

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

AFLURIA^{MD} TETRA

Vaccin antigrippal quadrivalent inactivé (à virion fragmenté)

Souches 20XX-20XX :
Virus analogue à A/souche officielle (H1N1)
Virus analogue à A/souche officielle (H3N2)
Virus analogue à B/souche officielle
Virus analogue à B/souche officielle

Suspension pour injection

Agent d'immunisation active pour la prévention de la grippe

Code ATC : J07B B

Promoteur :

Seqirus Pty Ltd
63 Poplar Road
Parkville VIC 3052
Australie

Date d'approbation initiale :

<22 FÉVRIER 2018>

Distribué par :

Seqirus Canada Inc.
55, rue Metcalfe, bureau 1460
Ottawa (Ontario) K1P 6L5

Numéro de contrôle de la présentation : 203436

AFLURIA^{MD} TETRA est une marque déposée de Seqirus UK limitée et de ses affiliées.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
3.1 Posologie recommandée	3
3.2 Administration	4
4 SURDOSAGE	4
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	5
6 DESCRIPTION	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Allaitement	7
7.1.3 Enfants.....	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (adultes).....	8
8.3 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	10
8.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.1 Aperçu.....	13
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1 Mode d'action	13
10.2 Pharmacodynamique	13
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
13 ESSAIS CLINIQUES	15
13.1 Conception des essais et aspects démographiques des études	15
13.2 Résultats des études.....	17
14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	21

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AFLURIA^{MD} TETRA est indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants âgés de 5 ans et plus pour la prévention de la grippe causée par les virus de la grippe de types A et B contenus dans le vaccin.

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

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 5 à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'AFLURIA^{MD} TETRA dans la population pédiatrique ont été démontrées chez les enfants âgés de 5 ans ou plus; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada. Voir les sections 7.1.3 : *Enfants*, 8.3 : *Effets indésirables observés dans les essais cliniques (enfants)* et 13.2 : *Résultats des études*.

Les données cliniques n'ont pas été évaluées pour l'utilisation d'AFLURIA^{MD} TETRA chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

AFLURIA^{MD} TETRA est contre-indiqué chez les personnes présentant des réactions allergiques graves connues (p. ex., anaphylaxie) à l'une des composantes, au vaccin ou à une dose antérieure de tout vaccin contre la grippe. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 5 : *Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement*.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée

Le schéma posologique recommandé pour AFLURIA^{MD} TETRA est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : Posologie recommandée d'AFLURIA^{MD} TETRA par groupe d'âge

Groupe d'âge	Dose	Nombre de doses
5 à < 9 ans	0,5 mL	1 ou 2 ^a
≥ 9 ans	0,5 mL	1

^a Les enfants âgés de 5 à < 9 ans n'ayant pas été vaccinés précédemment doivent recevoir 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle.

3.2 Administration

La vaccination doit se faire par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde au haut du bras.

Le vaccin est un liquide limpide à légèrement opaque, avec des sédiments qui reviennent en suspension lorsqu'on l'agite.

Juste avant l'utilisation, bien agiter la seringue ou la fiole et procéder à une inspection visuelle. Ne pas utiliser s'il reste des particules ou en cas de changement de couleur.

Lorsque la fiole multidose est utilisée, il faut bien l'agiter et procéder à une inspection avant le prélèvement de chaque dose. 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.

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

4 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune information sur l'administration d'une surdose d'AFLURIA^{MD} TETRA.

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
IM	Suspension pour injection IM Chaque dose de 0,5 mL contient 15 µg d'HA de chacune des souches de virus de la grippe énumérées ci-dessous.	-Chlorure de calcium -Hydrogénophosphate de disodium (anhydre) -Dihydrogénophosphate de potassium -Dihydrogénophosphate de sodium -Chlorure de potassium -Chlorure de sodium -Thimérosal* -Eau pour injection Chaque dose peut également contenir du taurodéoxycholate de sodium, de l'ovalbumine (une protéine présente dans les œufs) et les éléments suivants présents à l'état de trace : bêta-propiolactone, sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B et saccharose.

* Fioles multidoses seulement.

Pour la saison grippale 20XX/20XX dans l'hémisphère Nord, AFLURIA^{MD} TETRA contient les souches suivantes :

- Virus analogue à A/souche officielle (H1N1) [A/souche réelle (H1N1)]
- Virus analogue à A/souche officielle (H3N2) [A/souche réelle (H3N2)]
- Virus analogue à B/souche officielle (B/souche réelle)
- Virus analogue à B/souche officielle (B/souche réelle)

Conditionnement

Seringue sans aiguille

Seringue de verre de type 1 préremplie à dose unique.

Le corps de la seringue est conçu avec un adaptateur Luer-Lok^{MC} pour permettre de fixer une aiguille disponible sur le marché avant l'administration. Les matériaux de la seringue et du joint du piston ne contiennent pas de latex. AFLURIA^{MD} TETRA est considéré sécuritaire pour les personnes allergiques au latex.

Les seringues préremplies sont emballées dans des plateaux en plastique moulé recouverts d'une pellicule à décoller; les plateaux sont emballés dans des boîtes résistantes à l'eau.

Chaque boîte contient 10 seringues à dose unique emballées dans deux plateaux.

Fiole multidose

Fiole multidose en verre de type 1.

La fiole multidose est fermée par un bouchon et scellée par une capsule en aluminium et un couvercle en plastique déchirable. Une fois enlevé, le couvercle ne peut être remplacé sur la fiole. Le bouchon de la fiole ne contient pas de latex. AFLURIA^{MD} TETRA est considéré sécuritaire pour les personnes allergiques au latex.

Chaque fiole est emballée dans une boîte résistante à l'eau.

6 DESCRIPTION

AFLURIA^{MD} TETRA est un liquide stérile, limpide à légèrement opaque avec des sédiments qui reviennent en suspension pour former une suspension homogène lorsqu'on agite le produit.

AFLURIA^{MD} TETRA est un vaccin antigrippal inactivé préparé à partir de virus cultivés dans la cavité allantoïdienne d'œufs de poule embryonnés, purifié par centrifugation zonale, inactivé à la bêta-propiolactone et dissocié au taurodéoxycholate de sodium.

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la saison 20XX - 20XX dans l'hémisphère Nord.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

AFLURIA^{MD} TETRA ne doit en aucune circonstance être administré par voie intravasculaire.

Les seringues préremplies sont à usage unique seulement.

Avant l'administration de toute dose d'AFLURIA^{MD} TETRA, il faut interroger la personne qui recevra le vaccin sur ses antécédents personnels et familiaux, ainsi que sur son état de santé récent. Il faut notamment aborder les antécédents d'immunisation, l'état de santé actuel, les principales allergies et tout effet indésirable associé à des immunisations antérieures.

Avant l'injection de tout agent biologique, la personne responsable d'administrer le produit doit prendre toutes les précautions connues pour prévenir une réaction allergique ou toute autre réaction. Comme c'est le cas avec tous les vaccins injectables, une prise en charge et une supervision médicales appropriées doivent toujours être immédiatement disponibles, advenant le cas rare où une réaction anaphylactique se produirait à la suite de l'administration du vaccin.

