

INTANZA^{MC}

Vaccin grippal (virion fragmenté, inactivé)

Suspension injectable

Agent immunisant actif pour la prévention de la grippe

Code ATC: J07B B02

Fabriqué par:
Sanofi Pasteur SA
Lyon, France

Date d'approbation:
mai 2010

Distribué par:
Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canada

Contrôle: 138362

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	5
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	5
DESCRIPTION.....	5
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	6
Pédiatrie	6
Gériatrie	6
CONTRE-INDICATIONS.....	6
Hypersensibilité.....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
Généralités	7
Immunitaire	7
Neurologique.....	7
Populations particulières	8
EFFETS INDÉSIRABLES	8
Aperçu des effets indésirables du médicament	8
Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques	8
Données de pharmacovigilance.....	10
Autres effets indésirables	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
Administration concomitante d'autres vaccins	11
Interactions entre le vaccin et les médicaments	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
Posologie recommandée.....	12
Administration.....	12
Surdosage	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
Mode d'action	14
Pharmacodynamique	14

Pharmacocinétique	15
Durée d'action	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
Formes posologiques.....	15
Composition	16
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
Substance pharmaceutique	18
Caractéristiques du produit	18
ESSAIS CLINIQUES	18
Aspects démographiques des études et méthodologie des essais.....	18
IMMUNOGÉNICITÉ	19
Critère d'évaluation de la réponse immunitaire	19
Immunogénicité d'INTANZA ^{MC} 9 µg chez les adultes âgés de 18 à 59 ans.....	20
Immunogénicité d'INTANZA ^{MC} 15 µg chez les adultes âgés de 60 ans et plus	22
INNOCUITÉ	24
TOXICOLOGIE	26
Études de toxicologie précliniques.....	26
Toxicité systémique	27
Tolérance locale	27
Toxicité sur le développement	28
LISTE DE RÉFÉRENCES	29
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	31
AU SUJET DE CE VACCIN	31
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	31
INTERACTIONS AVEC CE VACCIN.....	31
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN.....	31
MODALITÉS À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES.....	32

COMMENT CONSERVER LE VACCIN32
DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS32
POUR EN SAVOIR PLUS.....32

INTANZA^{MC}

Vaccin grippal (virion fragmenté, inactivé)

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration

Injection intradermique.

Forme posologique et teneur

Suspension pour injection.

Chaque dose de 0,1 mL est formulée pour contenir:

Ingrédients actifs

9 µg d'hémagglutinine (HA) de chacune des souches de virus de la grippe énumérées à la section [DESCRIPTION](#)

ou

15 µg d'hémagglutinine (HA) de chacune des souches de virus de la grippe énumérées à la section [DESCRIPTION](#).

Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants

Résidus du processus de fabrication: néomycine, formaldéhyde, ovalbumine et Triton^{MD} X-100 peuvent être présents à l'état de traces.

Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

DESCRIPTION

INTANZA^{MC} [Vaccin grippal (virion fragmenté, inactivé)] est une suspension stérile, incolore et opalescente, préparée à partir de trois souches de virus de la grippe cultivées dans des oeufs embryonnés, concentrées, purifiées par centrifugation zonale avec fractionnement par gradient de

densité du saccharose, fragmentées à l'aide du Triton^{MD} X-100, inactivées par du formaldéhyde et diluées dans une solution saline tamponnée au phosphate. Le type d'antigènes viraux contenus dans INTANZA^{MC} est conforme aux exigences actuelles de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

(1) Les souches pour la saison 2010-2011 sont: A/California/7/2009 (H1N1) - souche analogue, A/Perth/16/2009 (H3N2) - souche analogue et B/Brisbane/60/2008.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

INTANZA^{MC} est indiqué pour l'immunisation active contre la grippe causée par les souches de virus de la grippe spécifiquement contenues dans le vaccin chez les adultes âgés de 18 ans ou plus. Le vaccin est offert en deux concentrations différentes, aux indications spécifiques:

- 9 µg/souche/0,1 mL pour les adultes âgés de 18 à 59 ans, et
- 15 µg/souche/0,1 mL pour les adultes âgés de 60 ans et plus.

Bien que le vaccin antigrippal actuel puisse contenir un ou plusieurs des antigènes administrés lors des années précédentes, la vaccination annuelle avec le vaccin actuel est nécessaire parce que l'immunité diminue au cours de l'année qui suit la vaccination.

Le CCNI encourage la vaccination annuelle (contre la grippe) de tous les Canadiens en l'absence de contre-indication. (2)

Le vaccin doit être proposé avant, mais également après l'observation d'une activité grippale dans la collectivité. (2) (3)

Pédiatrie

INTANZA^{MC} n'est pas indiqué chez les personnes âgées de moins de 18 ans.

Gériatrie

INTANZA^{MC} 15 µg est indiqué chez les personnes âgées de 60 ans et plus.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

INTANZA^{MC} ne doit pas être administré aux personnes ayant déjà présenté une réaction allergique intense à l'un des composants du vaccin (voir [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) - Composition) ou après l'administration de ce vaccin ou d'un vaccin contenant les mêmes ingrédients ou composants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'administrer INTANZA^{MC}, les fournisseurs de soins de santé doivent informer le sujet à vacciner des risques et des bienfaits de la vaccination, s'enquérir de son état de santé, examiner ses antécédents médicaux afin de déceler toute hypersensibilité au vaccin ou à un vaccin similaire, déterminer ses antécédents vaccinaux, s'assurer de l'absence de contre-indications à la vaccination et se conformer aux exigences locales relatives aux renseignements à fournir au sujet avant la vaccination.

Comme pour n'importe quel vaccin, il se peut que la vaccination par INTANZA^{MC} ne protège pas 100% des sujets.

Le virus de la grippe est extrêmement imprévisible, en ce sens qu'il peut subir de temps en temps d'importantes modifications antigéniques. On sait qu'INTANZA^{MC}, tel qu'il est actuellement constitué, n'est pas efficace contre toutes les souches existantes du virus de la grippe. La protection se limite aux souches de virus à partir desquelles le vaccin a été préparé, ainsi qu'aux souches qui leur sont étroitement apparentées.

Maladie fébrile ou aiguë

La vaccination doit être remise à plus tard en présence d'une maladie fébrile ou aiguë.

Immunitaire

Comme pour tous les produits, il faut avoir sous la main une solution de chlorhydrate d'adrénaline (1:1 000) et d'autres produits appropriés pour traiter immédiatement une éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë. (2) Les fournisseurs de soins de santé doivent connaître les dernières recommandations relatives au traitement initial de l'anaphylaxie en milieu non hospitalier, notamment en ce qui concerne l'assistance respiratoire. (2) Pour des instructions relatives au diagnostic et au traitement des réactions anaphylactiques, consulter la dernière édition du *Guide canadien d'immunisation* ou le site Web de Santé Canada.

Il est possible que les personnes immunodéprimées (en raison d'une maladie ou d'un traitement) n'obtiennent pas la réponse immunitaire attendue.

Comme chaque dose peut contenir des traces de formaldéhyde et de Triton^{MD} X-100, ainsi que des quantités indétectables de néomycine, produits utilisés lors de la fabrication du vaccin, il convient d'être prudent lorsqu'on administre le vaccin à des sujets qui présentent une hypersensibilité à l'un de ces produits. (Voir [CONTRE-INDICATIONS](#).)

Neurologique

La vaccination doit être retardée en cas de trouble neurologique évolutif, mais doit être envisagée dès que le processus morbide est stabilisé. (2)

Des cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont été signalés après une vaccination antigrippale. On ignore cependant si cette vaccination est expressément susceptible d'augmenter le risque de réapparition d'un SGB. En conséquence, le CCNI et le US Advisory Committee on Immunization

Practices (ACIP) estiment qu'il vaut mieux éviter de vacciner les personnes qui ont présenté un SGB dans les 6 à 8 semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure. (2) (3)

Populations particulières

Grossesse

On ne dispose pas de données cliniques relatives à l'administration d'INTANZA^{MC} aux femmes enceintes.

En règle générale, les données sur les vaccins antigrippaux administrés par voie intramusculaire pendant la grossesse n'ont révélé aucun événement indésirable attribuable au vaccin chez le fœtus ou chez la mère. Une étude sur INTANZA^{MC} menée chez l'animal n'a mis en évidence aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, la mise bas ou le développement postnatal.

