints de maladies sous-jacentes ou de maladies immunodépressives :

L'immunogénicité du vaccin aH5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) a été évaluée chez des adultes (18 à 60 ans) et des personnes âgées (> 60 ans) atteints de maladies sous-jacentes (étude V87\_25) ou de maladies immunodépressives (étude V87\_26), comparativement aux adultes (18 à 60 ans) et aux personnes âgées (> 60 ans) en bonne santé.

Dans ces études, le vaccin aH5N1 a démontré un effet immunogène chez des sujets atteints de maladies sous-jacentes ou immunodépressives en induisant une hausse des titres d'anticorps (HI, SRH et MN) après une ou deux doses. Dans les deux études, la réponse immunitaire a été plus faible chez les sujets atteints de maladies sous-jacentes ou immunodépressives que chez les sujets en bonne santé. Même si une hausse de la réponse immunitaire a été observée au jour 22 après l'administration d'une seule

dose, les données appuient l'administration de deux doses.

### Immunogénicité de FOCLIVIA® chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans

Au cours de l'étude V87P6 menée chez des enfants, deux doses de FOCLIVIA® ont été administrées à trois semaines d'intervalle et une troisième dose a été administrée 12 mois après la première dose. Trois semaines après la deuxième dose (jour 43), les sujets de tous les groupes d'âge (c.-à-d. tout-petits : 6 à < 36 mois; enfants : 3 à < 9 ans; et adolescents : 9 à < 18 ans) ont atteint des titres élevés d'anticorps dirigés contre FOCLIVIA® selon les évaluations du test SRH et le titrage des anticorps HI. Les résultats d'immunogénicité sont présentés au tableau 13.

**Tableau 13 : Immunogénicité 21 jours après la deuxième dose de FOCLIVIA® chez les enfants âgés de 6 mois à < 18 ans (étude V87P6)**

Test	Réponse immunitaire	Tout-petits (6 à < 36 mois)	Enfants (3 à < 9 ans)	Adolescents (9 à < 18 ans)
		<b>N = 133</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 90</b>
SRH	Taux de séroprotection (IC à 95 %) Jour 43	100 % (97 à 100)	100 % (96 à 100)	100 % (96 à 100)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %) Jour 43	98 % (95 à 100)	100 % (96 à 100)	99 % (94 à 100)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %) Jour 43 au jour 1	16 (14 à 18)	15 (13 à 17)	14 (12 à 16)
		<b>N = 131</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 89</b>
HI	Taux de séroprotection (IC à 95 %) Jour 43	97 % (92 à 99)	97 % (91 à 99)	89 % (80 à 94)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %) Jour 43	97 % (92 à 99)	97 % (91 à 99)	89 % (80 à 94)
	Rapport des moyennes géométriques (IC à 95 %) Jour 43 au jour 1	129 (109 à 151)	117 (97 à 142)	67 (51 à 88)

Abréviations : IC : intervalle de confiance; SRH : hémolyse radiale simple; HI : inhibition de l'hémagglutination

Presque tous les enfants ont atteint des titres de MN  $\geq$  1:40 (99 % des sujets dans chaque groupe d'âge). Une hausse du titre de MN au moins 4 fois supérieure aux valeurs initiales a été observée chez 99 % (IC à 95 % : 96 à 100) des tout-petits, 98 % (IC à 95 % : 92 à 100) des enfants et 97 % (IC à 95 % : 91 à 99) des adolescents.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Des données non cliniques obtenues avec FOCLIVIA® et avec le vaccin antigrippal saisonnier contenant l'adjuvant MF59C.1 ne révèlent aucun risque particulier pour les humains sur la

base d'études conventionnelles de toxicité des doses répétées, de tolérance locale, de fertilité chez les femmes et de toxicité sur la reproduction et le développement (jusqu'à la fin de la période de lactation).