L'immunisation par AFLURIA^{MD} TETRA doit être différée chez les patients atteints d'une maladie fébrile ou d'une infection aiguë.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins, l'immunisation par AFLURIA^{MD} TETRA peut ne pas protéger 100 % des personnes contre la grippe.

Sang

Comme pour toutes les injections intramusculaires, l'administration d'AFLURIA^{MD} TETRA doit être envisagée avec prudence chez les patients qui présentent des troubles hémorragiques significatifs sur le plan clinique.

Système immunitaire

Chez les patients immunocompromis, la production d'anticorps peut être plus faible.

Système nerveux

Si un syndrome de Guillain-Barré est apparu dans les 6 semaines suivant l'administration d'un vaccin antigrippal antérieur, la décision d'administrer AFLURIA^{MD} TETRA doit reposer sur une évaluation prudente des risques et des bienfaits potentiels.

Santé sexuelle

Fertilité

On n'a pas évalué si AFLURIA^{MD} TETRA pouvait avoir un effet sur la fertilité.

Une étude de reproduction menée sur des rates vaccinées par un vaccin antigrippal trivalent similaire fabriqué par Seqirus n'a montré aucune altération de la fertilité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'administration d'AFLURIA^{MD} TETRA à des femmes enceintes qui permette de déterminer les risques pour la grossesse associés au vaccin. Les données dont on dispose sur l'administration d'un vaccin antigrippal trivalent similaire fabriqué par Seqirus à des femmes enceintes sont insuffisantes pour déterminer les risques pour la grossesse associés au vaccin.

Une étude de toxicité reproductive chez l'animal a été menée avec un vaccin antigrippal trivalent similaire fabriqué par Seqirus. Cette étude n'a pas démontré d'effet toxique sur la mère ou le développement fœtal (voir la section 14 : *Toxicologie non clinique*).

Le CCNI considère que la vaccination antigrippale pendant la grossesse est sûre et recommande la vaccination antigrippale à tout stade de la grossesse chez les femmes enceintes atteintes d'affections les exposant à un risque élevé de complications de la grippe.

7.1.2 Allaitement

L'innocuité et l'efficacité d'AFLURIA^{MD} TETRA n'ont pas été établies chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de < 5 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'est pas autorisée par Santé

Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'AFLURIA^{MD} TETRA a été examinée dans deux études cliniques de phase 3 : une étude chez des adultes âgés de 18 ans et plus (n = 1 721) et une étude chez des enfants âgés de 5 à < 18 ans (n = 1 621).

Chez les adultes âgés de 18 à < 65 ans, la réaction indésirable au point d'injection la plus fréquemment signalée dans les études cliniques sur AFLURIA^{MD} TETRA a été la douleur (≥ 40 %). Les effets indésirables systémiques les plus fréquents ont été les myalgies et les céphalées (≥ 20 %). Chez les adultes âgés de ≥ 65 ans, la réaction indésirable au point d'injection la plus fréquemment signalée dans les études cliniques sur AFLURIA^{MD} TETRA a été la douleur (≥ 20 %). L'effet indésirable systémique le plus fréquent a été la myalgie (≥ 10 %).

Chez les enfants âgés de 5 à < 18 ans, les réactions indésirables au point d'injection les plus fréquemment signalées dans les études cliniques sur AFLURIA^{MD} TETRA ont été la douleur (51,4 %), la rougeur (17,1 %) et l'enflure (13,8 %). Les effets indésirables systémiques les plus fréquents ont été les céphalées (15,5 %) et les myalgies (13,1 %).

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (adultes)

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

Des données cliniques sur l'innocuité d'AFLURIA^{MD} TETRA chez l'adulte ont été recueillies dans un essai clinique, l'**étude CSLCT-QIV-13-01**, un essai à répartition aléatoire et à double insu contre traitement actif mené aux États-Unis auprès de 3 449 sujets âgés de 18 ans et plus. Les sujets de la population de l'analyse de l'innocuité ont reçu une dose d'AFLURIA^{MD} TETRA (n = 1 721) ou une dose de l'une des deux formulations du vaccin comparateur antigrippal trivalent (VAT-1 n = 864 ou VAT-2 n = 864), contenant chacune un virus de la grippe de type B qui correspondait respectivement à l'un ou l'autre des deux virus de type B contenus dans AFLURIA^{MD} TETRA (un virus de type B de la lignée Yamagata ou un virus de type B de la lignée Victoria). L'âge moyen de la population était de 58 ans, 57 % des sujets étaient des femmes et les sujets appartenaient aux groupes raciaux suivants : 82 % étaient de race blanche, 16 % étaient de race noire et 2 % étaient de race autre; 5 % des sujets étaient d'origine hispanique/latine. Les sous-groupes d'âge étaient de 18 à < 65 ans et 65 ans et plus, et l'âge moyen dans ces sous-groupes était respectivement de 43 ans et de 73 ans (Voir la section 13 : *Essais cliniques*).

Les réactions indésirables locales (au point d'injection) et les effets indésirables systémiques ont été sollicités pendant 7 jours suivant la vaccination (tableau 3). La cellulite au point d'injection, les réactions ressemblant à une cellulite (définies par la coexistence d'une douleur,

d'une rougeur et d'une enflure/grosseur de grade 3) et les cas d'enflure/de grosseur de grade 3 ont fait l'objet d'un suivi pendant 28 jours suivant la vaccination. Les effets indésirables non sollicités ont été recueillis pendant 28 jours suivant la vaccination. Les effets indésirables (EI) graves, incluant la mort, ont été recueillis pendant 180 jours suivant la vaccination.

Tableau 3 : Proportion de sujets par cohorte d'âge ayant présenté des réactions indésirables locales ou des effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant l'administration d'AFLURIA^{MD} TETRA ou d'un vaccin antigrippal trivalent (VAT) (étude CSLCT-QIV-13-01)

	Pourcentage (%) ^a des sujets de chaque cohorte d'âge signalant un événement											
	Sujets âgés de 18 à < 65 ans						Sujets âgés de ≥ 65 ans					
	AFLURIA ^{MD} TETRA n = 854 ^b		VAT-1 n = 428 ^b		VAT-2 n = 430 ^b		AFLURIA ^M ^D TETRA n = 867 ^b		VAT-1 n = 436 ^b		VAT-2 n = 434 ^b	
	Tout gr.	Gr. 3	Tout gr.	Gr. 3	Tout gr.	Gr. 3	Tout gr.	Gr. 3	Tout gr.	Gr. 3	Tout gr.	Gr. 3
Réactions indésirables locales^c												
Douleur	47,9	0,7	43,7	1,4	50,7	1,2	24,6	0,1	22,7	0	21,0	0,2
Enflure/grosseur	3,7	0,1	2,3	0	3,5	0,2	3,2	0,5	1,8	0	1,6	0
Rougeur	2,9	0	2,8	0	2,8	0	4,2	0,3	2,1	0	2,5	0,2
Effets indésirables systémiques^d												
Myalgies (douleurs musculaires)	25,5	1,9	23,4	1,4	24,2	1,2	12,7	0,3	14,0	0,7	12,2	0,5
Céphalées	21,7	1,7	15,2	0,9	19,1	1,2	8,4	0	7,1	0,2	7,8	0,7
Sensation de malaise physique	8,9	0,7	9,1	0	9,3	0,7	4,4	0,5	5,0	0,2	5,1	0,2
Nausées	6,9	0,6	7,7	0,5	6,3	1,2	1,6	0	1,8	0	2,1	0,2
Frissons	4,8	0,6	4,4	0,2	4,7	0,5	2,0	0	2,1	0,5	1,4	0,2
Vomissements	1,5	0,4	0,9	0	2,3	0,7	0,5	0,1	0	0	0,7	0,2
Fièvre	1,1	0,4	0,9	0	0,5	0	0,2	0	0,9	0	0,5	0,2