INTANZA^{MC} ne devrait être administré aux femmes enceintes qu'à l'issue d'une évaluation des risques et des bienfaits pour la personne qui recevra le vaccin. (2)

Le CCNI affirme que la vaccination antigrippale à recommander à toutes les femmes enceintes. (3)

Allaitement

On ignore si INTANZA^{MC} est excrété dans le lait maternel humain. INTANZA^{MC} doit être administré avec prudence aux femmes qui allaitent.

On ne dispose pas de données cliniques relatives à l'administration d'INTANZA^{MC} aux femmes qui allaitent.

Selon le CCNI, le vaccin antigrippal est sans danger pour la mère qui allaite.

Pédiatrie

INTANZA^{MC} n'est pas indiqué chez les personnes âgées de moins de 18 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les informations sur les effets indésirables proviennent d'études cliniques ainsi que de la surveillance après commercialisation de vaccin antigrippaux intramusculaire de composition similaire.

Comme INTANZA^{MC} ne contient pas de particules virales infectieuses, il ne peut pas provoquer la grippe. L'apparition d'une affection respiratoire après la vaccination constitue un cas fortuit sans rapport avec la vaccination antigrippale.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont effectués dans des conditions hautement variables, les taux des effets indésirables observés au cours des essais cliniques d'un vaccin ne peuvent être comparés

directement aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre vaccin et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique. Les données sur les effets indésirables obtenues dans les essais cliniques sont toutefois utiles pour déterminer les événements indésirables qui semblent liés à l'utilisation du vaccin et en estimer les taux.

L'innocuité d'INTANZA^{MC} a été évaluée dans le cadre de quatre essais cliniques ouverts randomisés. (4) (5) (6) (7) (8) Dans le cadre de ces essais, 2 384 adultes âgés de 18 à 59 ans ont reçu une dose unique d'INTANZA^{MC} 9 µg et 2 974 adultes âgés de 60 ans et plus, une dose unique d'INTANZA^{MC} 15 µg. Le Tableau 1 indique la fréquence des réactions indésirables signalées à l'interrogatoire dans le cadre de ces essais cliniques au cours des 7 jours ayant suivi l'administration du vaccin.

Les réactions le plus fréquemment survenues après l'administration du vaccin ont été les réactions au point d'injection. Étant donné que l'activation de la réponse immunitaire s'opère immédiatement sous la surface cutanée, les réactions au point d'injection observées après l'administration intradermique ont été, comme l'on pouvait s'y attendre, plus fréquentes qu'avec un vaccin antigrippal à administration intramusculaire (i.m.). Le profil d'innocuité systémique observé après l'administration d'INTANZA^{MC} s'est révélé similaire à celui du vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire.

Dans les deux groupes d'âge, les réactions le plus souvent signalées étaient un érythème, un oedème et une induration au point d'injection, tandis que les réactions systémiques le plus souvent notifiées étaient des céphalées, une myalgie et un malaise. La plupart de ces réactions ont été de faible intensité, à l'exception d'un érythème intense au point d'injection décrit chez 13,5% des adultes âgés de 18 à 59 ans et 17% des adultes âgés de 60 ans et plus. La plupart des réactions ont disparu spontanément en l'espace de un à trois jours. Dans certains cas, une rougeur locale a persisté pendant sept jours. (4) (5) (6) (7)

Les données recueillies dans les études cliniques sur INTANZA^{MC} montrent que l'administration annuelle répétée du vaccin antigrippal à administration intradermique (4) (5) ou l'administration alternée des vaccins antigrippaux à administration intramusculaire et intradermique (7) (9) ne modifiait ni la fréquence ni l'intensité des événements indésirables.

Tableau 1: Fréquence (%) des réactions signalées à l'interrogatoire observées dans les sept jours suivant l'administration d'une dose unique d'INTANZA^{MC} 9 µg (4) (6) ou d'INTANZA^{MC} 15 µg dans le cadre des essais cliniques menés chez les adultes (5) (7) (8)

Réactions signalées à l'interrogatoire	INTANZA ^{MC} 9 µg 18 à 59 ans N = 2 384	INTANZA ^{MC} 15 µg ≥60 ans N = 2 974
Réactions au point d'injection		
Érythème	85,0	71,9
Oedème	62,7	39,0
Induration	61,5	40,9
Prurit	42,7	29,2
Douleur	41,9	22,2

Réactions signalées à l'interrogatoire	INTANZA ^{MC} 9 µg 18 à 59 ans N = 2 384	INTANZA ^{MC} 15 µg ≥60 ans N = 2 974
Ecchymose	8,3	4,3
Réactions systémiques		
Céphalées	30,2	13,7
Myalgie	22,6	10,8
Malaise	17,3	9,0
Frissons	8,7	4,1
Fièvre (≥38,0°C)	3,8	2,4

Une arthralgie, une asthénie (dont la fatigue), une hypersudation, des paresthésies, une éruption cutanée, un érythème et un prurit figuraient également parmi les réactions indésirables, y compris les cas isolés, que jusqu'à 0,6% des participants dans les deux groupes d'âge signalaient spontanément. Six cas (0,2%) de lymphadénopathie ont été spontanément notifiés au nombre des réactions indésirables sans gravité dans le cadre des essais cliniques menés sur INTANZA^{MC} chez des adultes âgés de 18 à 59 ans, et ce au cours des 21 jours suivant l'administration du vaccin. (4) (5) (6) (7) Un cas de névrite (radiculite brachiale) a été qualifié de réaction indésirable grave dans les 15 jours suivant la vaccination par INTANZA^{MC} 15 µg d'adultes âgés de 60 ans ou plus. (7) (8)

Données de pharmacovigilance

On ne dispose actuellement d'aucune donnée de pharmacovigilance sur INTANZA^{MC}. Toutefois, les événements indésirables systémiques additionnels cités ci-dessous ont été signalés spontanément par des patients ayant reçu VAXIGRIP[®], un vaccin antigrippal inactivé trivalent à administration intramusculaire contenant les mêmes antigènes qu'INTANZA^{MC}, après sa commercialisation. Puisque ces événements ont été signalés spontanément dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Lymphadénopathie et thrombopénie transitoires

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques: urticaire, dyspnée, angioedème, réaction anaphylactique, y compris le choc

Affections du système nerveux

Syndrome de Guillain-Barré (SGB), névrite, névralgie, convulsions, encéphalomyélite

Affections vasculaires

Vascularites, telles que le purpura d'Henoch-Schönlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas

Autres effets indésirables

Des troubles neurologiques survenant peu de temps après la vaccination antigrippale ont été signalés, notamment des cas d'encéphalopathie [avec ou sans déficit neurologique permanent (moteur ou sensoriel) et/ou déficit intellectuel], de névrite optique, de paralysie faciale, de labyrinthite et de neuropathie du plexus brachial. L'existence d'un lien de causalité n'a cependant pas été démontrée. (10)

Les médecins, infirmiers et pharmaciens doivent signaler toute manifestation indésirable survenue peu de temps après l'administration du produit, conformément aux règlements locaux, et en faire part au Service de pharmacovigilance mondiale de Sanofi Pasteur Limited, 1755 avenue Steeles ouest, Toronto, ON, M2R 3T4, Canada, en composant le 1-888-621-1146 (téléphone) ou le 416-667-2435 (télécopieur).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Administration concomitante d'autres vaccins

Aucune étude n'a été menée sur l'administration concomitante d'INTANZA^{MC} et d'autres vaccins.

D'après le CCNI, les vaccins inactivés n'exercent habituellement aucun effet sur la réponse immunitaire déclenchée par les autres vaccins inactivés ou les vaccins vivants (2), si bien que le vaccin antigrippal peut être administré en même temps que les autres vaccins, à condition d'administrer ces produits en des points distincts et au moyen de seringues différentes. (2) (3)

Interactions entre le vaccin et les médicaments

Les traitements immunodépresseurs peuvent compromettre l'obtention de la réponse immunitaire attendue. (Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) .)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée

La vaccination antigrippale annuelle consiste en l'administration d'une dose d'INTANZA^{MC}.

Tableau 2: Posologie recommandée pour le vaccin antigrippal, en fonction de l'âge

Groupe d'âge	Dose
18 à 59 ans	0,1 mL – 9 µg/souche
60 ans et plus	0,1 mL – 15 µg/souche

Administration

Examiner le vaccin avant de l'utiliser pour déceler la présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale. Si tel est le cas, ne pas administrer le produit.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant d'être administré. Une façon sûre de le faire consiste à tenir le système de micro-injection prérempli dans la main.

