MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

FLUAD® Pédiatrique et FLUAD®

(Vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1)

Suspension stérile pour intramusculaire injection

Agent immunisant actif pour la prévention de l'influenza

ATC : J07BB02

Souches d'influenza recommandées pour la saison grippale 2021-2022:

A/Victoria/2570/2019 IVR-215 (virus analogue à A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09),
A/Cambodia/e0826360/2020 IVR-224 (virus analogue à A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2),
B/Victoria/705/2018 BVR-11 (Virus analogue à B/Washington/02/2019)

Promoteur :

Seqirus UK Limited

Point, 29 Market Street

Maidenhead, UK SL6 8AA

Date d'approbation initiale :
27 janvier 2011

Date de révision :
14 Septembre 2021

Distribué par :

Seqirus Canada Inc.

16766, autoroute Transcanadienne, bureau 504

Kirkland, Quebec, H9H 4M7

www.seqirus.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 254096

FLUAD Pédiatrique, FLUAD et AGRIFLU sont des marques déposées de Seqirus UK Limited ou de ses filiales

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLEAU DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée 5

4.4 Administration 5

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8

7.1 Populations particulières 9

7.1.1 Femmes enceintes 9

7.1.2 Allaitement 9

7.1.3 Enfants 9

7.1.4 Personnes âgées 9

8 EFFETS INDÉSIRABLES 9

8.1 Aperçu des effets indésirables 9

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 10

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants 13

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 15

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants 15
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché 15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 16
9.4 Interactions médicament-médicament 16
9.5 Interactions médicament-aliment 16
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 16
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 17
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 17
10.1 Mode d'action 17
10.2 Pharmacodynamie 17
10.3 Pharmacocinétique 18
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 18
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 18
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 19
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 19
14 ESSAIS CLINIQUES 20
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 20
14.2 Résultats de l'étude 20
14.4 Immunogénicité 28
15 MICROBIOLOGIE 29
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 29
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® est un vaccin antigrippal inactivé indiqué pour l'immunisation active contre la grippe causée par les sous-types de virus grippaux A et B contenus dans le vaccin pour la population pédiatrique (âgés de 6 mois à moins de 2 ans) et chez les personnes âgées (de 65 ans ou plus) [voir 14 ESSAIS CLINIQUES]

1.1 Enfants

Pédiatrique (6 mois à <2 ans): Selon les données soumises et revues par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du FLUAD® Pédiatrique dans la population pédiatrique a été établie. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans ce groupe d'âge pédiatrique. Il est administré sous forme d'injection de 0,25 ml.

Pédiatrique (2 - <18 ans): L'innocuité et l'efficacité du FLUAD® Pédiatrique chez les enfants de 2 et à moins de 18 ans n'a pas été établies. Santé Canada n'a donc pas autorisé une indication chez ce groupe d'âge pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Gériatrie: D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du FLUAD® été établie chez les patients adultes de 65 ans et plus. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication dans ce groupe gériatrie. Il est administré sous forme d'injection de 0,50 ml.

2 CONTRE-INDICATIONS

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients contenus dans le vaccin ou encore aux œufs, aux protéines de poulet, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, hydrocortisone, au formaldéhyde, et au bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB). Il est également contre-indiqué d'administrer ce vaccin à toute personne ayant déjà eu une réaction menaçant le pronostic vital après l'administration d'un vaccin antigrippal.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients entrant dans la préparation vaccinale et des constituants du contenant, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour aider à assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que la surveillance de l'innocuité, les professionnels de la santé devraient enregistrer l'heure et la date d'administration, le volume de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, le nom de marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

4.1 Considérations posologiques

Administration en même temps que d'autres vaccins

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins. Si l'on administre plus d'un vaccin au cours d'une même visite, les injections doivent être faites dans des membres différents (See 9.4 Interactions médicament-médicament).

4.2 Dose recommandée

Enfants (âgés de 6 mois à moins de 2 ans)

Tableau 1– Dose recommandée pour la population pédiatrique

	Enfants recevant un vaccin antigrippal pour la première fois ou Enfants ayant reçu un vaccin antigrippal (*une seule* dose) pour la première fois lors de la dernière saison grippale	Enfants ayant déjà reçu deux doses de n'importe quel vaccin antigrippal lors d'une saison grippale antérieure
Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans :	Deux doses de 0,25 mL, à quatre semaines d'intervalle.	Une dose de 0,25 mL

S'il faut administrer FLUAD® Pédiatrique en deux doses, il est recommandé d'utiliser le même agent à la même dose dans les deux cas. Il n'existe aucune donnée permettant d'appuyer l'administration de FLUAD® Pédiatrique comme première dose, puis d'un autre vaccin antigrippal comme deuxième dose. Si FLUAD® Pédiatrique n'est pas disponible au moment d'administrer la deuxième dose, le clinicien devra user de son jugement pour compléter la vaccination.

On considère que les enfants qui ont reçu toutes les doses prescrites de FLUAD® Pédiatrique ou d'un autre vaccin antigrippal sont sensibilisés. Ces enfants peuvent recevoir une seule dose, établie selon l'âge, de vaccin antigrippal avant la prochaine saison grippale. Les données sur l'emploi de FLUAD® Pédiatrique pendant plus d'une saison grippale sont limitées, mais indiquent que l'emploi répété de FLUAD® Pédiatrique est possible.

Personnes âgées (adultes âgés d'au moins 65 ans)

Une dose unique de 0,5 mL administrée une fois par année.

FLUAD® ne doit en aucun cas être administré par une autre voie que la voie intramusculaire.

4.4 Administration

Agiter doucement le contenu de chaque seringue pour faciliter l'examen du vaccin et voir s'il contient des particules en suspension. Une fois agitée, la solution FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® aura un aspect laiteux.

Si le vaccin contient des particules visibles, le laisser atteindre la température ambiante avant de l'utiliser, en prenant soin de l'agiter avant l'emploi (FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® peut être conservé à la

température ambiante [entre 20 et 25 °C] pendant un maximum de 2 heures avant l'administration).

Ne pas utiliser si la solution contient des particules, a changé de couleur ou a été congelée.

Avant d'administrer le vaccin, nettoyer la peau à l'endroit où sera faite l'injection à l'aide d'un germicide adéquat.

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® doit être injecté par voie intramusculaire en dose unique de préférence dans le muscle deltoïde (partie supérieure du bras). Le vaccin ne doit pas être injecté dans la région fessière ni aux endroits où il peut y avoir un important tronc nerveux.

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® ne doit en aucun cas être administré par une autre voie que la voie intramusculaire.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune information sur l'administration d'une surdose de FLUAD® Pediatric/FLUAD®.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Préparation parentérale / Chaque dose de 0,25 mL contient 7,5 mcg d'antigènes de surface (hémagglutinine) du virus de l'influenza de chacune des trois souches virales, de types A et B (voir 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES)	Polysorbate 80 *Voir la section composition pour connaître la liste complète des ingrédients.*
	Préparation parentérale / Chaque dose de 0,5 mL contient 15 mcg d'antigènes de surface (hémagglutinine) du virus de l'influenza de chacune des trois souches virales, de types A et B (voir 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES)	

Formes posologiques

FLUAD® Pédiatrique est une suspension stérile d'un blanc laiteux pour injection intramusculaire, dans une seringue préremplie de 1 mL contenant une dose de 0,25 mL.

FLUAD® est une suspension stérile d'un blanc laiteux pour injection intramusculaire, offerte en seringue préremplie de 1 mL contenant une dose de 0,5 mL.