Abréviations : Gr. 3 = Grade 3; TIV-1, Afluria^{MD} TI homologué aux États-Unis en 2014-2015; TIV-2, TIV avec l'autre souche B.

^a Proportion de sujets signalant chaque réaction indésirable ou effet indésirable systémique sollicités par groupe de vaccin de l'étude, en fonction du nombre de sujets ayant fourni toute information de suivi de l'innocuité pour au moins une valeur de données sur un signe/symptôme particulier.

^b n = nombre de sujets dans la population de l'analyse de l'innocuité pour chaque groupe de vaccin de l'étude.

^c Réactions indésirables locales : Une douleur de grade 3 est une douleur qui empêche le sujet de mener ses activités quotidiennes; enflure/grosseur et rougeur: tout grade = ≥ 20 mm de diamètre, grade 3 = ≥ 100 mm de diamètre.

^d Effets indésirables systémiques : Fièvre : tout grade = ≥ 38,0 °C, grade 3 = ≥ 39,0 °C; le grade 3 pour tous les autres effets indésirables est un niveau de gravité qui empêche le sujet de mener ses activités quotidiennes.

Aucun sujet n'a présenté de réaction ressemblant à une cellulite ni de cellulite au point d'injection dans les trois groupes de vaccin au cours de l'étude.

Dans l'étude CSLCT-QIV-13-01, les céphalées (3,8 %) ont été les effets indésirables non sollicités les plus fréquemment signalés par les sujets âgés de ≥ 18 ans à qui l'on a administré AFLURIA^{MD} TETRA. Les autres effets indésirables non sollicités fréquemment signalés

(signalés par ≥ 1 % des sujets) ont été les suivants : douleur oropharyngée (1,8 %), douleur dorsale (1,5 %), diarrhée (1,3 %) et rhinorrhée (1,0 %).

Chez les sujets âgés de 18 à < 65 ans recevant AFLURIA^{MD} TETRA, les effets indésirables non sollicités fréquemment signalés ont été les suivants : céphalées (5,3 %), douleur oropharyngée (2,5 %), douleur dorsale (1,9 %), diarrhée (1,6 %), toux (1,3 %) et nausées (1,1 %).

Chez les sujets âgés de > 65 ans, les effets indésirables non sollicités fréquemment signalés ont été les suivants : céphalées (2,3 %), rhinorrhée (1,3 %), douleur oropharyngée (1,2 %) et douleur dorsale (1,2 %).

Au cours des 180 jours suivant la vaccination, 2,3 %, 1,6 % et 1,5 % de tous les sujets qui ont reçu AFLURIA^{MD} TETRA, TIV-1 et TIV-2, respectivement, ont présenté des EI graves, y compris six mortalités, cinq dans le groupe d'AFLURIA^{MD} TETRA et une dans le groupe TIV-2. La majorité des EI graves sont survenues après la journée d'étude 28 et chez les sujets ≥ 65 ans qui souffraient de maladies comorbides. Aucun EI grave ni aucune mortalité ne semble lié aux vaccins à l'étude.

8.3 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Les données cliniques sur l'innocuité d'AFLURIA^{MD} TETRA chez les enfants et les adolescents ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique, l'étude **CLSCT-QIV-13-02**, un essai à répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur, contre traitement actif mené aux États-Unis auprès de 2 278 sujets âgés de 5 à moins de 18 ans. Les sujets de la population de l'analyse de l'innocuité (n = 2 252) ont reçu une dose d'AFLURIA^{MD} TETRA (n = 1 692) ou d'un vaccin antigrippal quadrivalent (VAQ) comparateur homologué aux États-Unis (n = 560). Les sujets de l'étude devaient recevoir un seul vaccin ou deux vaccins à 28 jours d'intervalle selon leurs antécédents de vaccination précédents. Les sujets étaient stratifiés dans l'une des deux cohortes d'âge de 5 à moins de 9 ans ou de 9 à moins de 18 ans (51,2 % et 48,8 % de la population de l'étude, respectivement). L'âge moyen de la population était de 9,5 ans, 52,1 % étaient des garçons et les groupes raciaux étaient composés de 73,3 % de Blancs, de 20,7 % de Noirs, de 0,8 % d'Asiatiques, de 0,3 % d'Indiens américains/Amérindiens et de 0,7 % de natifs d'Hawaï/Polynésiens; 23,8 % des sujets étaient des Hispaniques/Latinos (voir la section 13 : *Essais cliniques*).

Les réactions indésirables locales (au point d'injection) et les effets indésirables systémiques ont été sollicités pendant 7 jours suivant la vaccination (tableau 3). Les réactions ressemblant à une cellulite (définies par la coexistence d'une douleur, d'une rougeur et d'une enflure/grosseur de grade 3) et les cas d'enflure/de grosseur de grade 3 ont fait l'objet d'un suivi pendant 28 jours suivant la vaccination. Les sujets avaient reçu comme instruction de signaler toute réaction ressemblant à une cellulite dans les 24 heures et de se présenter à la clinique dans de tels cas. Les effets indésirables non sollicités ont été recueillis pendant 28 jours suivant la vaccination. Les effets indésirables (EI) graves, incluant la mort, ont été recueillis pendant 180 jours suivant la vaccination.