Ne pas agiter le vaccin avant l'emploi.

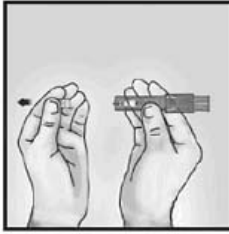
INTANZA^{MC} est fourni dans un système de micro-injection pour administration intradermique qui consiste en une seringue préremplie munie d'une micro-aiguille (1,5 mm) et d'un système de protection de l'aiguille. Ce système de protection de l'aiguille est conçu pour recouvrir la micro-aiguille après usage.

Administrer le vaccin par voie **intradermique**. L'injection se fera de préférence dans la région du deltoïde.

Les données cliniques laissent penser qu'une revaccination n'est pas nécessaire si la présence de liquide est observée au niveau du point d'injection après l'administration du vaccin. Aucune élevation n'est nécessaire pour confirmer l'efficacité du vaccin.

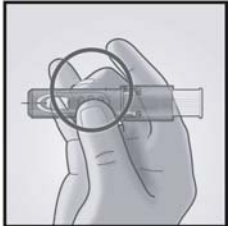
Il faut utiliser une technique aseptique.

Remettre au patient un carnet d'immunisation personnel permanent. De plus, il est essentiel que le médecin ou l'infirmière inscrive les antécédents vaccinaux au dossier médical permanent de chaque patient. Ce dossier permanent doit contenir le nom du vaccin, la date d'inoculation, la dose, le fabricant et le numéro de lot.



1. Enlever le capuchon de l'aiguille.

Enlever le capuchon de l'aiguille du système de micro-injection. **Ne pas agiter le vaccin ni tenter d'éliminer la bulle d'air.**



2. Tenir le système de micro-injection entre le pouce et le majeur.

Tenir le système entre le pouce et le majeur, en plaçant les doigts uniquement sur les emplacements prévus à cet effet. L'index reste libre. **Ne pas mettre les doigts sur les fenêtres.**



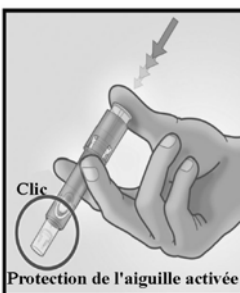
3. Insérer l'aiguille rapidement perpendiculairement à la peau.

Insérer l'aiguille perpendiculairement à la peau dans la région du deltoïde, en un mouvement bref et rapide.



4. Injecter le contenu à l'aide de l'index.

Une fois la micro-aiguille insérée, maintenir une légère pression sur la surface cutanée et injecter le contenu de la seringue en poussant de l'index sur le piston. Ne pas aspirer.



5. Activer le protecteur d'aiguille en enfonçant fermement le piston.

Enlever l'aiguille de la peau.

Tenir le dispositif de manière à ce que l'extrémité de l'aiguille ne pointe ni vers vous ni vers une autre personne.

Appuyer fermement sur le piston avec le pouce de la même main pour activer le protecteur d'aiguille.

Un déclic se fait entendre et le protecteur d'aiguille recouvre l'aiguille.

Déposer immédiatement le système dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.

Surdosage

Sans objet.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour connaître les mesures à prendre.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les renseignements qui suivent résument les notions de stimulation immunitaire intradermique et le mécanisme d'action des vaccins antigrippaux en général. Ils proviennent d'études de recherche clinique et scientifique dont les résultats ont été publiés et ne concernent pas spécifiquement INTANZA^{MC}.

Les antigènes administrés dans le derme sont rapidement capturés par les cellules dendritiques présentes en grande quantité dans la peau. (11) Le derme contient également une forte densité de vaisseaux lymphatiques et de vaisseaux sanguins, lesquels favorisent des échanges cellulaires et liquidiens rapides et permettent l'accès direct au système immunitaire (12). Après la migration vers le ganglion lymphatique de drainage, les cellules dendritiques, puissants stimulateurs et modulateurs de la réponse immunitaire, présentent les antigènes capturés aux lymphocytes T et entraînent ainsi l'activation et l'expansion des lymphocytes T et B et donc, l'induction d'une immunité cellulaire et humorale durable et spécifique à l'antigène. (13)

L'immunité contre les antigènes de surface, dont en particulier l'hémagglutinine, réduit le risque d'infection et atténue la gravité de la maladie en cas d'infection. Tous les ans, le vaccin antigrippal contient les trois souches de virus de la grippe (en général, deux de type A et un de type B) qui sont le plus susceptibles de circuler au cours de l'hiver suivant. (1) (2) La sélection des souches à inclure dans le vaccin de chaque année se fait en fonction des caractéristiques antigéniques des souches existantes et émergentes du virus de la grippe. (1) (2)

Le vaccin protège uniquement contre les souches virales à partir desquelles il est préparé ou contre les souches qui leur sont étroitement apparentées. La protection conférée par la réponse immunitaire dirigée contre un type ou sous-type de virus de la grippe est limitée, voire nulle, contre les autres types ou sous-types. En outre, il se peut que la réponse immunitaire dirigée contre une variante antigénique de virus de la grippe ne protège pas contre l'infection par une nouvelle variante antigénique du même type ou sous-type. L'apparition fréquente de variantes antigéniques par dérive antigénique est la base virologique des épidémies saisonnières et la raison pour laquelle on incorpore chaque année au vaccin antigrippal une ou plusieurs nouvelles souches. (14)

Pharmacodynamique

La séroprotection contre la grippe est généralement obtenue dans les 2 à 3 semaines qui suivent la vaccination. (15)

Les titres sériques d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination sont considérés comme des marqueurs de substitution adéquats de la protection. (15) L'objectif principal de tous les essais cliniques menés sur INTANZA^{MC} était l'évaluation comparative de la réponse immunitaire humorale. La réponse immunitaire humorale a été évaluée en mesurant les titres géométriques moyens (TGM) d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination, les taux de séroconversion,

l'élévation des TGM et le taux de séroprotection. Lors des essais cliniques menés sur des adultes âgés de 18 à 59 ans, INTANZA^{MC} 9 µg a induit une réponse immunitaire à tout le moins aussi forte que le vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire contre chacune des souches vaccinales évaluées. Il a été montré qu'INTANZA^{MC} 15 µg induisait, chez les adultes âgés de 60 ans et plus, une augmentation statistiquement significative de la réponse immunitaire humorale comparativement au vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire, et ce contre chacune des souches vaccinales évaluées. (4) (5) (6) (7) (8)

Les sous-analyses spécifiques réalisées dans le cadre des essais cliniques pivots sur les deux teneurs d'INTANZA^{MC} (9 µg et 15 µg) ont montré que l'absence d'élévure au point d'injection ou la présence de facteurs de risque de grippe grave ne compromettaient pas la séroprotection conférée par INTANZA^{MC}. Les participants présentant des facteurs de comorbidités ou affichant de faibles titres d'anticorps avant la vaccination ont présenté une augmentation encore plus marquée de la réponse immunitaire que celle des sujets ayant reçu le vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire. Des sous-analyses similaires donnent également à penser que la présence de liquide au point d'injection après l'administration du vaccin (due à la nature superficielle de l'injection) n'a aucune incidence sur la réponse immunitaire déclenchée par INTANZA^{MC}. (5) (6)

Pharmacocinétique

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques n'a été effectuée.

Durée d'action

La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée. (2)

Les résultats du suivi sérologique chez des adultes âgés de 18 à 59 ans ayant reçu INTANZA^{MC} 9 µg dans le cadre d'une étude clinique ont montré que les taux de séroprotection et les TGM restaient supérieurs à ceux observés avant la vaccination jusqu'à 12 mois après la vaccination. (4)

L'ampleur de la réponse immunitaire observée dans les 21 jours suivant la vaccination par INTANZA^{MC} 15 µg chez les adultes âgés de 60 ans et plus indique que l'on peut espérer une durée de protection similaire dans ce groupe d'âge. (5) (7) (8)

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 2° et 8°C (35° et 46°F). **Ne pas congeler.** Jeter le produit s'il a été exposé au gel.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

INTANZA^{MC} 9 µg et 15 µg se présentent sous la forme d'une suspension opalescente, incolore et stérile, contenue dans une seringue préremplie munie d'un système de micro-injection.