**Cancérogénicité et Génotoxicité :** Aucune évaluation du pouvoir carcinogène et génotoxique n'a été menée parce que ce type d'étude ne s'applique pas aux vaccins.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Au cours d'une étude de toxicité pour la reproduction et le développement, l'effet de FOCLIVIA® sur le développement embryo-fœtal et post-natal a été évalué chez des lapines gestantes. Les animaux ont reçu trois doses de vaccin par voie intramusculaire avant l'accouplement et deux doses additionnelles pendant la gestation. Même si la réponse la plus élevée des anticorps n'a pas persévéré pendant toute la grossesse, il y a eu une exposition adéquate des lapines au vaccin. Sur la base du poids, chaque dose de 0,5 mL administrée aux lapines (4 kg) représentait environ 25 fois la dose chez les humains adultes (50 kg). Aucun effet nocif sur l'accouplement, la fertilité de la femelle, la gestation, le développement embryo-fœtal ou le développement post-natal n'a été observé. Aucune malformation fœtale ni aucun autre signe de tératogénèse n'ont été observés.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de FLUAD Pédiatrique®/FLUAD®, suspension, 15 µg/0,5 mL A(H1N1), 15 µg/0,5 mL A(H3N2), 15 µg/0,5 mL souche B, no de contrôle 228033, Seqirus UK Limited. 17 juin 2019.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### FOCLIVIA®

#### Vaccin contre la grippe pandémique, suspension pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **FOCLIVIA®**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FOCLIVIA®**.

#### Pour quoi **FOCLIVIA®** est-il utilisé?

**FOCLIVIA®** est un vaccin destiné à être administré aux personnes de 6 mois et plus pour prévenir la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée.

La grippe pandémique est un type de grippe qui survient rarement, mais qui se répand rapidement dans le monde. Elle est causée par un nouveau virus de la grippe contre lequel les gens ne sont pas encore immunisés. Les signes de la grippe pandémique ressemblent à ceux de la grippe ordinaire, mais peuvent être plus graves.

#### Comment **FOCLIVIA®** agit-il?

Comme tout autre vaccin antigrippal, **FOCLIVIA®** déclenche la production par l'organisme d'anticorps dirigés contre le virus. Cependant, **FOCLIVIA®** contient un autre ingrédient, « un adjuvant », qui contribue à augmenter la production d'anticorps par l'organisme. Ainsi, lorsque votre organisme est exposé au virus de la grippe, il peut mieux se défendre.

Le vaccin est administré par injection dans le bras à l'aide d'une aiguille et demande deux doses administrées à trois semaines d'intervalle. La protection pourrait ne pas être optimale avant d'avoir reçu la deuxième dose du vaccin.

Le vaccin ne peut pas donner la grippe, car il ne contient que des portions de virus, et non le virus vivant complet.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins, **FOCLIVIA®** peut ne pas protéger complètement toutes les personnes qui sont vaccinées.

#### Quels sont les ingrédients dans **FOCLIVIA®**?

Ingrédients médicinaux :

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin contient 7,5 mcg d'hémagglutinine (HA) de la souche de virus de la grippe suivante:

- A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Ingrédients non médicinaux :

- bromure d'hexadécyltriméthylammonium\*,
- formaldéhyde\*,
- hydrocortisone\*,
- sulfate de kanamycine\*,

- sulfate de néomycine\*,
- protéine d'œuf incluant l'ovalbumine\*,
- chlorure de calcium dihydraté,
- chlorure de magnésium hexahydraté,
- chlorure de potassium,
- chlorure de sodium,
- phosphate acide monopotassique,
- phosphate disodique dihydraté,
- thimérosal\*\*,
- eau pour injection

\* Résidus

\*\* Le thimérosal n'est présent que dans les fioles multidoses.

Adjuvant (MF59C.1) : squalène, polysorbate 80, trioléate de sorbitan, citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté.

Le capuchon et le piston de la seringue préremplie et le bouchon de la fiole multidose ne sont pas fabriqués de latex d'élastomère-caoutchouc naturel. L'emploi de FOCLIVIA® est considéré comme étant sans danger pour les personnes allergiques au latex.

**FOCLIVIA® est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

FOCLIVIA® est disponible sous forme de suspension pour injection intramusculaire en seringue unidose préremplie de 0,5 mL ou en fiole multidose de 5 mL.

**Ne prenez pas FOCLIVIA® :**

**Si vous ou votre enfant :**

- avez présenté une réaction allergique grave (c. -à-d. mettant votre vie en danger) à l'un des ingrédients de FOCLIVIA®.
- sont allergiques à:

sulfate de kanamycine (antibiotique), sulfate de néomycine (antibiotique), formaldéhyde, bromure d'hexadécyltriméthylammonium, hydrocortisone ou polysorbate 80.