Tableau 4 : Proportion de sujets par cohorte d'âge ayant présenté des réactions indésirables locales ou des effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant l'administration d'AFLURIA^{MD} TETRA ou d'un vaccin

antigrippal quadrivalent (VAQ) comparateur, sans égard à l'existence d'un lien de causalité (Étude CSLCT-QIV-13-02)

	Pourcentage (%) ^a des sujets de chaque cohorte d'âge signalant un événement							
	Sujets âgés de 5 à < 9 ans				Sujets âgés de 9 à < 18 ans			
	AFLURIA ^{MD} TETRA n = 829 ^b		VAQ comparateur n = 274 ^b		AFLURIA ^{MD} TETRA n = 792 ^b		VAQ comparateur n = 261 ^b	
	Tout gr.	Gr. 3	Tout gr.	Gr. 3	Tout gr.	Gr. 3	Tout gr.	Gr. 3
Réactions indésirables locales ^c								
Douleur	51,3	0,8	49,6	0,7	51,5	0,3	45,2	0,4
Rougeur	19,4	3,5	18,6	1,8	14,8	1,9	16,1	1,9
Enflure/grosseur	15,3	3,4	12,4	2,2	12,2	2,0	10,7	1,9
Effets indésirables systémiques ^d								
Céphalées	12,3	0,1	10,6	0,4	18,8	0,4	14,6	0,4
Myalgies	9,8	0,1	11,3	0,4	16,7	0,3	11,1	0,4
Sensation de malaise physique et fatigue	8,8	0,4	5,8	0	10,0	0,4	7,7	0
Nausées	7,1	0,1	8,4	0	7,7	0	8,0	0
Diarrhée	5,2	0	3,6	0	5,4	0	4,2	0
Fièvre	4,5	1,2	3,6	0,7	2,1	0,5	0,8	0
Vomissements	2,4	0,2	4,4	0	1,8	0	2,3	0

Abréviations : Gr. 3 = Grade 3; Comparateur, vaccin antigrippal quadrivalent comparateur (Fluarix^{MD} Quadrivalent [GlaxoSmithKline Biologicals])

^a Le pourcentage (%) est tiré du nombre de sujets signalant l'événement, divisé par la population de l'analyse de l'innocuité sur sollicitation dans chaque groupe de vaccin et cohorte d'âge.

^b n = nombre de sujets dans la population de l'analyse de l'innocuité sur sollicitation (sujets vaccinés ayant fourni toute donnée d'innocuité sur sollicitation) pour chaque groupe de vaccin de l'étude. La population de l'analyse de l'innocuité sur sollicitation était la même pour chaque événement.

^c Réactions indésirables locales : Une douleur de grade 3 est une douleur qui empêche le sujet de mener ses activités quotidiennes; enflure/grosseur et rougeur: tout grade = ≥ 0 mm de diamètre, grade 3 = ≥ 30 mm de diamètre.

^d Effets indésirables systémiques : Fièvre : tout grade = $\geq 38,0$ °C, grade 3 = $\geq 39,0$ °C; le grade 3 pour tous les autres effets indésirables est un niveau de gravité qui empêche le sujet de mener ses activités quotidiennes.

Un sujet a présenté une réaction ressemblant à une cellulite (définie comme la coexistence d'une douleur, d'une rougeur et d'une enflure sévères) au point d'injection après la vaccination par AFLURIA^{MD} TETRA.

Dans l'étude CSLCT-QIV-13-02, la toux (2,1 %) a été l'effet indésirable non sollicité le plus fréquemment signalé par les sujets âgés de 5 à < 18 ans à qui l'on a administré AFLURIA^{MD} TETRA. Les autres effets indésirables non sollicités fréquemment signalés (signalés par ≥ 1 % des sujets) ont été les suivants : douleur oropharyngée (1,3 %), pyrexie (1,3 %) et infection des voies respiratoires supérieures (1,1 %).

Les effets indésirables non sollicités les plus fréquemment signalés chez les sujets recevant AFLURIA^{MD} TETRA âgés de 5 à < 9 ans à la suite de l'administration de la première ou de la deuxième dose comprenaient les suivants : toux (2,8 %), pyrexie (2,1 %), céphalées (1,2 %), rhinorrhée (1,2 %), infection des voies respiratoires supérieures (1,2 %), syndrome pseudo-

grippal (1,0 %) et douleur oropharyngée (1,0 %).

Chez les sujets âgés de 9 à < 18 ans recevant AFLURIA^{MD} TETRA, les effets indésirables non sollicités les plus fréquents comprenaient les suivants : douleur oropharyngée (1,6 %), toux (1,3 %) et infection des voies respiratoires supérieures (1,0 %).

Aucune mortalité liée au vaccin n'a été signalée dans l'étude CSLCT-QIV-13-02 menée auprès d'une population pédiatrique. Au cours des 180 jours suivant les vaccinations, les personnes qui ont reçu AFLURIA^{MD} TETRA et le vaccin comparateur ont présenté des taux d'effets indésirables similaires. Aucun des EI graves ne semblait lié aux vaccins de l'étude, sauf un cas d'infection par le virus de la grippe de type B (considéré comme un échec vaccinal) qui a été observé chez une personne ayant reçu AFLURIA^{MD} TETRA.

8.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

L'administration du vaccin antigrippal trivalent 2010 Southern Hemisphere de Seqirus (AFLURIA^{MD} TIV, fabriqué par CSL, maintenant Seqirus Pty Ltd) a été liée à une hausse des taux de fièvre et de convulsions fébriles, surtout chez les enfants âgés de moins de 5 ans, par rapport aux années précédentes. Des effets fébriles ont également été observés chez les enfants âgés de 5 à < 9 ans.

À la suite d'une enquête approfondie sur les effets indésirables du 2010 Southern Hemisphere, Seqirus a modifié les conditions de fabrication. Un programme clinique a subséquemment été mis sur pied où AFLURIA^{MD} TETRA a été administré à des adultes et à des enfants. Les taux de fièvre chez les enfants âgés de 5 à < 9 ans dans le cadre de l'étude CSLCT-QIV-13-02 portant sur AFLURIA^{MD} TETRA étaient inférieurs à ceux observés dans plusieurs études cliniques portant sur Afluria TIV menées avant 2010 (voir les sections 8.2 et 8.3). Les résultats révèlent que le profil d'innocuité d'AFLURIA^{MD} TETRA chez les enfants âgés de 5 ans ou plus est similaire à celui d'un vaccin comparateur homologué aux États-Unis.

Les données postérieures à la mise en marché sont limitées pour AFLURIA^{MD} TETRA. La préparation d'AFLURIA^{MD} TETRA repose sur le vaccin antigrippal trivalent (VAT) de Seqirus (AFLURIA^{MD} TIV), à l'exception d'une souche de virus de la grippe de type B supplémentaire. Les effets indésirables signalés spontanément après l'homologation d'AFLURIA^{MD} TIV sont présentés ci-dessous.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques ou réactions immédiates d'hypersensibilité, y compris le choc anaphylactique

Affections du système nerveux

Névralgie, paresthésie et convulsions, encéphalomyélite, névrite ou neuropathie et syndrome de Guillain-Barré

Affections vasculaires

Vasculite pouvant être associée à une atteinte rénale transitoire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Prurit, urticaire et éruption cutanée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Cellulite et enflure importante au point d'injection. Syndrome pseudo-grippal

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Aucune étude d'interaction n'a été menée pour évaluer l'interaction entre les vaccins antigrippaux en général et d'autres vaccins ou médicaments.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La grippe et ses complications font suite à l'infection par le virus de la grippe. La surveillance mondiale de la grippe recense annuellement des variants antigéniques. Par exemple, depuis 1977, des variants antigéniques des virus de la grippe A (H1N1 et H3N2) et de la grippe B sont en circulation à l'échelle mondiale. Depuis 2001, deux lignées distinctes de la grippe B (les lignées Victoria et Yamagata) circulent en même temps à l'échelle mondiale. Aucun niveau spécifique du titre d'anticorps mesuré par la méthode de l'inhibition de l'hémagglutination (IH) post-vaccination par un vaccin antigrippal inactivé n'a été corrélé à une protection contre le virus de la grippe. Dans certaines études chez l'humain, des titres d'anticorps égaux ou supérieurs à 1:40 ont été associés à une protection contre la grippe chez jusqu'à 50 % des sujets.