Composition

Chaque dose de 0,1 mL est formulée pour contenir:

Ingrédients actifs

9 µg par souche d'hémagglutinine (HA) de virus grippal fractionné, inactivé, de chacune des souches énumérées ci-dessous

ou

15 µg par souche d'hémagglutinine (HA) de virus grippal fractionné, inactivé, de chacune des souches énumérées ci-dessous:

A/California/7/2009 (H1N1) - souche analogue, A/Perth/16/2009 (H3N2) - souche analogue et B/Brisbane/60/2008.

Autres ingrédients

Solution tamponnée (jusqu'à 0,1 mL) contenant:

chlorure de sodium	0,8 mg
chlorure de potassium	0,02 mg
phosphate disodique dihydraté	0,115 mg
phosphate monobasique de potassium	0,02 mg

Résidus du processus de fabrication: néomycine, formaldéhyde, ovalbumine et Triton^{MD} X-100 peuvent être présents à l'état de traces.

Conditionnement

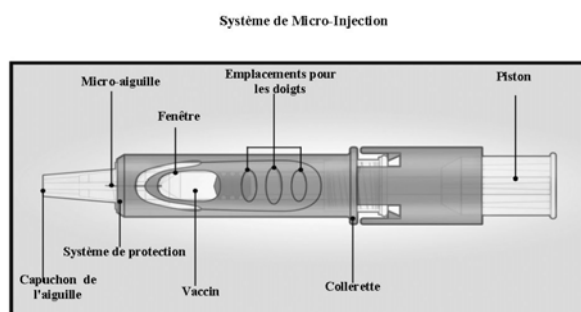
INTANZ^{MC} est offert en seringues préremplies à usage unique, munies d'un système de micro-injection avec protecteur d'aiguille qu'il faut activer après l'administration. Ces seringues sont faites de verre de type I selon la pharmacopée européenne (Ph. Eur.). Le système de fermeture du contenant d'INTANZA^{MC} ne contient pas de latex (caoutchouc naturel).

INTANZA^{MC} est disponible en emballages de:

1 x 1 système de micro-injection prérempli de 0,1 mL

10 x 1 systèmes de micro-injection préremplis de 0,1 mL

Il est possible que toutes les présentations ne soient pas commercialisées.



Service d'information sur les vaccins: 1-888-621-1146 ou 416-667-2779. Heures d'ouverture: de 8 h à 17 h (heure de l'est), du lundi au vendredi.

Monographie complète du produit disponible sur demande ou sur notre site: www.sanofipasteur.ca

Renseignements sur le produit mis à jour en mai 2010.

Fabriqué par:
Sanofi Pasteur SA
Lyon, France

Distribué par:
Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canada

R0-0510 Canada

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom exact: Vaccin grippal (virion fragmenté, inactivé)

Caractéristiques du produit

INTANZA^{MC} est une suspension stérile, uniforme, incolore et opalescente, préparée à partir de virus de la grippe cultivés dans des oeufs embryonnés de poule. Chaque souche est inoculée séparément dans la cavité allantoïdienne d'embryons de poulet avec l'équivalent de 0,5 mg de solution de néomycine par oeuf. Après incubation, le liquide allantoïdien est recueilli et clarifié, et les virus sont concentrés puis purifiés par centrifugation zonale avec fractionnement par gradient de densité de saccharose. Les étapes ultérieures consistent en un traitement par du Triton^{MD} X-100 pour fragmenter les antigènes, puis en une inactivation à l'aide d'une solution de formaldéhyde et enfin, en une augmentation de la concentration. Le vaccin final est obtenu en mélangeant les trois souches dans une solution tamponnée.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques des études et méthodologie des essais

Quatre essais cliniques ont été menés en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande (voir le [Tableau 3](#)) avec une préparation d'INTANZA^{MC} fabriquée à l'aide des souches A/H1N1, A/H3N2 et B recommandées par l'OMS pour chacune des saisons de grippe concernées.

Tableau 3: **Résumé des données démographiques et méthodologie des essais cliniques**

Essai	Méthodologie de l'essai	Posologie et voie d'administration	Participants à l'étude N = nombre*		Âge moyen (fourchette) en années	Sexe N = nombre * Hommes/Femmes
			Randomisés	Immuno-génicité†		
GID15	Essai randomisé, contrôlé, ouvert comparant INTANZA ^{MC} 9 µg au vaccin antigrippal à administration i.m. à 15 µg	9 µg/0,1 mL, ID 15 µg/0,5 mL, IM	N = 588	N = 381	40,2 (18,1 - 58,0)	N = 141/240
			N = 390	N = 379	40,2 (18,4 - 58,0)	N = 138/241
GID23	Essai randomisé, contrôlé, ouvert comparant INTANZA ^{MC} 9 µg au vaccin antigrippal à administration i.m. à 15 µg	9 µg/0,1 mL, ID 15 µg/0,5 mL, IM	N = 1 803	N = 1 255	43,1 (18,1 - 60,0)	N = 500/755
			N = 452	N = 421	42,0 (18,1 - 60,0)	N = 171/250
GID16	Essai randomisé, contrôlé, ouvert comparant INTANZA ^{MC} 15 et 21 µg au vaccin antigrippal à administration i.m. à 15 µg	15 µg/0,1 mL, ID 15 µg/0,5 mL, IM	N = 370	N = 359	70,9 (60,1 - 84,8)	N = 155/204
			N = 368	N = 358	71,0 (60,0 - 85,7)	N = 170/188
GID17	Essai randomisé, contrôlé, ouvert comparant INTANZA ^{MC} 15 µg au vaccin antigrippal à administration i.m. à 15 µg	15 µg/0,1 mL, ID 15 µg/0,5 mL, IM	N = 2 618	N = 2 558	70,7 (60,0 - 93,7)	N = 1 186/1 418
			N = 1 089	N = 1 068	70,9 (60,1 - 94,6)	N = 495/586

* Nombre de participants dans chaque groupe de traitement

† Population évaluable selon le protocole; immunogénicité évaluée dans un sous-ensemble seulement dans le cadre des essais GID15 et GID23.

IMMUNOGÉNÉICITÉ

Critère d'évaluation de la réponse immunitaire

Comme c'est le cas lors des infections grippales, la réponse immunitaire humorale déclenchée par le vaccin antigrippal induit la production d'immunoglobulines spécifiques, les immunoglobulines M et G, qui ont toutes deux la propriété d'inhiber l'hémagglutination. Par conséquent, les titres d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination (IH) sont considérés comme des marqueurs de substitution adéquats de la protection contre l'infection grippale et la maladie qu'elle occasionne. (15) (16) (17) C'est pourquoi, dans tous les essais cliniques consacrés à INTANZA^{MC}, les analyses des titres géométriques moyens (TGM) d'anticorps IH sont les principaux paramètres d'évaluation de la réponse immunitaire. Les TGM d'anticorps IH induits par INTANZA^{MC} ont été comparés à ceux induits par le vaccin antigrippal témoin à

administration intramusculaire. Les analyses des TGM ont été réalisées dans la population évaluable selon le protocole. La réponse immunitaire humorale déclenchée par INTANZA^{MC} a en outre été évaluée en fonction des critères d'évaluation de l'immunogénicité des vaccins antigrippaux définis par l'Agence européenne des médicaments (EMA). (18) (Voir le [Tableau 4](#)) Les populations utilisées pour ces analyses statistiques englobaient tous les participants pour lesquels on disposait de résultats sérologiques avant et après la vaccination.

Tableau 4: Critères définissant l'immunogénicité des vaccins antigrippaux de l'EMA, tels que définis dans la Note d'orientation sur l'harmonisation des normes exigées pour les vaccins antigrippaux

Âge (années)	18 à 59	60 et plus
Taux de séroconversion* ou augmentation significative† du titre 21 jours après la vaccination	>40%	>30%
Augmentation du titre géométrique moyen‡ entre les périodes pré- et post-vaccinales	>2,5	>2
Pourcentage de sujets bénéficiant d'une séroprotection§ 21 jours après la vaccination	>70%	>60%

* Pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal <10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥40 (1/dil) (méthode d'IH)

† Pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal ≥10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par ≥4 du titre pré-vaccinal (méthode d'IH)

‡ Moyenne géométrique des rapports individuels (titres pré-/post-vaccinaux)

§ Proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥40 (1/dil)

Immunogénicité d'INTANZA^{MC} 9 µg chez les adultes âgés de 18 à 59 ans

L'immunogénicité d'INTANZA^{MC} 9 µg chez les adultes âgés de 18 à 59 ans a été évaluée 21 jours après la vaccination dans deux études pivots (voir le [Tableau 5](#)). (4) (6) Dans les deux études et pour chacune des souches contenues dans la préparation trivalente étudiée, INTANZA^{MC} 9 µg s'est révélé à tout le moins aussi immunogène que le vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire, et la réponse immunitaire déclenchée par INTANZA^{MC} 9 µg remplissait tous les critères de l'EMA définissant l'immunogénicité.