Composition

- Ingrédients actifs :

– hémagglutinine (HA) et neuraminidase de chacune des trois souches suivantes du virus influenza:

	Dose de 0,25 mL	*Dose de 0,5 mL*
virus analogue à A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09	7,5 mcg (HA)	15 mcg (HA)
virus analogue à A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)	7,5 mcg (HA)	15 mcg (HA)
virus analogue à B/Washington/02/2019	7,5 mcg (HA)	15 mcg (HA)

- Autres ingrédients :

– *Adjuvant :* MF59C.1	*Dose de 0,25 mL*	*Dose de 0,5 mL*
acide citrique	0,02 mg	0,04 mg
citrate de sodium	0,33 mg	0,66 mg
polysorbate 80	0,5875 mg	1,175 mg
squalène	4,875 mg	9,75 mg
trioléate de sorbitan	0,5875 mg	1,175 mg
eau pour injection		
– *Excipients :*		
chlorure de calcium dihydraté	0,03 mg	0,06 mg
chlorure de magnésium hexahydraté	0,025 mg	0,05 mg
chlorure de potassium	0,05 mg	0,10 mg
chlorure de sodium	2,00 mg	4,00 mg
dihydrogénophosphate de potassium	0,05 mg	0,10 mg
phosphate disodique dihydraté	0,335 mg	0,67 mg
eau pour injection	volume de remplissage	volume de remplissage

– Résidus du processus de fabrication :

Le vaccin peut contenir les ingrédients suivants en quantités infimes :
bromure d'hexadécyltriméthylammonium (résidu)
formaldéhyde (résidu)
hydrocortisone (trace)
kanamycine (trace)
néomycine (trace)
ovalbumine (protéine d'œuf, résidu)

Le piston de la seringue est exempt de latex; l'administration de FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® est considérée comme étant sans danger pour les personnes allergiques au latex.

Conditionnement

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® est offert en boîtes d'une ou de dix seringues en verre préremplies (type I) contenant une dose unique, sans aiguilles.

Tous les formats ne sont pas nécessairement offerts sur le marché.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® ne doit en aucun cas être administré par une autre voie que la voie intramusculaire.

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

Avant d'administrer FLUAD® Pédiatrique/FLUAD®, on doit se renseigner auprès de la personne vaccinée sur ses antécédents personnels et familiaux ainsi que sur son état de santé récente et actuelle, y compris les antécédents d'immunisation, les principales allergies et tout événement indésirable relié à une immunisation antérieure.

Avant d'injecter un produit biologique, le professionnel de la santé responsable de l'administration doit prendre toutes les précautions d'usage pour prévenir les réactions allergiques ou autres. Comme il en est pour tout autre vaccin injectable, on doit s'assurer de surveiller étroitement le patient et d'être en mesure d'administrer un traitement médical advenant l'apparition, quoique rare, d'une réaction anaphylactique à la suite de l'administration du vaccin.

L'administration de FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® doit être remise à plus tard en présence de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

Hématologique

À l'instar de tout autre agent injecté par voie intramusculaire, FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® doit être administré avec prudence aux patients atteints de troubles hémorragiques d'importance clinique.

Immunitaire

Chez les personnes immunodéprimées, notamment celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire à FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® pourrait être inférieure à celle qu'on observe chez les sujets immunocompétents. Il est possible que la production d'anticorps soit insuffisante chez les patients qui présentent une immunodépression congénitale ou acquise.

Neurologique

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

Peau

Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observées dans les essais cliniques et Effets indésirables observées après la mise en marché.

Surveillance et tests de laboratoire

Après la vaccination antigrippale, des résultats faussement positifs ont été observés lors de tests sérologiques faisant appel à la méthode ELISA pour détecter les anticorps produits contre le VIH-1, l'hépatite C et surtout le HTLV-1. Ces résultats ont été infirmés par la technique du transfert Western. Les réactions transitoires faussement positives semblent être dues à la réponse de l'IgM induite par le vaccin.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

FLUAD® Pediatric est indiqué pour utilisation auprès de la population pédiatrique âgée de 6 mois à moins de 2 ans et FLUAD® à celle des adultes de 65 ans et plus; aucun renseignement relatif à la grossesse ne s'applique à ces populations.

7.1.2 Allaitement

Aucune donnée provenant d'études menées chez l'animal ou chez l'humain pour évaluer les effets du FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® n'est disponible concernant les effets sur les enfants allaités, sur la production du lait maternel ou sur l'excrétion du vaccin dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Voir 1 INDICATIONS, Enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Voir 1 INDICATIONS, Personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'information relative aux effets indésirables est dérivée d'essais cliniques comparatifs et non comparatifs, de même que de l'expérience acquise après la commercialisation du produit à l'échelle mondiale.

Comme FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® ne contient pas de virus vivant, il ne peut pas causer la grippe. La survenue d'affections respiratoires après l'administration du vaccin est une coïncidence sans lien avec la vaccination.

Les réactions de type allergique, telles que l'urticaire, le bronchospasme allergique ou l'anaphylaxie générale, surviennent dans des cas extrêmement rares.

Chez les enfants, les réactions indésirables locales le plus fréquemment liées au vaccin sont l'érythème et la sensibilité. Dans l'ensemble, le pourcentage d'enfants chez qui on a signalé une réaction générale surveillée (toutes réactions confondues) était légèrement plus élevé avec FLUAD® Pédiatrique qu'avec l'agent de comparaison (42 % vs 38 %).

Chez les personnes âgées, les réactions indésirables locales le plus fréquemment liées à l'administration de FLUAD® sont la douleur au point d'injection, la chaleur au point d'injection et l'érythème. Dans

l'ensemble, la fréquence déclarée des réactions indésirables générales surveillées était un peu plus élevée chez les sujets recevant FLUAD® que dans le groupe témoin (17 % vs 12 %). Ces réactions sont généralement légères ou modérées, et de durée limitée.

L'administration d'acétaminophène à des fins prophylactiques peut réduire la fréquence de certains effets secondaires chez les adultes.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

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

Adultes âgés de 65 ans et plus

Le profil d'innocuité de FLUAD® chez les adultes d'au moins 65 ans est fondé sur les données provenant de 39 études. En tout, 12 889 sujets ont reçu au moins une dose de FLUAD®. Un an plus tard, 492 de ces personnes ont reçu une deuxième dose de FLUAD® et 150 de celles-ci ont également reçu une troisième dose l'année suivante. Durant une des études, les sujets ont reçu deux doses de FLUAD® à quatre semaines d'intervalle. Les réactions locales (point d'injection) et générales surveillées ont été consignées dans un journal des symptômes tenu durant au moins quatre jours après la vaccination par les participants de 38 de ces études.

Les données sur l'innocuité recueillies après la première vaccination des sujets d'au moins 65 ans proviennent de 31 essais cliniques, les données recueillies après la deuxième vaccination successive, de cinq essais, et les données recueillies après la troisième vaccination successive, de deux essais.

Les données regroupées sur la réactogénicité sont présentées aux Tableaux 3, 4 et 5.

Les effets indésirables locaux surveillés le plus fréquemment signalés au cours des quatre jours suivant la vaccination étaient, en ordre de fréquence, la douleur au point d'injection, la chaleur (tiédeur ou chaleur) au point d'injection et l'érythème. Les réactions au point d'injection (douleur et chaleur) étaient plus fréquentes chez les sujets qui avaient reçu le vaccin contenant l'adjuvant MF59 plutôt que le vaccin sans adjuvant. La fréquence de la douleur s'est établie à 26 % et 14 % respectivement dans le groupe recevant FLUAD® et le groupe témoin. La fréquence de la chaleur au point d'injection était de 18 % et 11 % respectivement dans le groupe recevant FLUAD® et le groupe témoin. Dans l'ensemble, les réactions locales surveillées étaient légères ou modérées, et se sont généralement atténuées en deux ou trois jours; pas plus de 3 % des sujets ont eu une réaction locale grave.

Les effets indésirables généraux surveillés le plus fréquemment signalés étaient les céphalées, la fatigue, les malaises et la myalgie. La plupart des réactions générales surveillées se sont révélées légères ou modérées et généralement passagères; pas plus de 1 % des participants à l'ensemble des études ont eu des réactions générales graves.

Dans le sous-groupe de sujets qui ont reçu une deuxième et une troisième doses de FLUAD® ou du vaccin de comparaison, le pourcentage de sujets rapportant la survenue de chacune des réactions locales tendait à être plus élevé au cours des trois jours suivant l'administration de la deuxième dose qu'après celle de la première dose, tant dans le groupe recevant FLUAD® que dans le groupe recevant le vaccin de comparaison. Toutefois, ce pourcentage n'a pas augmenté davantage après la troisième vaccination. Dans

l'ensemble, les fréquences (%) des réactions générales rapportées étaient comparables après l'administration des première, deuxième et troisième doses de FLUAD® et du vaccin de comparaison.