Les anticorps contre un type ou sous-type de virus de la grippe ne confèrent que peu ou pas de protection contre les autres types ou sous-types. De plus, les anticorps dirigés contre un variant antigénique du virus de la grippe pourraient ne pas protéger contre un nouveau variant antigénique du même type ou sous-type. Le développement fréquent de variants antigéniques par un phénomène de dérive antigénique constitue le fondement virologique des épidémies saisonnières et la raison pour laquelle de nouvelles souches sont substituées ou ajoutées dans le vaccin antigrippal chaque année. Ainsi, les vaccins antigrippaux inactivés contiennent de façon standard l'hémagglutinine (HA) de quatre souches (soit typiquement deux de type A et deux de type B) représentant les virus de la grippe susceptibles de circuler pendant l'hiver à venir.

10.2 Pharmacodynamique

La séroprotection est généralement obtenue en 2 à 3 semaines.

La revaccination annuelle par un vaccin actuel est recommandée, car l'immunité décline durant l'année qui suit la vaccination et parce que les souches en circulation du virus de la grippe changent d'une année à l'autre.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Température :

Entreposer *au réfrigérateur* à une température comprise entre 2 et 8 °C.
NE PAS CONGELER. Si le produit a été congelé, ne pas l'utiliser.

Lumière :

Conserver le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Autre :

La durée de conservation du vaccin est de 12 mois.
Ne pas utiliser AFLURIA^{MD} TETRA passé la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

Toute quantité inutilisée restant dans la seringue à usage unique doit être jetée.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin antigrippal inactivé (à virion fragmenté)

Propriétés physicochimiques : Le vaccin est conforme aux normes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du CCNI pour la saison grippale [ANNÉE - ANNÉE] et est formulé pour contenir 60 µg d'hémagglutinine (HA) par dose de 0,5 mL, dans les proportions recommandées de 15 µg d'HA de chacune des quatre souches grippales recommandées pour la saison grippale [ANNÉE - ANNÉE] dans l'hémisphère Nord.

Caractéristiques du produit

AFLURIA^{MD} TETRA est un liquide stérile, limpide à légèrement opaque avec des sédiments qui reviennent en suspension pour former une suspension homogène lorsqu'on agite le produit.

AFLURIA^{MD} TETRA est préparé à partir de virus cultivés dans la cavité allantoïdienne d'œufs de poule embryonnés, purifié par centrifugation zonale, inactivé à la bêta-propiolactone et dissocié au taurodéoxycholate de sodium.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception des essais et aspects démographiques des études

L'immunogénicité et l'innocuité d'AFLURIA^{MD} TETRA ont été examinées dans deux études cliniques de phase 3; une étude chez des adultes âgés de 18 ans et plus (étude CSLCT-QIV-13-01) et une étude chez des enfants âgés de 5 à < 18 ans (étude CSLCT-QIV-13-02).

Tableau 5 - Résumé des données démographiques sur les patients dans les essais cliniques sur AFLURIA^{MD} TETRA

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CSLCT-QIV-13-01	Étude de phase 3 à répartition aléatoire, à double insu, multicentrique, contre traitement actif, menée pour démontrer l'immunogénicité, la non-infériorité, l'innocuité et la tolérabilité.	Dose de 0,5 mL, IM	n = 3 484	58 ans (18 – 102 ans)	H = 43 % F = 57 %
CSLCT-QIV-13-02	Étude de phase 3 à répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur, contre traitement actif, menée pour démontrer l'immunogénicité, la non-infériorité, l'innocuité et la tolérabilité.	Dose de 0,5 mL, IM (sujets non sensibilisés, 2 doses de 0,5 mL, en injection IM, à 28 jours d'intervalle).	n = 2 278	9,5 ans (5 – 17 ans)	H = 52 % F = 48 %

CSLCT-QIV-13-01 était un essai à répartition aléatoire, à double insu, contre traitement actif, mené aux États-Unis chez des adultes âgés de 18 ans et plus. Les sujets ont reçu une dose de VAQ (n = 1 691) ou une dose de l'une des deux formulations du vaccin comparateur antigrippal trivalent (VAT-1 n = 854 ou VAT-2 n = 850), contenant chacune un virus de la grippe de type B qui correspondait respectivement à l'un ou l'autre des deux virus de type B contenus dans le VAQ (un virus de type B de la lignée Yamagata [VAT-1] et un virus de type B de la lignée Victoria [VAT-2]) et les virus de même sous-type de la grippe A. L'affectation aléatoire des traitements a été faite dans un rapport de 2:1:1 (VAQ:VAT-1:VAT-2). Le comparateur TIV a été homologué aux États-Unis et fabriqué par Seqirus à l'aide d'un processus similaire à celui pour AFLURIA^{MD} TETRA. Les sous-groupes d'âge étaient de 18 à < 65 ans et ≥ 65 ans, et l'âge moyen dans ces sous-groupes était respectivement de 43 ans et de 73 ans. L'immunogénicité suivant la vaccination a été évaluée sur des sérums obtenus 21 jours après l'administration d'une dose unique de VAQ ou de VAT.

Les critères d'évaluation co-principaux étaient les rapports des moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps inhibant l'hémagglutination (anti-HA) (ajustés en fonction des titres d'anti-HA initiaux) et la différence des taux de séroconversion pour chaque souche des vaccins,

21 jours après la vaccination. Selon les critères de non-infériorité préspecifiés, la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral du rapport des MGT (VAT/VAQ) ne devait pas dépasser 1,5 et la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral de la différence des taux de séroconversion (VAT moins VAQ) ne devait pas dépasser 10 % pour chaque souche.

CSLCT-QIV-13-02 était un essai à répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur, contre traitement actif, mené aux États-Unis chez des enfants âgés de 5 à < 18 ans. Les sujets ont reçu une ou deux doses du VAQ (n = 1605) ou d'un VAQ comparateur homologué aux États-Unis (n = 528, fabriqué par une autre entreprise), les traitements étant assignés aléatoirement dans un rapport de 3:1. Les sujets âgés de 5 à < 9 ans étaient admissibles à recevoir une deuxième dose au moins 28 jours après la première dose selon leurs antécédents de vaccination antigrippale. Environ 25 % des sujets dans chaque groupe de traitement dans le sous-groupe d'âge de 5 à < 9 ans ont reçu deux doses de vaccin. L'immunogénicité suivant la vaccination a été évaluée par épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) sur des sérums obtenus 28 jours après la dernière dose de vaccin. La sérologie initiale avant la vaccination a également été recueillie pour l'évaluation de l'IHA.