Tableau 5: Taux d'anticorps obtenus chez les adultes âgés de 18 à 59 ans 21 jours après la vaccination par INTANZA^{MC} 9 µg

9 µg ID	GID15		GID23	
	9 µg ID	15 µg IM	9 µg ID	15 µg IM
	N = 381	N = 379	N = 1 255	N = 421
Souche A/H1N1				
TGM (IC à 95%)	249* (216 à 287)	199 (170 à 232)	182* (168 à 197)	187 (162 à 216)
Analyse de non infériorité Log ₁₀ (TGM _{ID})-Log ₁₀ (TGM _{IM})	0,098* (0,006 à 0,189)		-0,013* (-0,084 à 0,059)	
Taux de séroprotection post-vaccinale en % (IC à 95%)	92,4 (89,3 à 94,9)	88,8 (85,3 à 91,8)	87,2 (85,2 à 89,0)	86,2 (82,6 à 89,3)
Rapports des TGM (IC à 95%)	16,2 (13,7 à 19,2)	13,8 (11,6 à 16,4)	9,17 (8,33 à 10,1)	9,71 (8,19 à 11,5)
Séroconversion ou augmentation significative du taux en % (IC à 95%)	74,3 (69,7 à 78,7)	70,4 (65,6 à 74,9)	57,5 (54,7 à 60,2)	56,4 (51,6 à 61,1)
Souche A/H3N2				
TGM (IC à 95%)	828* (738 à 928)	571 (502 à 649)	278* (257 à 301)	274 (244 à 309)
Analyse de non-infériorité Log ₁₀ (TGM _{ID})-Log ₁₀ (TGM _{IM})	0.162* (0,087 à 0,236)		0,006* (-0,059 à 0,072)	
Taux de séroprotection post-vaccinale en % (IC à 95%)	99,7 (98,6 à 100,0)	98,7 (97,0 à 99,6)	93,5 (92,0 à 94,8)	95,4 (93,0 à 97,2)
Rapports des TGM (IC à 95%)	28,2 (23,7 à 33,5)	20,7 (17,5 à 24,4)	11,5 (10,4 à 12,7)	11,2 (9,58 à 13,1)
Séroconversion ou augmentation significative du taux en % (IC à 95%)	85,1 (81,2 à 88,5)	79,2 (74,8 à 83,1)	66,5 (63,8 à 69,0)	69,3 (64,7 à 73,6)
Souche B				
TGM (IC à 95%)	144* (129 à 161)	124 (110 à 139)	68,3* (64,1 à 72,7)	69,8 (62,7 à 77,8)
Analyse de non-infériorité Log ₁₀ (TGM _{ID})-Log ₁₀ (TGM _{IM})	0,067* (-0,003 à 0,136)		-0,010* (-0,064 à 0,044)	
Séroprotection post-vaccinale en % (IC à 95%)	90,6 (87,2 à 93,3)	85,5 (81,5 à 88,8)	72,9 (70,4 à 75,3)	74,8 (70,4 à 78,8)
Rapports des TGM (IC à 95%)	12,1 (10,5 à 13,8)	10,84 (9,56 à 12,29)	6,39 (5,96 à 6,84)	6,63 (5,90 à 7,46)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95%)	76,4 (71,9 à 80,6)	73,5 (68,8 à 77,8)	56,7 (54,0 à 59,4)	60,8 (56,0 à 65,4)

-
- * Critère d'évaluation prédéfini de la non-infériorité d'INTANZA^{MC} 9 µg vis-à-vis du vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire. Le critère de non-infériorité dans les études GID15 et GID23 était atteint dès lors que la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% pour la différence $\text{Log}_{10}(\text{TGM}_{\text{ID}}) - \text{Log}_{10}(\text{TGM}_{\text{IM}})$ était $> -0,176$ (soit un rapport $\text{TGM}_{\text{IM}}/\text{TGM}_{\text{ID}} < 1,5$) pour les trois souches.

L'effet de la présence ou de l'absence d'une éleveure après l'injection intradermique a été évalué. Dans une étude, environ la moitié des participants ayant reçu INTANZA^{MC} 9 µg ont présenté une éleveure au point d'injection. Tous ceux qui ne présentaient pas d'éleveure remplissaient les critères de l'EMA, et la réponse immunitaire n'était pas inférieure à celle observée après l'administration du vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire. Ces données confirment qu'une éleveure n'est pas nécessaire pour garantir l'efficacité de la vaccination avec le système de micro-injection.

D'une manière générale, on a noté la présence de liquide au point d'injection chez environ 5% de l'ensemble des sujets des deux études après l'administration du vaccin. Dans une étude, les participants chez lesquels on avait remarqué la présence de liquide au point d'injection ont présenté une réponse immunitaire légèrement plus faible que celle des autres sujets. Toutefois, malgré la petite taille de l'échantillon (N = 59 patients analysables), les trois critères de l'EMA étaient respectés pour chacune des souches, à l'exception du taux de séroprotection vis-à-vis de la souche B. Ces données donnent à penser que la présence de liquide au point d'injection n'a pas un impact significatif sur la réponse immunitaire et qu'elle ne justifie donc pas la revaccination.

La persistance d'anticorps un an après la vaccination a été évaluée dans l'étude GID15. Des échantillons sanguins ont été prélevés 3, 6 et 12 mois après la vaccination, en plus de l'échantillon prélevé au jour 21. Environ 350 participants ayant reçu INTANZA^{MC} 9 µg ou le vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire ont été suivis jusqu'au mois 12. Les taux de séroprotection et les TGM d'anticorps des participants ayant reçu INTANZA^{MC} 9 µg ou le vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire ont diminué avec le temps de manière similaire après la vaccination, comme le montrent les intervalles de confiance à 95% qui se chevauchent largement lors de chaque mesure. Des taux de séroprotection et des TGM d'anticorps supérieurs aux niveaux prévacinaux ont été observés pour toutes les souches lors de toutes les mesures effectuées après la vaccination.

Immunogénicité d'INTANZA^{MC} 15 µg chez les adultes âgés de 60 ans et plus

L'immunogénicité d'INTANZA^{MC} 15 µg chez les adultes âgés de 60 ans et plus a été estimée 21 jours après la vaccination dans le cadre de deux études clés (voir le [Tableau 6](#)). (5) (7) (8) Les critères de non-infériorité et de supériorité définis dans le protocole pour INTANZA^{MC} 15 µg par rapport au vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire étaient atteints dans chaque essai et pour chaque souche contenue dans les préparations évaluées. La différence des taux de séroprotection pour INTANZA^{MC} 15 µg comparativement au vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire allait de 4,7% à 10,8% dans les deux essais. Les critères de l'EMA définissant l'immunogénicité étaient également respectés pour chacune des souches après la vaccination par INTANZA^{MC} 15 µg, à l'exception du taux de séroprotection pour la

souche B dans l'étude GID17. Ce critère était également insatisfait après l'administration du vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire.