Tableau 3 - Réactions locales et générales (graves[a]) survenues chez des sujets âgés de ≥ 65 ans durant les trois jours suivant l'injection d'une dose de vaccin – Données regroupées

Réaction	**Pourcentage de sujets ayant eu une des réactions (graves[a]) surveillées**	
	FLUAD®	**Vaccin de comparaison**
	N = 3713	**N = 1656**
Sujets ayant eu une des réactions locales surveillées	**37%**	**30%**
Douleur au point d'injection	26 % (< 1 %) *N = 3712*	14 % (< 1 %)
Chaleur au point d'injection	18 % (1 %) *N = 2265*	11 % (1 %) *N = 1438*
Ecchymose	3 % (< 1 %) *N = 1272*	2 % (0) N = 44
Induration	11 % (1 %) *N = 3712*	9 % (1 %) *N = 1655*
Érythème	14 % (1 %) *N = 3712*	14 % (1 %) *N = 1655*
Enflure	5 % (1 %) *N = 1447*	6 % (1 %) *N = 218*
Sujets ayant eu une des réactions générales à surveiller	**17 %**	**12 %**
Frissons	3 % (< 1 %) *N = 3712*	2 % (< 1 %) *N = 1655*
Fatigue	6 % (< 1 %) *N = 1493*	7 % (1 %) *N = 264*
Céphalées	6 % (< 1 %) *N = 3712*	5 % (1 %) *N = 1655*
Malaise	6 % (< 1 %) *N = 3712*	5 % (< 1 %) *N = 1655*
Myalgie	7 % (< 1 %) *N = 3712*	3 % (< 1 %) *N = 1655*
Nausées	2 % (< 1 %) *N = 2581*	2 % (< 1 %) *N = 1655*
Éruption cutanée	< 1 % (< 1 %) *N = 2230*	< 1 % (< 1 %) *N = 1365*
Transpiration	3 % (0) *N = 1447*	3 % (< 1 %) *N = 218*
Arthralgie	4 % (< 1 %) *N = 3666*	2 % (< 1 %) *N = 1609*
Fièvre (≥ 38°C/≥ 40 °C)	1 % (0) *N = 3675*	< 1 % (0) *N = 1652*

[a] Par définition, ecchymose, érythème, induration et enflure de diamètre supérieur à 50 mm; chaleur au point d'injection; éruption de type urticaire.

Tableau 4 - Réactions locales et générales (graves[a]) survenues chez des sujets âgés de ≥ 65 ans durant les trois jours suivant l'injection de deux doses consécutives de FLUAD® à un an d'intervalle – par dose

	Pourcentage de sujets ayant eu une des réactions (graves[a]) surveillées			
	1re dose		2e dose	
	FLUAD® N = 487	Vaccin de comparaison N = 329	FLUAD® N = 487	Vaccin de comparaison N = 329
Réactions locales surveillées				
Douleur au point d'injection	19 % (1 %)	7 % (0)	27 % (1 %)	21 % (< 1 %)
Chaleur au point d'injection	6 % (2 %)	4 % (1 %)	15 % (3 %)	12 % (2 %)
Induration	9 % (1 %)	6 % (1 %)	13 % (1 %)	10 % (< 1 %)
Érythème	9 % (1 %)	6 % (0)	23 % (2 %)	20 % (3 %)
Réactions générales surveillées				
Frissons	4 % (< 1 %)	4 % (< 1 %)	3 % (0)	2 % (0)
Fatigue	15 % (0) *N = 39*	0 *N = 35*	0 *N = 39*	3 % (0) *N = 35*
Céphalées	5 % (< 1 %)	5 % (< 1 %)	8 % (0)	5 % (0)
Malaise	7 % (< 1 %)	6 % (0)	8 % (0)	6 % (< 1 %)
Myalgie	4 % (< 1 %)	2 % (< 1 %)	3 % (0)	2 % (0)
Nausées	3 % (0)	2 % (0)	2 % (0)	3 % (< 1 %)
Éruption cutanée	< 1 % (< 1 %) *N = 306*	< 1 % (0) *N = 222*	< 1 % (< 1 %)	< 1 % (0)
Arthralgie	2 % (< 1 %) *N = 448*	1 % (< 1 %) *N = 294*	1 % (0)	2 % (0)
Fièvre (≥ 38°C/≥ 40 °C)	1 % (0)	0	1 % (0)	1 % (0)

[a] Par définition, induration, érythème et enflure de diamètre supérieur à 50 mm; chaleur au point d'injection; éruption de type urticaire

Tableau 5 - Réactions locales et générales (graves[a]) survenues chez des sujets âgés de ≥ 65 ans durant les trois jours suivant l'injection de trois doses consécutives de FLUAD* à un an d'intervalle – par dose

Réaction	Pourcentage de sujets ayant eu une des réactions (graves[a]) surveillées					
	1re dose		2e dose		3e dose	
	FLUAD® N = 149	Vaccin de comp. N = 87	FLUAD® N = 150	Vaccin de comp. N = 87	FLUAD® N = 150	Vaccin de comp. N = 87
Réactions locales surveillées						
Douleur au point d'injection	28 % (1 %)	5 % (0)	29 % (1 %)	15 % (0)	28 % (1 %)	16 % (0)
Chaleur au point d'injection	4 % (1 %)	5 % (0)	7 % (1 %)	2 % (1 %)	12 % (1 %)	7 % (0)
Induration	8 % (0)	5 % (0)	12 % (1 %)	6 % (0)	13 % (1 %)	6 % (0)
Érythème	9 % (0)	6 % (0)	14 % (1 %)	7 % (1 %)	22 % (3 %)	9 % (0)
Réactions générales surveillées						
Frissons	4 % (0)	6 % (1 %)	1 % (0)	2 % (0)	3 % (0)	0
Fatigue	17 % (0)	0	0 *(N = 35)*	3 % *(N =*	- *(N = 0)*	- *(N = 0)*
Céphalées	4 % (0)	2 % (0)	8 % (0)	5 % (0)	4 % (1 %)	3 % (0)
Malaise	7 % (0)	3 % (0)	5 % (0)	3 % (0)	7 % (0)	3 % (0)
Myalgie	3 % (0)	1 % (1 %)	5 % (0)	2 % (0)	1 % (0)	2 % (0)
Nausées	2 % (0)	0	3 % (0)	2 % (0)	3 % (0)	2 % (0)
Éruption cutanée	- *(N = 0)*	- *(N = 0)*	0 *(N = 115)*	0 *(N = 55)*	0	0
Arthralgie	2 % (0)	2 % (2 %)	1 % (0)	3 % (0)	1 % (0)	3 % (0)
Fièvre (≥ 38°C)	0	0	1 % (0)	0	1 % (0)	0

[a] Par définition, induration, érythème et enflure de diamètre supérieur à 50 mm; chaleur au point d'injection; éruption de type urticaire; Comp. = vaccin de comparaison

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

Enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans

On a évalué l'innocuité de FLUAD® Pédiatrique dans le cadre de six essais cliniques à répartition aléatoire regroupant 4091 nourrissons et enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans (FLUAD® Pédiatrique :1800; agents de comparaison – vaccin trivalent sans adjuvant classique et vaccin antigrippal quadrivalent expérimental : 2083; autres vaccins non antigrippaux : 208).

Les réactions locales surveillées signalées le plus souvent après l'administration de chaque vaccin ont été, en ordre de fréquence, l'érythème et la sensibilité. La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère ou modérée; pas plus de 1 % des sujets ont eu une réaction grave.

Les réactions générales surveillées signalées le plus souvent après l'administration de chaque vaccin ont été, en ordre de fréquence, l'irritabilité, la somnolence et la fièvre (température corporelle ≥ 38 °C. La plupart des réactions générales étaient d'intensité légère ou modérée; moins de 1 % des sujets ont eu une

réaction grave. Après l'administration de la première dose de FLUAD® Pédiatrique, 17 % des sujets ont fait de la fièvre (température corporelle ≥ 38 °C), comparativement à entre 12 % et 16 % de ceux qui ont reçu une première dose de l'agent de comparaison (vaccin antigrippal sans adjuvant).

Les données regroupées sur la réactogénicité sont présentées au Tableau 6.