Les critères d'évaluation co-principaux étaient les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anti-HA (ajustés en fonction des titres d'anti-HA initiaux et d'autres covariables) et la différence des taux de séroconversion pour chaque souche des vaccins, 28 jours après la dernière vaccination. Selon les critères de non-infériorité préspecifiés, la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral du rapport des MGT (VAQ comparateur/VAQ) ne devait pas dépasser 1,5 et la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral de la différence des taux de séroconversion (VAQ comparateur moins VAQ) ne devait pas dépasser 10 % pour chaque souche.

13.2 Résultats des études

Adultes :

La production d'anti-HA sériques en réponse au VAQ a été non inférieure à celle associée aux deux VAT pour toutes les souches grippales, chez les sujets âgés de 18 ans et plus. En outre, la non-infériorité a été démontrée pour les deux critères d'évaluation dans les deux sous-groupes d'âge, soit chez les adultes âgés de 18 à < 65 ans et chez les adultes âgés de ≥ 65 ans (tableau 6), pour toutes les souches. La production d'anticorps a été plus faible chez les adultes âgés de ≥ 65 ans. La supériorité de la réponse immunitaire à chacune des souches de la grippe B contenues dans le VAQ a été démontrée par rapport à la production d'anticorps après la vaccination par les préparations de VAT ne contenant pas cette lignée de souche B chez les sujets âgés de 18 ans et plus. La supériorité contre l'autre souche B a également été démontrée pour chacune des souches de la grippe B dans les deux sous-groupes d'âge : de 18 à < 65 ans et ≥ 65 ans. Les analyses a posteriori de l'immunogénicité selon le sexe n'ont pas démontré de différences significatives entre les hommes et les femmes. La population de l'étude n'était pas suffisamment hétérogène pour évaluer les différences selon la race ou l'origine ethnique.

Tableau 6 : MGT d'anti-HA post-vaccination, taux de séroconversion et analyses de la non-infériorité d'AFLURIA^{MD} TETRA par rapport au vaccin antigrippal trivalent (VAT) par cohorte d'âge (étude CSLCT-QIV-13-01) (population de l'analyse selon le protocole)

Souche	MGT post-vaccination		Rapport des MGT	% de séroconversion ^b		Différence	Les deux critères de non-infériorité prédéfinis ont-ils été atteints? ^c
	AFLURIA ^{MD} TETRA	VAT regroupés ou VAT-1 (B Yamagata) ou VAT-2 (B Victoria)	VAT regroupés ou VAT-1 ou VAT-2 sur AFLURIA ^{MD} TETRA (IC à 95 %)	AFLURIA ^{MD} TETRA n = 1 691	VAT regroupés ou VAT-1 (B Yamagata) ou VAT-2 (B Victoria)	VAT regroupés ou VAT-1 ou VAT-2 moins AFLURIA ^{MD} TETRA (IC à 95 %)	
18 à < 64 ans	AFLURIA^{MD} TETRA n = 835, VAT regroupés n = 845, VAT-1 n = 424, VAT-2 n = 421						
A/H1N1	432,7	402,8	0,93 ^d (0,85, 1,02)	51,3	49,1	-2,1 ^g (-6,9, 2,7)	Oui
A/H3N2	569,1	515,1	0,91 ^d (0,83, 0,99)	56,3	51,7	-4,6 ^g (-9,4, 0,2)	Oui
B/Yamagata	92,3	79,3	0,86 ^e (0,76, 0,97)	45,7	41,3	-4,5 ^h (-10,3, 1,4)	Oui
B/Victoria	110,7	95,2	0,86 ^f (0,76, 0,98)	57,6	53,0	-4,6 ⁱ (-10,5, 1,2)	Oui
≥ 65 ans	AFLURIA^{MD} TETRA n = 856, VAT regroupés n = 859, VAT-1 n = 430, VAT-2 n = 429						
A/H1N1	211,4	199,8	0,95 ^d (0,88, 1,02)	26,6	26,4	-0,2 ^g (-5,0, 4,5)	Oui
A/H3N2	419,5	400,0	0,95 ^d (0,89, 1,02)	25,9	27,0	1,1 ^g (-3,7, 5,8)	Oui
B/Yamagata	43,3	39,1	0,90 ^c (0,84, 0,97)	16,6	14,4	-2,2 ^h (-8,0, 3,6)	Oui
B/Victoria	66,1	68,4	1,03 ^f (0,94, 1,14)	23,5	24,7	1,2 ⁱ (-4,6, 7,0)	Oui

Abréviations : IC : intervalle de confiance; MGT : moyennes géométriques des titres; TIV-1, Afluria^{MD} TI homologué aux États-Unis en 2014-2015; TIV-2, TIV avec l'autre souche B.

^a Le rapport des MGT a été calculé après application d'un modèle multivarié sur les titres post-vaccination incluant le sexe, les antécédents de vaccination, les titres d'anti-HA pré-vaccination et d'autres facteurs.

^b Pour calculer le taux de séroconversion, la séroconversion était définie comme une augmentation du titre d'anti-HA post-vaccination de 4 fois un titre d'anti-HA pré-vaccination ≥ 1:10 ou comme une augmentation d'un titre < 1:10 à ≥ 1:40.

^c Critères de non-infériorité (NI) pour le rapport des MGT : la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral sur le rapport MGT des VAT regroupés ou du VAT-1 (B Yamagata) ou du VAT-2 (B Victoria)/MGT d'AFLURIA^{MD} TETRA ne devait pas dépasser 1,5. Critères de NI pour la différence des TSC : la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral sur la différence TSC des VAT regroupés ou du VAT-1 (B Yamagata) ou du VAT-2 (B Victoria) moins le TSC d'AFLURIA^{MD} TETRA ne devait pas dépasser 10 %.

^d VAT regroupés/AFLURIA^{MD} TETRA

^e VAT-1 (B Yamagata)/AFLURIA^{MD} TETRA

^f VAT-2 (B Victoria)/AFLURIA^{MD} TETRA

^g VAT regroupés - AFLURIA^{MD} TETRA

^h VAT-1 (B Yamagata) - AFLURIA^{MD} TETRA

ⁱ VAT-2 (B Victoria) - AFLURIA^{MD} TETRA

Enfants (âgés de 5 à < 18 ans):

La production d'anti-HA sériques en réponse à AFLURIA^{MD} TETRA a été non inférieure à la fois pour la MGT et le taux de séroconversion par rapport au VAQ comparateur pour toutes les souches grippales (tableau 7). Les analyses des critères d'évaluation de l'immunogénicité selon le sexe n'ont pas démontré de différences pertinentes entre les hommes et les femmes. La population de l'étude n'était pas suffisamment hétérogène pour évaluer les différences selon la race ou l'origine ethnique.