Tableau 6: Taux d'anticorps obtenus chez les adultes âgés de 60 ans et plus 21 jours après la vaccination par INTANZA^{MC} 15 µg

15 µg ID	GID16		GID17	
	15 µg ID	15 µg IM	15 µg ID	15 µg IM
	N = 365	N = 363	N = 2 595	N = 1 077
Souche A/H1N1				
TGM (IC à 95%)	86,7* (76,7 à 98,1)	56,9 (51,1 à 63,4)	81,9* (78,2 à 85,8)	69,1 (64,1 à 74,4)
Analyse de non-infériorité Log ₁₀ (TGM _{ID})-Log ₁₀ (TGM _{IM})	0,181* (0,109 à 0,252)		0,076* (0,038 à 0,114)	
Taux de séroprotection post-vaccinale en % (IC à 95%)	77,5 (72,9 à 81,7)	72,2 (67,3 à 76,7)	77,0 (75,3 à 78,6)	71,2 (68,4 à 73,9)
Rapports des TGM (IC à 95%)	3,73 (3,28 à 4,24)	2,37 (2,13 à 2,63)	3,97 (3,77 à 4,18)	3,19 (2,94 à 3,45)
Séroconversion ou augmentation significative du taux en % (IC à 95%)	41,3 (36,2 à 46,6)	22,3 (18,1 à 26,9)	38,7 (36,8 à 40,6)	30,0 (27,3 à 32,9)
Souche A/H3N2				
TGM (IC à 95%)	400* (354 à 452)	235 (205 à 268)	298* (282 à 315)	181 (167 à 197)
Analyse de non-infériorité Log ₁₀ (TGM _{ID})-Log ₁₀ (TGM _{IM})	0,231* (0,152 à 0,311)		0,215* (0,171 à 0,259)	
Taux de séroprotection post-vaccinale en % (IC à 95%)	98,1 (96,1 à 99,2)	93,4 (90,3 à 95,7)	93,3 (92,3 à 94,3)	87,8 (85,7 à 89,7)
Rapports des TGM (IC à 95%)	4,14 (3,56 à 4,83)	2,68 (2,36 à 3,04)	8,19 (7,68 à 8,74)	5,35 (4,87 à 5,88)
Séroconversion ou augmentation significative du taux en % (IC à 95%)	42,3 (36,2 à 46,6)	27,2 (22,7 à 32,1)	61,3 (59,3 à 63,1)	46,9 (43,9 à 49,9)
Souche B				
TGM (IC à 95%)	100* (89,6 à 112)	67,7 (60,6 à 75,7)	39,9* (38,2 à 41,6)	34,9 (32,7 à 37,3)
Analyse de non-infériorité Log ₁₀ (TGM _{ID})-Log ₁₀ (TGM _{IM})	0,174* (0,106 à 0,242)		0,060* (0,026 à 0,094)	
Taux de séroprotection post-vaccinale en % (IC à 95%)	84,7 (80,6 à 88,2)	73,9 (69,2 à 78,4)	55,7 (53,7 à 57,6)	49,1 (46,0 à 52,1)
Rapports des TGM (IC à 95%)	3,65 (3,26 à 4,10)	2,69 (2,43 à 2,98)	3,61 (3,47 à 3,76)	3,04 (2,85 à 3,24)
Séroconversion ou augmentation significative du taux en % (IC à 95%)	43,1 (39,0 à 48,4)	29,9 (25,2 à 34,8)	36,4 (34,5 à 38,3)	30,7 (28,0 à 33,6)

- * Critère d'évaluation prédéfini de la non-infériorité d'INTANZA^{MC} 15 µg vis-à-vis du vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire. Le critère de non-infériorité dans les études GID16 et GID17 était atteint dès lors que la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% pour la différence $\text{Log}_{10}(\text{TGM}_{\text{ID}}) - \text{Log}_{10}(\text{TGM}_{\text{IM}})$ était $> -0,176$ (soit un rapport $\text{TGM}_{\text{IM}}/\text{TGM}_{\text{ID}} < 1,5$) pour les trois souches.

Chez le nombre substantiel de participants à l'étude GID17 qui ne bénéficiaient pas d'une séroprotection avant la vaccination, les taux de séroprotection post-vaccinaux étaient plus élevés chez les sujets ayant reçu INTANZA^{MC} que chez ceux ayant reçu le vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire. Les différences des taux de séroprotection allaient de 7,34% à 9,65%. Les participants atteints d'affections médicales à risque élevé présentaient un degré similaire ou plus élevé de séroprotection après la vaccination par INTANZA^{MC} 15 µg comparativement à ceux qui n'étaient pas exposés à un risque élevé, et ce pour les trois souches. Fait important, les taux de séroprotection sont demeurés plus élevés chez les participants vaccinés par INTANZA^{MC} 15 µg que chez ceux qui avaient reçu le vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire.

D'autres sous-analyses ont été réalisées dans l'étude GID17 pour évaluer l'effet de la présence de liquide au point d'injection après l'administration du vaccin, ainsi que celui de la présence ou de l'absence d'une élévation, sur la réponse immunitaire déclenchée par INTANZA^{MC} 15 µg. La présence de liquide au point d'injection a été remarquée chez 2,5% des participants vaccinés par INTANZA^{MC} 15 µg, soit un total de 65 personnes. Aucune différence pertinente au niveau des TGM d'anticorps post-vaccinaux n'a été observée selon la présence ou l'absence de liquide au point d'injection. Les TGM d'anticorps et les taux de séroprotection observés après la vaccination ont été similaires en présence et en absence d'élévation, et ce pour les trois souches. Ces données confirment que l'apparition d'une élévation n'est pas indispensable à l'obtention d'une immunisation adéquate lorsque le système de micro-injection est utilisé.

INNOCUITÉ

Les données groupées des quatre essais (GID15, GID23, GID16 et GID17) représentent un total de 2 384 participants ayant reçu INTANZA^{MC} 9 µg et de 2 974 participants ayant reçu INTANZA^{MC} 15 µg. Une comparaison a été établie avec, respectivement, 843 et 1 458 sujets ayant reçu le vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire (voir le [Tableau 7](#)).

Une plus forte incidence de réactions au point d'injection était observée après la vaccination par INTANZA^{MC} qu'après l'injection intramusculaire dans les quatre essais. La fréquence et l'intensité des érythèmes, des oedèmes et des indurations au point d'injection étaient plus grandes chez les patients vaccinés par INTANZA^{MC} que chez ceux qui avaient reçu le vaccin antigrippal à administration intramusculaire. Un prurit était également plus souvent signalé après la vaccination par INTANZA^{MC}. La majorité des réactions au point d'injection sont apparues le lendemain de la vaccination, ont duré un maximum de trois jours et sont disparues spontanément. À l'exception de l'érythème au point d'injection, la majorité des réactions au point d'injection étaient légères.

Les données de ces quatre études confirment que l'incidence des réactions systémiques est similaire après l'administration d'INTANZA^{MC} qu'après celle du vaccin antigrippal témoin à

administration intramusculaire. L'incidence des réactions systémiques d'intensité modérée à forte n'était pas plus élevée après la vaccination par INTANZA^{MC} (analyse de non-supériorité d'après des critères prédéfinis) dans aucune des deux études GID17 et GID23.

Tableau 7: Réactions au point d'injection et réactions systémiques signalées à l'interrogatoire après l'administration d'INTANZA^{MC} 9 µg chez des adultes âgés de 18 à 59 ans, après l'administration d'INTANZA^{MC} 15 µg chez des adultes âgés de 60 ans ou plus ou après l'administration du vaccin antigrippal témoin à administration intramusculaire dans les études GID15, GID23, GID16 et GID17

Symptôme	Grade	Adultes âgés de 18 à 59 ans		Adultes âgés de 60 ans et plus	
		9 µg ID N = 2 384 %	15 µg IM N = 843 %	15 µg ID N = 2 974 %	15 µg IM N = 1 458 %
Réactions au point d'injection (évaluation du jour 0 au jour 8 après la vaccination)					
Douleurs au point d'injection	Toutes	41,9	44,0	22,2	17,1
	Intenses	0,1	0,1	0,2	0,0
Érythèmes au point d'injection	Tous	85,0	19,0	71,9	16,1
	Intenses	17,0	2,9	13,2	2,1
Oedèmes au point d'injection	Tous	62,7	14,9	39,0	9,7
	Importants	6,3	1,6	3,9	1,1
Indurations au point d'injection	Toutes	61,5	19,9	40,9	12,6
	Importantes	4,4	1,1	2,2	0,9
Ecchymoses au point d'injection	Toutes	8,3	6,5	4,3	4,2
	Importantes	0,5	0,4	0,4	0,2
Démangeaisons au point d'injection	Toutes	42,7	9,1	29,2	6,8
	Intenses	0,4	0,1	0,3	0,1
Réactions systémiques (évaluation du jour 0 au jour 21 après la vaccination)					
Accès de fièvre	Tous	3,8	3,5	2,4	3,5
	Modérés/intenses	0,8	0,7	0,5	0,6
Céphalées	Toutes	30,2	30,1	13,7	13,9
	Modérées/intenses	8,1	8,5	2,3	2,2
Malaises	Tous	17,3	18,4	9,0	8,4
	Modérés/intenses	5,4	6,0	2,0	2,3
Myalgies	Toutes	22,6	29,5	10,8	11,2
	Modérées/intenses	4,7	5,0	2,2	2,8
Frissons	Tous	8,7	8,0	4,1	4,8

	Modérés/intenses	Adultes âgés de 18 à 59 ans		Adultes âgés de 60 ans et plus	
		2,0	1,7	0,7	0,6