Tableau 6 - Réactions surveillées (toutes confondues) survenues après l'administration de la première et de la deuxième dose du vaccin chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans

	Pourcentage de sujets ayant présenté une quelconque[a] réaction surveillée[b]					
	Après la première dose du vaccin			Après la deuxième dose du vaccin		
	FLUAD Pédiatrique	Comp. 1	Comp. 2	FLUAD Pédiatrique	Comp. 1	Comp. 2
	N = 1799	N = 1457	N = 622	N = 1704	N = 1379	N = 606
Réactions locales surveillées						
Érythème	19 %	17 %	13 %	21 %	17 %	11 %
Sensibilité	13 %	11 %	5 %	11 %	9 %	4 %
Induration	7 %	5 %	3 %	9 %	5 %	2 %
Ecchymose	5 %	5 %	4 %	5 %	5 %	2 %
Enflure	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %	< 1 %
Réactions générales surveillées[c]						
Irritabilité	23 %	22 %	16 %	18 %	17 %	9 %
Fièvre (≥ 38 °C)	17 % N = 1798	16 %	12 %	19 %	16 %	13 %
Somnolence	19 %	16 %	14 %	14 %	12 %	6 %
Modification de l'appétit	15 %	16 %	12 %	12 %	10 %	6 %
Diarrhée	15 %	15 %	14 %	12 %	9 %	12 %
Pleurs persistants	11 % N = 829	11 % N = 560	10 % N = 557	7 % N = 809	6 % N = 539	5 % N = 545
Vomissements	7 %	7 %	5 %	5 %	4 %	5 %

[a] De 0 à < 1 % des sujets ont eu des réactions graves.
[b] N = nombre total de sujets exposés durant la période d'observation (de 30 minutes à 7 jours) suivant la vaccination
[c] Après le premier vaccin : FLUAD® Pédiatrique N = 1800, Comp. 1 N = 1458, et Comp. 2 N = 622. Après le deuxième vaccin : FLUAD® Pédiatrique N = 1704, Comp. 1 N = 1379, et Comp. 2 N = 606
Comp. = agent de comparaison; Comp. 1 = Agrippal, Influsplit, Fluzone et Vaxigrip; Comp. 2 = AGRIFLU® et vaccin témoin quadrivalent

Lors des essais cliniques portant sur FLUAD® Pédiatrique, la rhinite, la toux, l'inflammation des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite ont été signalées à titre d'effets indésirables non surveillés circonstanciels chez des enfants des deux groupes d'âge. On a également signalé les effets indésirables non surveillés (mais d'intérêt) suivants au cours des trois semaines suivant la vaccination, lesquels sont à tout le moins possiblement liés à celle-ci : 1 cas de convulsion fébrile, 13 cas d'éruption cutanée et 1 cas de réaction anaphylactique.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observées dans les essais cliniques

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

FLUAD® a d'abord été homologué en Italie, en 1997. Cette homologation s'est étendue à d'autres pays de l'Union européenne par le truchement d'une procédure de reconnaissance mutuelle menée à terme en 2000 et présentement, FLUAD® est autorisé pour la commercialisation dans de nombreux pays du monde. La préparation initiale contenait du thimérosal, un agent de conservation, et le thimérosal était également utilisé dans le processus de fabrication. FLUAD® ne renferme plus de thimérosal depuis 2003 (voir 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES).

On a acquis une vaste expérience avec FLUAD® depuis sa commercialisation. Étant donné que, dans le cadre de la pharmacovigilance, les effets indésirables sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin.

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été ajoutés à la liste des effets relevés, car a) ils constituent des réactions dont on sait qu'elles surviennent après les immunisations en général ou les immunisations contre la grippe en particulier; b) ils sont potentiellement graves; ou c) la fréquence à laquelle ils ont été signalés le justifie. Les réactions indésirables énumérées ci- dessous ont fait l'objet de rapports spontanés durant l'emploi post-commercialisation de FLUAD® depuis 2003.

Troubles généraux et anomalies au point d'injection :

Réactions locales au point d'injection, notamment la rougeur, l'enflure, la douleur au point d'injection, les ecchymoses et l'induration. Réaction au point d'injection similaire à la cellulite (certains cas d'enflure, de douleur et de rougeur qui s'étend sur plus de 10 cm et dure plus d'une semaine). Enflure marquée du membre où le vaccin a été injecté durant plus d'une semaine.

Troubles du système immunitaire :

Réactions allergiques menant dans de rares cas au choc, œdème de Quincke.

Troubles vasculaires :

Vasculite (liée dans de rares cas à une atteinte rénale transitoire).

Troubles du sang et du système lymphatique :

Thrombocytopénie (y compris de très rares cas graves avec une numération plaquettaire de moins de 5 000 par mm^3), lymphadénopathie.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :

Faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux :

Névralgie, paresthésie, convulsions, myélite (y compris encéphalomyélite et myélite transverse), neuropathie et syndrome de Guillain-Barré

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Réactions cutanées généralisées, notamment érythème polymorphe exsudatif, prurit, urticaire et éruption cutanée non précisée.

Les données concernant l'utilisation de FLUAD® Pédiatrique chez les nourrissons et les enfants depuis la commercialisation du vaccin sont limitées.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il n'existe aucune interaction connue entre FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® et d'autres vaccins ou médicaments.

9.4 Interactions médicament-médicament

FLUAD® peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'administration concomitante de FLUAD® Pédiatrique et d'autres vaccins. FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec un autre vaccin. L'administration du vaccin doit être faite dans des membres différents. Il est à noter que les réactions indésirables peuvent être intensifiées.

Bien qu'une interaction possible entre le vaccin antigrippal et la warfarine ainsi que la théophylline soit évoquée dans la littérature, les résultats d'études cliniques n'ont pas fait état de l'existence d'un quelconque effet indésirable attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent le vaccin. Aucune étude n'a tenté d'évaluer l'existence d'interactions entre FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® et d'autres médicaments.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La grippe et ses complications surviennent à la suite d'une infection à virus influenza. Des variantes antigéniques sont décelées chaque année par le réseau mondial de surveillance de l'influenza. Par exemple, depuis 1977, des variantes antigéniques des virus influenza A (H1N1 et H3N2) et influenza B circulent dans le monde entier. On n'a pas établi de corrélation entre des valeurs précises des titres d'anticorps inhibant l'hémagglutination (HI) induits par l'administration d'un vaccin à virus influenza inactivé et la protection contre la grippe. Les résultats de certaines études portant sur l'influenza, dont des études de provocation menées chez l'humain après la vaccination, incitent à penser que la présence de titres d'anticorps HI allant de 1:15 à 1:65 pourrait protéger 50 % des sujets contre la grippe, et que des titres plus élevés encore conféreraient une protection plus étendue.

Les anticorps dirigés contre un type ou sous-type de virus influenza ne peuvent conférer que peu ou pas de protection contre les virus d'autres types ou sous-types. De plus, les anticorps dirigés contre une variante antigénique du virus influenza ne protègent pas nécessairement contre les nouvelles variantes antigéniques du même type ou sous-type. L'apparition fréquente de variantes antigéniques à la suite de glissements antigéniques explique les épidémies saisonnières d'infections virales; c'est pour cela que, chaque année, une ou plusieurs souches nouvelles de virus sont intégrées au vaccin antigrippal. Par conséquent, la composition des vaccins antigrippaux inactivés est standardisée de manière à inclure l'hémagglutinine des souches de virus influenza (habituellement, deux de type A et un de type B) représentant les virus de la grippe qui seront probablement en circulation au Canada pendant la saison grippale à venir, suivant les recommandations de l'OMS et du CCNI.

On recommande de recevoir chaque année le nouveau vaccin contre la grippe, car l'immunité diminue au cours de l'année qui suit la vaccination, et parce que les souches du virus influenza en circulation changent d'une année à l'autre.

10.2 Pharmacodynamie

La formation d'anticorps est plus importante après l'injection de FLUAD® que celle de vaccins sans adjuvant, et la production d'anticorps dirigés contre les antigènes des souches B et A/H3N2 du virus influenza est particulièrement prononcée. La séroprotection est généralement atteinte au cours des deux à trois semaines qui suivent la vaccination.

De même, chez les enfants qui ont déjà été vaccinés contre la grippe, on obtient généralement des titres d'anticorps séroprotecteurs en l'espace de deux à trois semaines suivant l'administration d'une dose unique. Chez ceux qui n'ont pas été vaccinés auparavant, ces titres sont obtenus dans les deux à trois semaines qui suivent la deuxième dose.

La formation plus importante d'anticorps s'observe surtout chez le sujet âgé ayant de faibles titres avant la vaccination et/ou atteint de maladies sous-jacentes (diabète, affections cardiovasculaires et respiratoires) qui l'exposent davantage aux complications de l'influenza. L'administration d'une deuxième et d'une troisième dose de FLUAD® a donné lieu à un tableau d'immunogénicité semblable.