Tableau 7 : MGT d'anti-HA post-vaccination, taux de séroconversion et analyses de la non-infériorité du VAQ par rapport au VAQ comparateur pour chaque souche 28 jours après la dernière vaccination dans la population pédiatrique âgée de 5 à < 18 ans (population de l'analyse selon le protocole)^f

Souche	MGT post-vaccination		Rapport des MGT ^a	% de séroconversion ^b		Différence des TSC ^c	Les deux critères de non-infériorité prédéfinis ont-ils été atteints? ^d
	AFLURIA ^{MD} TETRA n = 1 605	Comparateur n = 528	Comparateur sur AFLURIA ^{MD} TETRA (IC à 95 %)	AFLURIA ^{MD} TETRA n = 1 605 (IC à 95 %)	Comparateur n = 528 (IC à 95 %)	Comparateur sur moins AFLURIA ^{MD} TETRA (IC à 95 %)	
A/H1N1	952,6 (n = 1604 ^e)	958,8	1,01 (0,93, 1,09)	66,4 (64,0, 68,7)	63,3 (59,0, 67,4)	-3,1 (-8,0, 1,8)	Oui
A/H3N2	886,4 (n = 1604 ^e)	930,6	1,05 (0,96, 1,15)	82,9 (81,0, 84,7)	83,3 (79,9, 86,4)	0,4 (-4,5, 5,3)	Oui
B/Yamagata	60,9 (n = 1604 ^e)	54,3	0,89 (0,81, 0,98)	58,5 (56,0, 60,9)	55,1 (50,8, 59,4)	-3,4 (-8,3, 1,5)	Oui
B/Victoria	145,0 (n = 1604 ^e)	133,4	0,92 (0,83, 1,02)	72,1 (69,8, 74,3)	70,1 (66,0, 74,0)	-2,0 (-6,9, 2,9)	Oui

Abréviations : IC : intervalle de confiance; MGT (ajustée): moyenne géométrique des titres; TSC : taux de séroconversion.

^a Rapport des MGT = VAQ comparateur/VAQ.

^b Le taux de séroconversion était défini comme le pourcentage de sujets ayant soit un titre d'anti-HA pré-vaccination < 1:10 et un titre d'anti-HA post-vaccination ≥ 1:40, soit un titre d'anti-HA pré-vaccination ≥ 1:10 et un titre d'anti-HA post-vaccination 4 fois supérieur.

^c Différence des taux de séroconversion = TSC du VAQ comparateur en pourcentage moins TSC du VAQ en pourcentage.

^d Critère de non-infériorité (NI) du rapport des MGT : la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral sur le rapport MGT du VAQ comparateur/MGT du VAQ ne devait pas dépasser 1,5. Critère de NI pour la différence des TSC : limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral sur la différence TSC du VAQ comparateur - TSC du VAQ ne devait pas dépasser 10 %.

^e Le sujet 8400394-0046 a été exclu de la population de l'analyse selon le protocole pour la MGT ajustée dans le rapport des MGT, car on ne disposait pas d'information sur le sujet pour toutes les covariables (antécédents de pré-vaccination inconnus).

^f La population de l'analyse selon le protocole comprenait tous les sujets de la population évaluable qui n'avaient pas de déviation par rapport au protocole évaluée médicalement comme pouvant influencer les résultats d'immunogénicité.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

AFLURIA^{MD} TETRA n'a pas été examiné dans le cadre d'études non cliniques. Une étude de toxicité développementale et reproductive a été menée avec un vaccin antigrippal trivalent similaire fabriqué par Seqirus. Les rates ont reçu 2 injections intramusculaires (0,5 mL par occasion, divisée) du vaccin trivalent 21 et 7 jours avant l'accouplement et 1 ou 2 injections pendant la gestation le jour 6, ou les jours 6 et 20, respectivement. En fonction du poids corporel, chaque dose administrée aux rates était environ 200 fois la dose du VAQ AFLURIA administrée aux humains. La toxicité et la fertilité chez les mères n'ont pas été affectées. Aucune malformation ni variation fœtale liée au vaccin et aucun effet indésirable sur le développement avant le sevrage n'ont été observés dans l'étude.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

AFLURIA^{MD} TETRA

Vaccin antigrippal quadrivalent inactivé (à virion fragmenté)

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir AFLURIA^{MD} TETRA. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Parlez de votre problème de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'AFLURIA^{MD} TETRA.

Pourquoi AFLURIA^{MD} TETRA est-il utilisé?

AFLURIA^{MD} TETRA est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 5 ans et plus contre la grippe causée par les virus de la grippe des types A et B contenus dans le vaccin.

Le vaccin AFLURIA^{MD} TETRA aide à prévenir la grippe, aussi appelée « influenza ». La grippe est le résultat d'une infection par des virus de la grippe particuliers. De nouveaux types de virus de la grippe peuvent apparaître chaque année. Le vaccin AFLURIA^{MD} TETRA contient des fragments de quatre types de virus de la grippe différents. Chaque année, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) décide des quatre types de virus les plus appropriés qui doivent être inclus dans le vaccin.

Pour cette saison (20XX – 20XX), les virus sont les suivants : souche analogue à A/[souche officielle] (H1N1), souche analogue à A/[souche officielle] (H3N2), souche analogue à B/[souche officielle] et souche analogue à B/[souche officielle].

Vous ne pouvez pas attraper la grippe à cause du vaccin, car le virus contenu dans le vaccin a été tué et divisé en petites particules non infectieuses.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) encourage la vaccination annuelle contre la grippe pour tous les Canadiens qui peuvent recevoir le vaccin.

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année, pour toutes les personnes qui veulent diminuer leur risque d'attraper la grippe.

Comment AFLURIA^{MD} TETRA agit-il?

Le vaccin AFLURIA^{MD} TETRA agit en aidant votre corps à se protéger contre l'infection par les types de virus de la grippe contenus dans le vaccin. Le vaccin stimule l'organisme pour qu'il produise des substances appelées anticorps. Les anticorps combattent le virus de la grippe. Si vous avez été vacciné, lorsque vous vous retrouvez au contact des virus de la grippe contenus dans le vaccin, votre organisme est habituellement capable de détruire rapidement le virus, ce qui peut vous éviter d'attraper la grippe.

Il peut falloir à votre organisme plusieurs semaines après la vaccination pour développer complètement une protection efficace contre le virus de la grippe.

Une protection contre la grippe est en général obtenue avec une dose du vaccin AFLURIA^{MD} TETRA. Certaines personnes n'ayant jamais été vaccinées contre la grippe, notamment des enfants, peuvent avoir besoin de deux doses.

La plupart des personnes produisent des anticorps suffisants contre la grippe. Cependant, comme c'est le cas avec tous les vaccins, une protection à 100 % ne peut être garantie.

Le risque de présenter une réaction indésirable grave après avoir reçu le vaccin AFLURIA^{MD} TETRA est très faible. Par contre, les risques de ne pas être vacciné contre la grippe peuvent être très graves.

Quels sont les ingrédients d'AFLURIA^{MD} TETRA?