Les signes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée avec démangeaisons, un essoufflement et un gonflement du visage ou de la langue.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir FOCLIVIA®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tout problème de santé, notamment :**

- **Si vous avez ou avez eu une réaction à la vaccination avec une ou plusieurs des symptômes suivants :**
  - réaction allergique sévère
  - difficulté à respirer
  - enflure dans la gorge
  - évanouissement ou perte de connaissance
  - crise d'épilepsie ou convulsions

- température élevée (plus de 38,5 °C de température);
- **Si vous avez une infection ou que votre température est plus élevée que 38,5 °C.** Votre médecin pourrait choisir de reporter la vaccination jusqu'à ce que la maladie soit passée. Une maladie mineure comme un rhume ne constitue généralement pas une raison pour reporter la vaccination.
- **Si le traitement par certains médicaments a affaibli votre système immunitaire**
- **Si vous avez ou avez eu le syndrome de Guillain-Barré (SGB),** une maladie qui touche le système nerveux et provoque une paralysie.
- **Si vous êtes allergique à d'autres médicaments ou à d'autres substances.**
- **Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.** Votre professionnel de la santé pourra discuter avec vous des risques et des bienfaits potentiels associés à l'administration de FOCLIVIA® pendant que vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FOCLIVIA® :**

- Les médicaments immunosuppresseurs ou corticostéroïdes peuvent affaiblir votre réponse immunitaire à ce vaccin.
- Si la co-administration avec un autre vaccin est indiquée, la vaccination doit être pratiquée sur des membres distincts.

#### **Comment FOCLIVIA® est-il administré?**

L'administration de FOCLIVIA® se fait par injection dans un muscle, en général dans le haut du bras.

#### **Dose habituelle :**

Personnes de 6 mois et plus : deux doses de 0,5 mL administrées à un intervalle d'au moins 21 jours. Il est très important que vous receviez la deuxième injection sinon, le vaccin pourrait ne pas bien fonctionner.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous avez pris trop de FOCLIVIA® ou l'avez reçu par erreur, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FOCLIVIA®?**

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

Voici une liste d'effets secondaires fréquents ou très fréquents de FOCLIVIA®. La plupart d'entre eux sont légers et disparaissent dans les 1-2 jours sans traitement. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires dérangeants, informez-en votre médecin :

- Douleur, rougeur, durcissement de la peau, enflure ou ecchymose au point d'injection
- Maux de tête

- Douleur musculaire ou articulaire
- Fatigue
- Sensation de malaise
- Tremblements
- Transpiration
- Nausées
- Fièvre

Les effets secondaires additionnels suivants ont été signalés fréquemment ou très fréquemment chez les enfants âgés de 6 mois à 3 ans :

- Pleurs inhabituels
- Irritabilité
- Somnolence
- Diarrhée
- Modification de l'appétit
- Vomissements
- Transpiration inhabituelle

Les effets secondaires additionnels suivants ont été signalés pour un autre vaccin antigrippal contenant le même adjuvant MF59® pendant la pandémie de grippe A (H1N1) en 2009.

- Enflure des ganglions du cou, de l'aisselle ou de l'aîne (lymphadénopathie)
- Réactions allergiques (pouvant survenir immédiatement) :
  - entraînant une urgence médicale en raison de l'incapacité du système circulatoire de maintenir un débit sanguin adéquat vers les différents organes (choc) dans de rares cas
  - pouvant comprendre des symptômes d'enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Douleur suivant le trajet d'un nerf (névralgie), anomalies de la perception du toucher, de la douleur, picotements (paresthésie), convulsions
- Réactions cutanées pouvant s'étendre sur tout le corps comprenant des démangeaisons de la peau (prurit), une éruption cutanée et de l'urticaire
- Faiblesse musculaire et douleur aux extrémités
- Toux

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Anaphylaxie</b> Difficultés à respirer, étourdissements, pouls rapide et faible, éruption cutanée		✓	
<b>Réaction allergique</b>		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire sur la peau, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de toute autre partie du corps			

Lorsque vous prenez FOCLIVIA®, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessus ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Si vous ressentez une réaction allergique grave, appelez le numéro d'urgence local ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche.

#### Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

**Pour le grand public :** Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Seqirus ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

**Pour les professionnels de la santé :** Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon 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 unité de santé locale.

#### Entreposage :

Garder au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Éviter le gel. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption. Replacer la fiole multidose dans les conditions d'entreposage recommandées entre les utilisations.

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

#### Pour en savoir davantage au sujet de FOCLIVIA®:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.seqirus.ca](http://www.seqirus.ca) ou en téléphonant au 1-855-358-8966.

Ce dépliant a été rédigé par Seqirus UK Limited, 29 Market Street, Level 3, Maidenhead, Berkshire, SL6 8AA, R.-U.

Dernière révision : 28 mars 2023