De même, après l'injection de FLUAD® Pédiatrique/FLUAD®, on a invariablement observé des titres numériquement plus élevés d'anticorps dirigés contre des souches homologues et hétérovariantes. Chez les personnes âgées, la différence observée entre FLUAD® et l'agent de comparaison quant à la production d'anticorps était statistiquement significative dans le cas de certaines souches et/ou de certains paramètres.

10.3 Pharmacocinétique

Sans objet.

Durée de l'effet

La durée de l'immunité postvaccinale vis-à-vis de souches homologues ou très proches des souches du vaccin est variable, mais d'habitude elle va de six à douze mois.

Populations et états pathologiques particuliers

Sans objet.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® entre 2 et 8°C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser le vaccin s'il a été congelé. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser le vaccin au-delà de sa date de péremption.

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® peut être laissé à une température de 8 à 25°C pendant deux heures avant d'être administré, mais il ne s'agit pas là d'une recommandation quant à sa conservation.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : antigènes de surface purifiés hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) de chacune des trois souches de virus influenza de types A et B recommandées annuellement par l'OMS et le CCNI pour la vaccination antigrippale.

Nom chimique : même que ci-dessus

Norme pharmaceutique : Le vaccin est conforme aux normes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du CCNI pour la saison grippale [2021-2022].

Caractéristiques du produit :

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® est un vaccin antigrippal inactivé trivalent à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1.

Chacune des souches virales d'influenza est cultivée séparément dans la cavité allantoïdienne d'œufs de poule embryonnés dans lesquels on a injecté un type particulier de suspension de virus influenza contenant de la kanamycine, du sulfate de néomycine et hydrocortisone (pour les souches B seulement). Chacune des souches virales d'influenza est récoltée et clarifiée séparément par centrifugation et filtration avant d'être inactivée avec du formaldéhyde. Le virus inactivé est concentré et purifié par centrifugation zonale. Les antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase) sont obtenus de la particule virale d'influenza au terme d'une autre étape de centrifugation en présence de bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB), un processus qui permet d'éliminer la plupart des protéines internes. Le CTAB est ensuite retiré de la préparation d'antigènes de surface.

L'adjuvant MF59C.1 contenu dans FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® est une émulsion de type huile dans l'eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par les surfactants polysorbate 80 et trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate.

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® est une suspension stérile d'un blanc laiteux pour injection intramusculaire, dans une seringue préremplie, Elle a été formulée de manière à contenir au total au moins 7,5 mcg d'hémagglutinine (HA) par dose de 0,25 mL ou 15 mcg HA par dose de 0,5 mL de chacune des trois souches suivantes d'influenza recommandées pour la saison grippale 2021-2022 :

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 (virus analogue à A/Victoria/2570/2019 IVR-215), A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) (virus analogue à A/Cambodia/e0826360/2020 IVR-224), B/Washington/02/2019 (virus analogue à B/Victoria/705/2018 BVR-11), conformément aux recommandations annuelles de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la vaccination antigrippale.

FLUAD® Pédiatrique est destiné aux enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans. Il est administré en une injection de 0,25 mL.

FLUAD® est destiné aux personnes âgées de 65 ans et plus. Il est administré en une injection de 0,5 mL.

Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour de plus amples renseignements.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Population pédiatriques

On a évalué l'immunogénicité de FLUAD® Pédiatrique lors d'une étude multicentrique comparative à simple insu (observateur) où 6 100 sujets ont reçu, après répartition aléatoire, deux doses (à quatre semaines d'intervalle) de FLUAD® Pédiatrique (3 136 sujets) ou de VTI 1 (vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi; 1 478 sujets) ou de VTI 2 (vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; 1 485 sujets).

Population personnes âgées

Les cinq études déterminantes étayant l'immunogénicité de FLUAD® sont des études cliniques avec répartition aléatoire, menées à l'insu de l'observateur et comportant une comparaison entre FLUAD® et des vaccins antigrippaux classiques sans adjuvant. De plus, les résultats d'une autre étude relatifs à l'immunogénicité appuient la réactivité croisée conférée par FLUAD® pour des souches hétérovariantes du virus influenza. La réponse immunitaire, nommément les titres d'anticorps HI dirigés contre chaque souche virale comprise dans le vaccin, a été évaluée par analyse sérologique menée 28 jours après l'administration d'une seule dose de FLUAD®.

Durant les cinq études déterminantes et l'étude portant sur la réponse immunitaire aux souches hétérovariantes, 212, 204, 154, 150, 448 et 46 sujets d'au moins 65 ans ont été recrutés pour recevoir FLUAD®.

La composition des groupes de vaccination de chaque étude et entre études était équilibrée en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques et initiales. Dans l'ensemble, l'âge moyen des participants allait de 72 à 79,1 ans, le rapport entre les hommes et les femmes était généralement équilibré sauf pour une des études où les femmes dominaient (72 % à 75 %), et les sujets de race blanche formaient le plus important groupe ethnique représenté. Comme prévu dans les populations comprenant une forte proportion de sujets ayant déjà été vaccinés contre la grippe (de 63 % à 97 % des participants aux études et des membres des groupes de vaccination), le pourcentage de sujets immunisés au départ était relativement élevé.

14.2 Résultats de l'étude

Population pédiatriques

Lors de l'essai déterminant, la production d'anticorps observée chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans, trois semaines après l'injection de la deuxième dose de FLUAD® Pédiatrique, n'était pas inférieure à celle qu'on a constatée avec deux autres vaccins antigrippaux homologués.

Trois semaines après l'administration de la deuxième dose (50e jour), la production d'anticorps – mesurée grâce aux titres moyens géométriques (TMG) et aux taux de séroconversion – dirigés contre l'ensemble des trois antigènes homologues du virus influenza contenus dans le vaccin FLUAD® Pédiatrique était plus élevée que celle qu'on a obtenue avec les vaccins de comparaison. Toujours trois semaines après l'injection de la deuxième dose, le pourcentage de sujets ayant des titres d'anticorps HI ≥ 40 contre l'ensemble des trois souches homologues du virus influenza dans le groupe vacciné par FLUAD® Pédiatrique était égal ou supérieur à celui qu'on a relevé dans les groupes qui avaient reçu les vaccins de comparaison (Tableau 7). Dans la population âgée, la différence entre les sujets ayant reçu

FLUAD® et le vaccin de comparaison quant à la production d'anticorps était significative pour certaines souches et/ou certains paramètres.

Tableau 7 - Immunogénicité (souches homologues) de FLUAD® Pédiatrique chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans le 50e jour

	FLUAD® Pédiatrique (aVTI) N = 266	**VTI 1 N = 387**	**VTI 2 N = 389**	**Ratios ou différences entre les groupes**
A/H1N1				
Ratio des TMG[a] (IC à 95 %)	96 (78-118)	18 (15-21)	28 (24-34)	aVTI: VTI 1= **5,3 (4,07-6,91)** aVTI: VTI 2= **3,37 (2,59-4,39)**
% ≥ 40[b] (IC à 95 %)	99,25 (97,31-99,91)	82, 43 (78,26-86,09)	87,40 (83,69-90,53)	aVTI- VTI 1 = **16,82 % (13,10-21,00)** aVTI- VTI 2 = **11,84 % (8,60-15,60)**
% SC[c] (IC à 95 %)	95,49 (92,25-97,65)	77,78 (73,30-81,82)	85,09 (81,16-88,48)	aVTI- VTI 1= **17,71 % (12,87-22,55)** aVTI- VTI2**= 10,40 % (6,07-14,73)**
A/H3N2				
Ratio des TMG[a] (IC à 95 %)	112 (93-134)	33 (29-39)	50 (43-58)	aVTI : VTI 1 = **3,35 (2,65-4,24)** aVTI : VTI 2 = **2,25 (1,78-2,84)**
% ≥ 40[b] (IC à 95 %)	99,62 (97,92-99,99)	99,22 (97,75-99,84)	99,74 (98,58-99,99)	aVTI- VTI 1 = 0,40 % (-1,30-1,90) aVTI- VTI 2 = -0,12 % (-1,80-1,10)
% SC[c] (IC à 95 %)	98,12 (95,67-99,39)	92,51 (89,42-94,92)	95,63 (93,09-97,43)	aVTI- VTI 1 = **5,61 % (2,52-8,70)** aVTI- VTI 2= **2,49 % (-0,12-5,10)**
B				
Ratio des TMG[a] (IC à 95 %)	78 (67-90)	14 (13-16)	17 (15-19)	aVTI : VTI 1 = **5,52 (4,56-6,68)** aVTI : VTI 2 = **4,72 (3,9-5,71)**
% ≥ 40[b] (IC à 95 %)	98,87 (96,74-99,77)	81,40 (77,15-85,15)	87,92 (84,26-90,99)	aVTI- VTI 1 = **17,48 % (13,60-21,70)** aVTI- VTI 2 = **10,95 % (7,60-14,70)**
% SC[c] (IC à 95 %)	98,12 (95,67-99,39)	79,33 (74,95-83,25)	85,35 (81,44-88,71)	aVTI- VTI 1= **18,79 % (14,44-23,14)** aVTI- VTI 2 = **12,77 % (8,90-16,65)**