Ingrédients médicinaux :

Chaque dose de 0,5 ml du vaccin contient 15 µg d'hémagglutinine (HA) de chacune des souches de virus de la grippe suivantes :

- Virus analogue à A/souche officielle (H1N1)
- Virus analogue à A/souche officielle (H3N2)
- Virus analogue à B/souche officielle
- Virus analogue à B/souche officielle

Ingrédients non médicinaux :

- Chlorure de calcium
- Hydrogénophosphate de disodium (anhydre)
- Dihydrogénophosphate de potassium
- Dihydrogénophosphate de sodium
- Chlorure de potassium
- Chlorure de sodium
- Thimérosal*
- Eau pour injection

*Seules les fioles multidoses contiennent du thimérosal.

Chaque dose peut également contenir les éléments suivants présents à l'état de trace : taurodéoxycholate de sodium, ovalbumine (une protéine présente dans les œufs), bêta-propiolactone, sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B et saccharose.

Le vaccin AFLURIA^{MD} TETRA ne contient pas de lactose, de gluten, de tartrazine ni de colorants azoïques. Les composants de la seringue et de la fiole ne contiennent pas de latex. AFLURIA^{MD} TETRA est considéré sécuritaire chez les personnes allergiques au latex.

AFLURIA^{MD} TETRA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

AFLURIA^{MD} TETRA se présente sous la forme d'une suspension pour injection intramusculaire contenue dans une seringue préremplie à usage unique de 0,5 mL ou dans une fiole multidose de 5 mL.

N'utilisez pas AFLURIA^{MD} TETRA si :

- Votre enfant est âgé de moins de 5 ans. Le vaccin AFLURIA^{MD} TETRA est seulement approuvé chez les enfants de 5 ans et plus.
- Vous ou votre enfant avez ou avez déjà eu une allergie :
 - à AFLURIA^{MD} TETRA ou à l'un des ingrédients énumérés dans cette notice,
 - aux œufs,
 - au sulfate de néomycine ou au sulfate de polymyxine B, deux sortes d'antibiotiques.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir le vaccin AFLURIA^{MD} TETRA>, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du vaccin. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous ou votre enfant avez ou avez déjà eu :

- **une réaction à un vaccin avec l'une des manifestations suivantes :**
 - 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),
 - réaction sévère sur la peau à l'endroit de l'injection, notamment un bleu très important;
- **une infection ou plus de 38,5 °C de température.**
Votre médecin peut décider d'attendre que la maladie soit passée pour vous administrer le vaccin. Une maladie mineure, comme un rhume, n'est habituellement pas une raison pour différer la vaccination;
- **un système immunitaire faible en raison de problèmes de santé**, par exemple certains troubles du sang, la malaria (paludisme), une maladie des reins nécessitant une dialyse, une infection au VIH/SIDA ou un cancer;
- **un système immunitaire faible en raison d'un traitement par des médicaments** comme des corticostéroïdes, la cyclosporine ou d'autres médicaments, certains utilisés pour traiter le cancer (y compris la radiothérapie);
- **des allergies ou des réactions allergiques**, au cours desquelles vous pouvez avoir, entre autres, le nez qui coule, le nez bouché ou le nez qui vous démange; des éruptions cutanées (« rash ») qui démangent ou de l'urticaire (des plaques rouges en relief sur la peau qui démangent); une enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue;
- **le syndrome de Guillain-Barré (SGB)**, une maladie qui touche le système nerveux et qui provoque une paralysie;
- **des allergies à d'autres médicaments ou à d'autres substances;**
- **si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.** Votre professionnel de la santé sera en mesure

de discuter avec vous des risques et des bienfaits potentiels de recevoir AFLURIA^{MD} TETRA pendant que vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

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

Comment AFLURIA^{MD} TETRA est administré

AFLURIA^{MD} TETRA est administré en injection dans le muscle au haut du bras.

Dose habituelle :

AFLURIA^{MD} TETRA est administré une fois par an comme suit :

- Chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus : une injection de 0,5 mL

Pour les enfants âgés de 5 à moins de 9 ans qui reçoivent un vaccin antigrippal pour la première fois, il est recommandé d'administrer une deuxième dose (injection de rappel) d'AFLURIA^{MD} TETRA 4 semaines après la première dose.

Si vous manquez l'injection de rappel, communiquez avec votre professionnel de la santé et prenez un autre rendez-vous aussitôt que possible.

Surdosage :

Si vous pensez qu'on vous a administré trop de doses d'AFLURIA^{MD} TETRA, ou qu'on vous l'a administré par erreur, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AFLURIA^{MD} TETRA?

En prenant AFLURIA^{MD} TETRA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants sont les effets secondaires les plus fréquents d'AFLURIA^{MD} TETRA. Ils sont pour la plupart légers et de courte durée. Parlez à votre médecin si vous ou votre enfant présentez l'un de ces effets et que cela vous inquiète :

- réaction autour de l'endroit où l'injection a été faite, comme une sensibilité, un bleu, une rougeur, de la chaleur, de la douleur, une enflure ou la formation de bosses dures;
- symptômes semblables à ceux de la grippe, comme des maux de tête, de la fatigue, de la fièvre, mal à la gorge, le nez qui coule ou le nez bouché, des éternuements, de la toux, des frissons;
- des vomissements, des nausées, de la diarrhée;
- des douleurs musculaires.

Le tableau suivant présente les effets secondaires les plus graves pouvant nécessiter des soins

médicaux ou une hospitalisation d'urgence. Ces effets secondaires sont rares.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE			
Picotement ou engourdissement		✓	
Réaction allergique Les symptômes typiques incluent des réactions sur la peau : éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire, et une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps.		✓	
Essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer		✓	
Crise d'épilepsie, convulsions ou spasmes , y compris des convulsions fébriles (associées à de la fièvre)		✓	
Tendance à saigner ou à avoir des bleus plus facilement que la normale		✓	
Peu ou pas d'urine		✓	
Douleur en coup de poignard ou pulsatile associée à l'irritation d'un nerf		✓	
Raideur du cou, mal de tête et température élevée associés à des hallucinations, confusion mentale, paralysie d'une partie du corps ou du corps entier, perturbations du comportement, de la façon de parler et des mouvements des yeux, et sensibilité à la lumière.		✓	
Syndrome de Guillain-Barré (SGB). Le SGB peut vous faire sentir faible; vous pouvez avoir de la difficulté à vous déplacer ou vous pouvez ressentir un engourdissement ou des picotements dans les membres.		✓	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes,

parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Pour le grand public : Si vous éprouvez un effet secondaire après avoir reçu le vaccin, veuillez le signaler à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Si vous avez besoin d'information sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et Seqirus ne donnent pas de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire à la suite de l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation approprié pour votre province/territoire (<http://http://www.phac-aspc.gc.ca/im/aefi-essi-form-fra.php>) et l'envoyer à l'unité locale de services de santé.

Entreposage :

Entreposer au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Protéger de la lumière. Ne pas congeler. Si le produit a été congelé, ne pas l'utiliser.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'AFLURIA^{MD} TETRA, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](#), le site Web du fabricant : www.seqirus.ca, ou en téléphonant au 1-800-xxx-xxx.

Le présent dépliant a été rédigé par Seqirus Pty Ltd, Parkville, VIC, 3052, AUSTRALIE.

Dernière révision : 8 janvier 2018