La douleur au point d'injection a été choisie comme paramètre d'évaluation exploratoire dans les études GID17 et GID23, à l'aide de deux questionnaires différents: une échelle d'évaluation verbale (Verbal Rating Scale ou VRS) et un questionnaire sur les résultats de la vaccination tels qu'évalués par le patient, élaborés selon les lignes directrices publiées par le European Regulatory Issues on Quality of Life Assessment Group (ERIQA). (19) (20) La plupart des participants (80,3% des adultes âgés de 18 à 59 ans ayant reçu INTANZA^{MC} 9 µg et 89,1% des adultes âgés de 60 ans et plus ayant reçu INTANZA^{MC} 15 µg) ont déclaré n'avoir ressenti aucune douleur ou une douleur à peine perceptible lors de l'administration intradermique. Vingt et un jours après la vaccination, 96% des adultes âgés de 18 à 59 ans et 97% des adultes âgés de 60 ans et plus ont déclaré être satisfaits du système de micro-injection intradermique et que la douleur au point d'injection était « tout à fait acceptable » ou « très acceptable ».-

TOXICOLOGIE

Études de toxicologie précliniques

L'évaluation non clinique de l'innocuité du vaccin antigrippal trivalent administré par voie intradermique (ID) a réuni deux études de toxicité avec administration de doses répétées, deux études sur la tolérance locale (dose unique et doses répétées) et une étude sur les effets de la toxicité sur le développement (tableau 8).

Tableau 8: Études de toxicologie précliniques sur INTANZAMC

Méthodologie de l'étude	Voie d'administration	Espèces	Produits administrés
Toxicité à doses répétées Quatre injections (jours 0, 14, 28, 42) Période d'observation: 44 ou 56 jours	ID ou IM	Lapin	Vaccin antigrippal à administration intradermique: - 6 µg d'hémagglutinine (HA)/souche grippale/0,1 mL - 9 µg d'HA/souche grippale/0,1 mL Vaccin antigrippal à administration intramusculaire: - 15 µg d'HA/souche grippale/0,5 mL

Méthodologie de l'étude	Voie d'administration	Espèces	Produits administrés
Toxicité à doses répétées Trois injections (jours 0, 14, 28) Période d'observation: 30 ou 42 jours	ID ou IM	Lapin	Vaccin antigrippal à administration intradermique: - 15 µg d'HA/souche grippale/0,1 mL - 21 µg d'HA/souche grippale/0,1 mL Vaccin antigrippal à administration intramusculaire: - 15 µg d'HA/souche grippale/0,5 mL
Tolérance locale Une injection (jour 0) Période d'observation: 3 ou 14 jours	ID	Lapin	Vaccin antigrippal intradermique: - 9 µg d'HA/souche grippale/0,1 mL
Tolérance locale Trois injections (jours 0, 14, 28) Période d'observation: 31 ou 42 jours	ID	Lapin	Vaccin antigrippal intradermique: - 9 µg d'HA/souche grippale/0,1 mL
Toxicité sur le développement Quatre injections: 24 et 10 jours avant l'accouplement, jour 6 ou 12 de gestation et jour 27 de gestation Période d'observation: 29 jours après l'accouplement ou 35 jours après la mise bas	ID	Lapin	Vaccin antigrippal intradermique: - 9 µg d'HA/souche grippale/0,1 mL

Toxicité systémique

Les études à doses répétées n'ont révélé aucun décès prématuré ou signe clinique indésirable, ni aucun effet indésirable sur le poids corporel, la consommation de nourriture, la santé de l'œil ou le poids des organes. Une légère baisse du taux de globules blancs a été observée chez les femelles après plusieurs injections intradermiques de la plus forte dose testée (21 µg d'HA/souche grippale), phénomène peut-être lié à la réaction inflammatoire locale au vaccin et à la migration de cellules immunitaires vers les organes lymphoïdes. Ce changement hématologique pourrait avoir un lien avec les observations microscopiques faites dans la rate et les ganglions lymphatiques (augmentation de la cellularité), observations jugées en rapport avec l'activité biologique du vaccin (stimulation immunitaire) et dénuées d'importance sur le plan toxicologique.

Tolérance locale

Les principaux effets observés dans toutes les études étaient des réactions locales consistant en un érythème et un œdème d'une durée d'une à deux semaines. Dans toutes les études consacrées à la tolérance locale ou à la toxicité à doses répétées menées avec ce vaccin, l'intensité des réactions au point d'injection allait d'un érythème très léger à un érythème modéré, associé à un œdème léger à important. L'intensité et l'incidence de ces effets locaux augmentaient avec le nombre

d'injections, et on notait un léger effet lié à la dose en ce qui concernait l'œdème. D'une manière générale, les réactions atteignaient leur point culminant (scores moyens maximaux) de plus en plus tôt après chaque injection, comparativement à la première injection, et étaient de courte durée. Toutes les réactions observées au point d'injection intradermique étaient histologiquement associées à des réponses inflammatoires (inflammation cutanée mixte) proportionnelles à la dose et qui disparaissaient partiellement après deux semaines.

L'évaluation des deux voies d'administration (intradermique et intramusculaire) n'a fourni aucun résultat spécifique, à l'exception d'une augmentation des réactions locales en cas d'injection intradermique postérieure à une première administration intramusculaire. Une résurgence des réactions aux points d'injection antérieurs a été rarement observée, à savoir chez deux lapins sur 136 (toutes études combinées) soumis à des administrations répétées. La localisation de ces réactions (apparues entre le point d'injection initial et les ganglions lymphatiques de drainage) laisse penser qu'elles sont probablement dues à la persistance locale de l'antigène sous la peau pendant les deux semaines d'intervalle entre les injections, ainsi qu'au recrutement de cellules mémoires locales après l'injection suivante.

Les réactions observées au point d'injection intradermique n'ont rien d'inattendu puisqu'elles sont le fruit de la réponse immunitaire déclenchée par l'exposition répétée au vaccin par voie intradermique (injections multiples, toutes les deux semaines). En effet, la réponse immunitaire est activée à proximité de la surface cutanée et les effets sont donc plus apparents qu'en cas d'administration intramusculaire.

Toxicité sur le développement

L'administration intradermique répétée du vaccin antigrippal (9 µg d'HA/souche grippale) à des lapines n'exerçait aucun effet sur les performances d'accouplement ni sur la fécondité. On n'a observé ni toxicité systémique maternelle pendant la gestation et l'allaitement, ni effet sur le développement pré- et post-natal, ni signe d'un quelconque pouvoir tératogène. Les réactions locales au traitement ont été principalement caractérisées par un œdème et un érythème légers à importants.

LISTE DE RÉFÉRENCES

- 1 World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008-2009 influenza season. *Wkly Epid Rec* 2008;83(9):81-7.
- 2 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Vaccine Safety and Adverse Events Following Immunization. Recommended Immunization. Active Immunizing Agents - Influenza Vaccine. Canadian Immunization Guide. 7th ed. Her Majesty the Queen in Right of Canada represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada; 2006. p. 80-4, 110, 131-3, 209-20.
- 3 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on influenza vaccination for the 2008-2009 season. *CCDR* 2008;34(ACS-3):1-46.
- 4 Data on file at Sanofi Pasteur Limited. Study GID15. Randomized, controlled, open-label, comparative trial of INTANZATM 9 µg compared to IM influenza vaccine 15 µg.
- 5 Data on file at Sanofi Pasteur Limited. Study GID17. Randomized, controlled, open-label, comparative trial of INTANZATM 15 µg compared to IM influenza vaccine 15 µg.
- 6 Data on file at Sanofi Pasteur Limited. Study GID23. Randomized, controlled, open-label, comparative trial of INTANZATM 9 µg compared to IM influenza vaccine 15 µg.
- 7 Data on file at Sanofi Pasteur Limited. Study GID16. Randomized, controlled, open-label, comparative trial of INTANZATM 15 µg and 21 µg compared to IM influenza vaccine 15 µg.
- 8 Holland D, et al. Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produced superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2008;198(5):650-8.
- 9 Data on file at Sanofi Pasteur Limited. Study GID09. Immunogenicity study of three dosages of inactivated, split virion influenza vaccine administered by intradermal route in the elderly.
- 10 Stratton K, et al. editors. Immunization safety review: influenza vaccines and neurological complications. Washington, DC: The National Academies Press; 2004. p.145.
- 11 Valladeau JA and Saeland S. Cutaneous dendritic cells. *Sem Immunol* 2005;17:273-83.
- 12 Lambert PH, Laurent PE. Intradermal vaccine delivery: Will new delivery systems transform vaccine administration? *Vaccine* 2008;26:3197-208.
- 13 Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature Rev Immunol* 2004;4:211-22.
- 14 Centers for Disease Control (CDC). Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR* 2008;57(RR07):1-60.
- 15 Bridges CB, et al. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA and Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2008. p. 259-90.