[a] TMG = titres moyens géométriques = Ratio des TMG du 50e jour et du 1er jour; [b] ≥ 40 = pourcentage de sujets ayant des titres d'HI ≥ 40; [c] SC = séroconversion/augmentation significative = pourcentage de sujets ayant présenté avant la vaccination (au départ) un titre HI < 10 (sujets séronégatifs) et après la vaccination un titre d'HI ≥ 40, ou une augmentation du titre d'anticorps HI de ≥ 10 avant la vaccination à ≥ 4 fois. Les ratios sont corrigés en fonction des titres de départ. Les valeurs en **gras** indiquent une production d'anticorps supérieure avec FLUAD® Pediatric VTI 1 = vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; VTI 2 = vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi.

Le pourcentage d'enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans ayant présenté des titres d'anticorps HI croissants environ trois semaines après la deuxième dose du vaccin était plus élevé dans le groupe FLUAD® Pédiatrique que dans ceux qui ont reçu les vaccins antigrippaux de comparaison (Tableau 8). Cela dit, on n'a pas établi les seuils d'anticorps HI qui sont associés à une protection contre la grippe chez l'enfant.

Toujours chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans, après 6 mois, des TMG et les pourcentages d'enfants ayant des titres d'anticorps HI ≥ 40 contre les souches homologues du virus influenza sont demeurés plus élevés dans le groupe vacciné par FLUAD® Pédiatrique que dans ceux qui ont reçu les vaccins de comparaison.

Tableau 8 - Pourcentages (IC à 95 %) d'enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans ayant des titres d'anticorps HI ≥ 40, ≥ 110, ≥ 330 et ≥ 629 le 50e jour (environ trois semaines après l'injection de la deuxième dose du vaccin)

	FLUAD® Pédiatrique (aVTI) N = 266	VTI 1 N = 387	VTI 2 N = 389	Différence entre les groupes (aVTI – VTI 1)	Différence entre les groupes (aVTI – VTI 2)
Titre ≥ 40					
A/H1N1	99,25 % (97,31-99,91)	82,43 % (78,26-86,09)	87,40 % (83,69-90,53)	16,82 % (13,10-21,00)	11,84 % (8,60-15,60)
A/H3N2	99,62 % (97,92-99,99)	99,22 % (97,75-99,84)	99,74 % (98,58-99,99)	0,40 % (-1,30-1,90)	-0,12 % (-1,80-1,10)
B	98,87 % (96,74-99,77)	81,40 % (77,15-85,15)	87,92 % (84,26-90,99)	17,48 % (13,60-21,70)	10,95 % (7,60-14,70)
Titre ≥ 110					
A/H1N1	99,25 % (97,31-99,91)	72,87 % (68,15-77,24)	80,21 % (75,89-84,05)	26,38 % (22,00-31,10)	19,04 % (15,20-23,30)
A/H3N2	99,25 % (97,31-99,91)	92,51 % (89,42-94,92)	96,66 % (94,35-98,21)	6,74 % (4,10-9,90)	2,59 % (0,40-4,90)
B	96,62 % (93,67-98,44)	45,99 % (40,95-51,10)	52,19 % (47,09-57,24)	50,62 % (45,10-55,80)	44,43 % (39,00-49,70)
Titre ≥ 330					
A/H1N1	84,59 % (79,68-88,71)	38,24 % (33,38-43,29)	41,90 % (36,95-46,98)	46,34 % (39,60-52,50)	42,68 % (35,90-48,90)
A/H3N2	93,23 % (89,52-95,94)	52,20 % (47,09-57,27)	63,75 % (58,76-68,54)	41,04 % (35,10-46,70)	29,48 % (23,80-35,00)
B	62,78 % (56,67-68,61)	20,16 % (16,27-24,50)	19,02 % (15,24-23,28)	42,63 % (35,40-49,40)	43,76 % (36,60-50,50)
Titre ≥ 629					
A/H1N1	78,95 % (73,55 – 83,69)	35,92 % (31,13 – 40,92)	38,05 % (33,20 – 43,08)	43,03 % (36,00-49,50)	40,90 % (33,80-47,40)
A/H3N2	93,23 % (89,52 – 95,94)	51,68 % (46,58 – 56,76)	63,24 % (58,23 – 68,04)	41,55 % (35,60-47,20)	29,99 % (24,30-35,50)

	FLUAD® Pédiatrique (aVTI) N = 266	VTI 1 N = 387	VTI 2 N = 389	Différence entre les groupes (aVTI – VTI 1)	Différence entre les groupes (aVTI – VTI 2)
B	60,15 % (53,99 – 66,08)	19,64 % (15,80 – 23,95)	18,77 % (15,01 – 23,01)	40,51 % (33,30-47,30)	41,38 % (34,20-48,20)

VTI 1 = vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; VTI 2 = vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi.

Immunogénicité contre les souches hétérologues (variantes des souches contenues dans le vaccin)

Trois semaines et six mois après l'administration de la deuxième dose (les 50e et 209e jours), la production d'anticorps – mesurée grâce aux ratios des TMG – dirigés contre l'ensemble des trois souches hétérologues du virus influenza a été plus élevée avec FLUAD® Pédiatrique qu'avec les vaccins de comparaison (Tableau 9 et Tableau 10).

Les taux de séroconversion (SC) contre l'ensemble des trois souches hétérologues du virus influenza ont également été plus élevés avec FLUAD® Pédiatrique qu'avec les vaccins de comparaison trois semaines après l'administration de la deuxième dose (50e jour; Tableau 9).

Tableau 9 - Immunogénicité (souches hétérologues) de FLUAD® Pédiatrique le 50e jour chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans

	50e jour (3 semaines après la deuxième dose)			
	FLUAD® Pédiatrique (aVTI) N = 132	VTI 1 N = 216	VTI 2 N = 214	Ratios ou différences entre les groupes
H1N1				
Ratio des TMG[a] (IC à 95 %)	3,08 (2,54-3,75)	1,83 (1,57-2,14)	1,64 (1,41-1,92)	aVTI:VTI1 = **1,68** **(1,31-2,16)** aVTI:VTI2 = **1,88** **(1,46-2,41)**
% SC[b] (IC à 95 %)	32 (24-40)	21 (16-27)	20 (15-26)	aVTI - VTI1 = **11** **(1,1-20,3)** aVTI - VTI2 = **12** **(2,8-21,9)**
H3N2				
Ratio des TMG[a] (IC à 95 %)	13 (10-15)	3,42 (2,93-4)	4,55 (3,9-5,32)	aVTI:VTI1 = **3,69** **(2,87-4,74)** aVTI:VTI2 = **2,78** **(2,16-3,57)**
% SC[b] (IC à 95 %)	90 (84-95)	38 (32-45)	47 (40-54)	aVTI - VTI1 = **52** **(42,9-59,4)** aVTI - VTI2 = **43** **(34-50,9)**

	50e jour (3 semaines après la deuxième dose)			
	FLUAD® Pédiatrique (aVTI) N = 132	**VTI 1 N = 216**	**VTI 2 N = 214**	**Ratios ou différences entre les groupes**
B				
Ratio des TMG[a] (IC à 95 %)	22 (18-26)	4,64 (4,03-5,34)	5,34 (4,63-6,15)	aVTI:VTI1 = **4,71** **(3,75-5,93)** aVTI:VTI2 = **4,1** **(3,26-5,16)**
% SC[b] (IC à 95 %)	96 (91-99)	44 (38-51)	46 (39-53)	aVTI - VTI1 = **52** **(44,2-59)** aVTI - VTI2 = **50** **(42,1-57,1)**

[a] TMG = titres moyens géométriques = Ratio des TMG du 50e jour et du 1er jour; [b] SC = séroconversion/augmentation significative = pourcentage de sujets ayant présenté avant la vaccination (au départ) un titre d'HI ≥ 10 (sujets séronégatifs) et après la vaccination un titre d'HI ≥ 40, ou une augmentation du titre d'anticorps HI de < 10 avant la vaccination à ≥ 4 fois plus après la vaccination. Les ratios sont corrigés en fonction des titres de départ. Les valeurs en **gras** indiquent une production d'anticorps HI supérieure avec FLUAD® Pediatric. VTI 1 = vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; VTI 2 = vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi.

Tableau 10 - Immunogénicité (souches hétérologues) de FLUAD® Pédiatrique le 209e jour chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans

	209e jour (6 mois après la deuxième dose)			
	FLUAD® Pédiatrique (aVTI) N = 132	**VTI 1 N = 216**	**VTI 2 N = 214**	**Ratios ou différences entre les groupes**
H1N1				
Ratio des TMG[a] (IC à 95 %)	1,48 (1,31-1,67)	1,33 (1,21-1,46)	1,24 (1,13-1,37)	aVTI:VTI1 = 1,11 (0,95-1,3) aVTI:VTI2 = **1,19** **(1,02-1,39)**
% SC[b] (IC à 95 %)	16 (10-23)	11 (7-16)	6 (3-10)	aVTI - VTI1 = 5 (-1,9-13,3) aVTI - VTI2 = **10** **(3,3-17,5)**
H3N2				
Ratio des TMG[a] (IC à 95 %)	2,36 (1,97-2,83)	1,45 (1,26-1,67)	1,67 (1,44-1,92)	aVTI:VTI1 = **1,63** **(1,29-2,05)** aVTI:VTI2 = **1,42** **(1,12-1,79)**

	209e jour (6 mois après la deuxième dose)			
	FLUAD® Pédiatrique (aVTI) N = 132	**VTI 1 N = 216**	**VTI 2 N = 214**	**Ratios ou différences entre les groupes**
% SC[b] (IC à 95 %)	24 (17-32)	13 (9-19)	16 (12-22)	aVTI - VTI1 = **11** **(2,5-19,8)** aVTI - VTI2 = 8 (-1-17,1)
B				
Ratio des TMG[a] (IC à 95 %)	3,64 (3,18-4,17)	1,47 (1,32-1,63)	1,59 (1,43-1,77)	aVTI:VTI1 = **2,48** **(2,09-2,95)** aVTI:VTI2 = **2,28** **(1,92-2,71)**
% SC[b] (IC à 95 %)	27 (19-35)	10 (6-15)	10 (6-15)	aVTI - VTI1 = **16** **(8,2-25,3)** aVTI - VTI2 = **17** **(8,5-25,6)**

[a] TMG = titres moyens géométriques = Ratio des TMG du 50e jour et du 1er jour; [b] SC = séroconversion/augmentation significative = pourcentage de sujets ayant présenté avant la vaccination (au départ) un titre d'HI ≥ 10 (sujets séronégatifs) et après la vaccination un titre d'HI ≥ 40, ou une augmentation du titre d'anticorps HI de < 10 avant la vaccination à ≥ 4 fois plus après la vaccination. Les valeurs en **gras** indiquent une production d'anticorps HI supérieure avec FLUAD® Pediatric. VTI 1 = vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; VTI 2 = vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi.

Population personnes âgées

L'évaluation de l'immunogénicité du vaccin était fondée au départ sur les critères CHMP définis dans la ligne directrice CPMP/BWP/214/96. En général, les trois critères CHMP ont été remplis pour chaque souche contenue dans FLUAD® (voir le Tableau 11 ci-dessous). Quand ces trois critères CHMP n'étaient pas remplis, le rapport des titres moyens géométriques (TMG) et la séroconversion ou l'élévation significative des titres d'anticorps étaient ceux qui l'ont été plus souvent dans les groupes recevant FLUAD® que dans les groupes recevant le vaccin de comparaison.

Tableau 11 - Nombre de critères CHMP remplis après l'administration d'une dose de vaccin antigrippal : souches homologues[a] - dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)

	V7P5		V7P8		V7P17		V7P24		V7P34	
	FLUAD® (w)	AGRIFLU®	FLUAD® (w)	AGRIFLU®	FLUAD® (w)	AGRIFLU®	FLUAD® (c)	Flushield	FLUAD® (c)	AGRIFLU®
	N = 94	N = 97	N = 100	N = 99	N = 147	N = 150	N = 140	N = 140	N = 211	N = 106
H3N2	3/3	3/3	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	3/3	1/3	1/3
H1N1	3/3	2/3	1/3	1/3	3/3	2/3	2/3	2/3	3/3	2/3
B	3/3	2/3	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	2/3	3/3	2/3

Légende : FLUAD® (w) = préparation aqueuse (FLUAD®/MF59W.1); FLUAD*(c) = préparation citratée (FLUAD®/MF59C.1);
Note : seuls les résultats obtenus avec FLUAD® (seringue unidose) sont présentés pour toutes les études; [a]28 jours après la vaccination.

Durant les cinq études déterminantes, l'administration de FLUAD® a invariablement entraîné des titres d'anticorps HI numériquement plus élevés (rapport entre les TMG obtenus avec FLUAD® et le vaccin de comparaison > 1, le 28e jour) et des pourcentages plus élevés de séroconversion ou d'élévation significative du titre d'anticorps HI (écart entre les taux de séroconversion [SC] obtenus avec FLUAD® et le vaccin de comparaison > 0) dirigés contre des souches homologues. Les différences observées étaient significatives pour certaines souches et/ou certains paramètres (voir les Tableaux 12 et 13). Cependant, la portée clinique de ces observations n'est pas établie.

Tableau 12 - TMG et rapports TMG entre groupes après vaccination – dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)

Étude	Antigène	FLUAD®		Vaccin de comparaison		
		N	TMG (IC à 95 %)	N	TMG (IC à 95 %)	Rapport entre les groupes (IC à 99,17 %)#
V7P5	H3N2	94	331 (271-406)	97	161 (132-196)	2,06 (1,4-3,03) §
	H1N1	94	252 (214-297)	97	179 (152-211)	1,41 (1,03-1,92) §
	B	94	137 (115-162)	97	85 (71-100)	1,62 (1,17-2,24) §
V7P8	H3N2	100	121 (69-210)	99	62 (37-104)	1,94 (1,25-3,01) §
	H1N1	100	179 (121-265)	99	153 (106-220)	1,17 (0,86-1,6)
	B	100	77 (52-115)	99	60 (41-86)	1,3 (0,95-1,78)
V7P17	H3N2	147	276 (228-335)	150	153 (127-185)	1,81 (1,25-2,61) §
	H1N1	147	367 (314-429)	150	266 (228-311)	1,38 (1,03-1,85) §
	B	147	289 (250-335)	150	206 (178-238)	1,41 (1,07-1,86) §
V7P24	H3N2	140	251 (213-295)	140	204 (173-240)	1,23 (0,9-1,68)
	H1N1	140	223 (183-272)	140	217 (178-266)	1,03 (0,7-1,5)
	B	140	182 (149-222)	140	133 (109-162)	1,37 (0,94-2,0)
V7P34	H3N2	211	243 (220-267)	106	203 (177-233)	1,19 (0,95-1,5)
	H1N1	211	203 (175-235)	106	155 (126-190)	1,31 (0,93-1,85)
	B	211	168 (147-191)	106	140 (116-168)	1,2 (0,89-1,63)

Intervalle de confiance bilatéral à 99,17 % après correction de Bonferroni, pour chaque étude dans le cas des six comparaisons (trois souches x deux paramètres).

§Si les valeurs de l'IC ne comprennent pas 1, alors la différence est statistiquement significative.