- 16 Casetti MC, et al. Report of a consultation on role of immunological assays to evaluate efficacy of influenza vaccines. Initiatives for Vaccine Research and Global Influenza Program, WHO, Geneva, Switzerland, 25 January 2005. *Vaccine* 2006;24:541-3.
- 17 Hobson D, et al. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Camb)* 1972;70(4):767-77.
- 18 European Medicines Evaluation Agency (EMA). Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96. 1997 Mar 12.
- 19 European Medicines Evaluation Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of Health-Related Quality of Life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. CHMP/EWP/139391/2004. 2005 Jul 27.
- 20 Chassany, et al. Patient-reported outcomes: the example of health-related quality of life - a European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. *Drug Inf J* 2002;36:209-38.

Service d'information sur les vaccins: 1-888-621-1146 ou 416-667-2779. Heures d'ouverture: de 8 h à 17 h (heure de l'est), du lundi au vendredi.

Monographie complète du produit disponible sur demande ou sur notre site:
www.sanofipasteur.ca

Renseignements sur le produit mis à jour en mai 2010

Fabriqué par:
Sanofi Pasteur SA
Lyon, France

Distribué par:
Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canada

R0-0510 Canada

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE CE DÉPLIANT

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS
AUX CONSOMMATEURS**

INTANZA^{MC}

Vaccin grippal (virion fragmenté, inactivé)

Ce dépliant est la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'INTANZA^{MC}. Il est spécifiquement destiné aux consommateurs. Comme il s'agit d'un résumé, il ne contient pas tous les renseignements pertinents rassemblés au sujet d'INTANZA^{MC}. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN

À quoi sert ce vaccin:

INTANZA^{MC} est un vaccin servant à prévenir la grippe. La grippe est une infection causée par le virus de l'influenza. Ce vaccin peut être administré aux adultes de 18 ans ou plus.

La plupart des personnes vaccinées par INTANZA^{MC} fabriqueront suffisamment d'anticorps pour être mieux protégées contre la grippe. Comme pour n'importe quel vaccin, il se peut que la vaccination par INTANZA^{MC} ne protège pas 100% des sujets.

Effets de ce médicament:

INTANZA^{MC} induit une autoprotection naturelle de l'organisme contre le virus de la grippe. Après une vaccination antigrippale, l'organisme se met à produire des substances appelées anticorps. Les anticorps aident l'organisme à lutter contre les maladies. Si une personne vaccinée entre en contact avec un des microbes responsables de la grippe, l'organisme est en principe armé pour le détruire.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

- Ne pas administrer INTANZA^{MC} à une personne ayant déjà eu une réaction allergique:
 - aux oeufs ou aux produits à base d'oeufs
 - aux protéines de poulet
 - à un composant quelconque d'INTANZA^{MC} ou de son contenant

Nature de l'ingrédient médicamenteux:

Chaque dose de 0,1 mL dose d'INTANZA^{MC} contient 9 µg ou 15 µg d'hémagglutinine (HA) de virus grippal fractionné*, inactivé, de chacune des souches énumérées ci-dessous:

A/California/7/2009 (H1N1)-souche analogue,
A/Perth/16/2009 (H3N2)-souche analogue et
B/Brisbane/60/2008

Les ingrédients non médicinaux importants sont les suivants:

Les résidus du processus de fabrication: néomycine, formaldéhyde, ovalbumine et Triton X^{MD}100 peuvent être présents à l'état de traces.

Les formes pharmaceutiques sont:

INTANZA^{MC} est un vaccin liquide qui s'injecte immédiatement sous la surface de la peau. Chaque dose à un volume de 0,1 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le vaccin INTANZA^{MC} protège uniquement contre les souches du virus grippal qu'il contient et celles qui leur sont étroitement apparentées.

INTANZA^{MC} ne protège pas contre les autres souches du virus de la grippe.

Si vous appartenez à l'une des catégories suivantes, consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien AVANT d'utiliser INTANZA^{MC}:

- **Personnes présentant une fièvre élevée ou une maladie grave.** Remettez la vaccination à plus tard, jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.
- **Personnes présentant une allergie à un composant quelconque du vaccin ou de son contenant.**
- **Personnes atteintes d'une maladie évolutive du système nerveux.** Votre médecin vous conseillera un moment plus propice pour recevoir le vaccin.
- **Personnes ayant présenté un syndrome de Guillain et Barré (SGB) 6 à 8 semaines après une précédente administration de vaccin antigrippal.**
- **Personnes atteintes d'une maladie du système immunitaire ou qui suivent un traitement médical qui affaiblit le système immunitaire.** Il est possible que le vaccin vous confère un niveau de protection plus faible qu'aux personnes dont le système immunitaire est intact.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

Aucune étude n'a été menée sur l'administration d'INTANZA^{MC} avec d'autres vaccins.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose habituelle

Personnes âgées de 18 à 59 ans: 9 µg d'HA/0,1 mL.

Personnes âgées de 60 ans et plus: 15 µg d'HA/0,1 mL.

Le vaccin doit être administré sous la peau (par voie intradermique), dans la région de l'épaule (deltoïde).

Surdosage

Sans objet pour ce vaccin.

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

MODALITÉS À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme n'importe quel médicament, un vaccin peut occasionner des effets secondaires. Le risque de problèmes graves associé à INTANZA^{MC} est très limité. Les faibles risques associés à INTANZA^{MC} sont très inférieurs à ceux associés à la maladie contre laquelle il vous protège.

Le vaccin antigrippal ne peut pas causer la grippe parce qu'il ne contient pas de virus vivant. Comme le vaccin s'administre immédiatement sous la surface de la peau, les effets secondaires les plus fréquents surviennent à l'endroit où vous recevez l'injection et comprennent une rougeur, un gonflement, la formation d'une bosse, des démangeaisons et des douleurs. Il se peut que vous ayez mal à la tête et aux muscles et que vous vous sentiez fatigué(e). Habituellement, les effets secondaires sont légers et peuvent durer de un à trois jours.

Les réactions allergiques graves aux vaccins antigrippaux sont très rares. Un effet secondaire très rare, mais possible, de la vaccination antigrippale est le syndrome de Guillain et Barré (SGB). Il s'agit d'une maladie auto-immune qui attaque le système nerveux. Le SGB provoque un affaiblissement et des sensations anormales. La plupart des patients se rétablissent complètement.

Si vous ne vous sentez pas bien après la vaccination avec INTANZA^{MC}, signalez-le le plus tôt possible à votre médecin, infirmière ou pharmacien. La présente liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'apparition d'effets inattendus après la vaccination par INTANZA^{MC}, consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

Conserver au réfrigérateur entre 2° et 8°C (35° et 46°F). **Ne pas congeler.** Jeter le produit s'il a été exposé au gel.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption
Tenir hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

L'agence de santé publique du Canada recueille des renseignements sur les événements indésirables graves et inattendus des vaccins suite à leur administration afin de surveiller leur innocuité.

Si vous croyez que vous ou votre enfant avez subi un effet grave ou inattendu suite à l'administration d'un vaccin, vous pouvez en informer l'agence de santé publique du Canada:

numéro de téléphone sans frais: 1-866-844-0018

numéro de télécopieur sans frais: 1-866-844-5931

web: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-eng.php>

courrier ordinaire:

The Public Health Agency of Canada

Vaccine Safety Section

130 Colonnade Road

Ottawa, ON K1A 0K9

A/L 6502A

REMARQUE: Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant de les déclarer à l'Agence de santé publique du Canada. L'Agence de santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR EN SAVOIR PLUS

On peut trouver le présent document et la monographie complète destinée aux professionnels de la santé sur le site: www.sanofipasteur.ca ou en communiquant avec le fabricant du vaccin, Sanofi Pasteur Limited, 1755 Steeles Avenue West, Toronto, Ontario, M2R 3T4.

Téléphone: 1-888-621-1146 (sans frais) ou 416-667-2779

Heures de bureau: 08 h à 17 h (heure de l'est), du lundi au vendredi.

Ce dépliant a été rédigé par Sanofi Pasteur Limited.

Dernière mise à jour: mai 2010

R0-0510 Canada