Tableau 13 - Nombre de cas de SC et différence entre groupes après vaccination – dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)

Étude	Antigène	FLUAD®		Vaccin de comparaison		
		N	SC (IC à 95 %)	N	SC (IC à 95 %)	Différence entre les groupes (IC à 99,17 %)#
V7P5	H3N2	94	83 (74-90)	97	61 (50-71)	22 (5-38) §
	H1N1	94	32 (23-42)	97	23 (15-32)	9 (-8-26)
	B	94	52 (42-63)	97	30 (21-40)	22 (4-40) §
V7P8	H3N2	100	54 (44-64)	99	28 (20-38)	26 (7-42) §
	H1N1	100	23 (15-32)	99	11 (6-19)	12 (-2-26)
	B	100	35 (26-45)	99	27 (19-37)	8 (-10-25)
V7P17	H3N2	147	55 (47-63)	150	36 (28-44)	19 (4-33) §
	H1N1	147	35 (27-43)	150	23 (17-31)	11 (-3-25)
	B	147	48 (40-57)	150	33 (25-41)	16 (1-30) §
V7P24	H3N2	140	56 (48-65)	140	35 (27-44)	21 (6-36) §
	H1N1	140	26 (19-35)	140	24 (17-32)	2 (-12-16)
	B	140	41 (32-49)	140	27 (20-35)	14 (-1-28)
V7P34	H3N2	211	23 (18-30)	106	18 (11-27)	5 (-8-17)
	H1N1	211	40 (33-47)	106	30 (22-40)	10 (-6-24)
	B	211	41 (34-48)	106	25 (17-34)	16 (1-30) §

SC = séroconversion ou élévation significative des titres d'anticorps.
# Intervalle de confiance bilatéral à 99,17 % après correction de Bonferroni, pour chaque étude dans le cas des six comparaisons (trois souches x deux paramètres).
§Si les valeurs de l'IC ne comprennent pas 0, alors la différence est statistiquement significative.

FLUAD® a entraîné des TMG et des taux de séroconversion dirigée contre les souches hétérovariantes invariablement plus élevés qu'AGRIFLU®. La différence observée était significative pour certaines souches et/ou certains paramètres (voir le Tableau 14).

Tableau 14 - TMG et taux de séroconversion dirigée contre les souches hétérovariantes après l'administration d'une dose de vaccin[a] antigrippal – Étude V7P3 – dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)

		FLUAD®	AGRIFLU®	Différences entre les groupes (IC à 99,17 %)#
		N = 39	N = 35	
H3N2	TMG (IC à 95 %)	173 (117-256)	99 (65-150)	1,75 (0,81-3,8)
	% SC (IC à 95 %)	79 (64-91)	46 (29-63)	34 (4-58) §
H1N1	TMG (IC à 95 %)	270 (200-365)	133 (97-183)	2.03 (1,12-3,67) §
	% SC (IC à 95 %)	74 (58-87)	37 (21-55)	37 (7-61) §
B	TMG (IC à 95 %)	200 (153-261)	105 (79-139)	1,9 (1,12-3,24) §
	% SC (IC à 95 %)	92 (79-98)	69 (51-83)	24 (0-48)

SC= séroconversion ou élévation significative des titres d'anticorps, c.-à-d. passage d'un titre d'anticorps HI ≥ 1:10 avant la vaccination à un titre au moins 4 fois plus élevé, ou passage du titre de moins de 1:10 à au moins 1:40 chez les sujets séronégatifs au début de l'étude;
[a] 28 jours après la vaccination.
Intervalle de confiance bilatéral à 99,17 % après correction de Bonferroni, pour chaque étude dans le cas des six comparaisons (trois souches x deux paramètres).
§ Différence statistiquement significative ou rapport statistiquement significatif.

FLUAD® a invariablement entraîné des rapports des TMG et des taux de séroprotection dirigée contre les souches hétérovariantes plus élevés qu'AGRIFLU® (voir le Tableau 15).

Tableau 15 - Séroprotection et réponse immunitaire (rapport des TMG) aux souches hétérovariantes après l'administration d'une dose de vaccin[a] antigrippal – Étude V7P3 – dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)

		FLUAD®	AGRIFLU®
		N = 39	N = 35
H3N2	% SP (IC à 95 %)	100 (91-100)	83 (66-93)
	TMG (IC à 95 %)	7,86 (5,41-11)	4,08 (2,75-6,06)
H1N1	% SP (IC à 95 %)	100 (91-100)	94 (81-99)
	TMG (IC à 95 %)	5,32 (3,84-7,36)	2,54 (1,8-3,57)
B	% SP (IC à 95 %)	100 (91-100)	97 (85-100)
	TMG (IC à 95 %)	9,06 (7,08-12)	3,84 (2,96-4,99)

SP= séroprotection, c.-à-d., titre d'anticorps HI ≥ 1:40, TMG = rapport entre les titres moyens géométriques mesurés le jour 28 et le jour 0.
[a] 28 jours après la vaccination.

14.4 Immunogénicité

Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude et 14 ESSAIS CLINIQUES, Résultats de l'étude.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Tableau 16 - Études de toxicologie non cliniques

Type d'étude, sexe et espèce	Voie d'administration et schéma posologique[a]	Résultats
Toxicité de doses répétées - lapins mâles et femelles	FLUAD® : 2 ou 3 doses de 0,5 mL par voie intramusculaire à deux semaines d'intervalle	Pas d'effets indésirables généraux et bonne tolérabilité locale avec FLUAD®.
Hypersensibilité de contact (retardée) - cochons d'Inde femelles	FLUAD® : doses de 0,1 mL par voie intradermique et de 0,5 mL par voie topique durant la phase d'induction, puis dose de 0,5 mL par voie topique durant la phase de provocation.	FLUAD® n'a pas eu d'effet sensibilisateur sur la peau des cochons d'Inde.

[a] Sur la base du poids corporel, chaque dose administrée à des lapins correspondait à 15 fois environ la dose reçue par un être humain

FLUAD® n'a pas fait l'objet d'études visant à évaluer son pouvoir carcinogène ou mutagène, ni ses effets sur la reproduction et le développement fœtal.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

FLUAD® Pédiatrique et FLUAD®

(Vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1)

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

Pourquoi FLUAD® Pédiatrique et FLUAD® sont-ils utilisés?

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® est un vaccin antigrippal inactivé indiqué dans l'immunisation active des enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans et de l'adulte âgé d'au moins 65 ans pour les protéger contre la grippe causée par les virus de l'influenza des sous-types A et B contenus dans le vaccin.

Comment FLUAD® Pédiatrique et FLUAD® agissent-ils?

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® procure une immunisation active contre la grippe aux enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans et à l'adulte âgé d'au moins 65 ans ou plus, chez qui il prévient la grippe ou atténue les symptômes grippaux.

FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® déclenche la production par l'organisme d'anticorps dirigés contre le virus, comme le font les autres vaccins antigrippaux. Ainsi, lorsque votre organisme est exposé au virus de la grippe, il est en mesure de se défendre. Les anticorps freinent l'attaque du virus. Le vaccin ne peut pas donner la grippe, car il ne contient que des portions de virus, et non le virus vivant complet. Après la vaccination, votre organisme met de deux à trois semaines pour produire des anticorps. Par conséquent, si vous êtes exposé au virus influenza immédiatement avant ou après avoir reçu le vaccin, vous pouvez contracter la maladie. Le vaccin n'offre pas de protection contre le rhume, même si certains des symptômes du rhume sont semblables à ceux de la grippe. Les virus influenza changent constamment, et c'est pourquoi de nouveaux vaccins sont produits chaque année. Pour maintenir une protection contre la grippe, il faut se faire vacciner chaque année avant l'arrivée de la saison hivernale.

Il est particulièrement important pour certains groupes de personnes de se faire vacciner. Mentionnons notamment les personnes atteintes de certains troubles médicaux, les personnes âgées, les personnes susceptibles d'être exposées au virus et celles qui prennent certains médicaments. Si vous ne savez pas si vous devez ou non vous faire vacciner, parlez-en à votre professionnel de la santé.

La composition de FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® est conforme aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la vaccination dans l'hémisphère Nord durant la saison 2021-2022.

Quels sont les ingrédients dans FLUAD® Pédiatrique et FLUAD®?

Ingrédients médicinaux :

Vaccin (inactivé à antigènes de surface) contre le virus influenza des sous-types A et B (saison 2021-2022).

Antigènes de surface du virus influenza (hémagglutinine et neuraminidase) des souches suivantes :

virus analogue à A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09;

virus analogue à A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2);

virus analogue à B/Washington/02/2019.

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère Nord) pour la saison 2021-2022.

Ingrédients non médicinaux :

Acide citrique, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, chlorure de sodium, citrate de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, phosphate disodique dihydraté, polysorbate 80, squalène, trioléate de sorbitan et eau pour injection.

Le vaccin peut contenir les ingrédients suivants en quantités infimes :

bromure d'hexadécyltriméthylammonium, protéines d'œuf, formaldéhyde, hydrocortisone, kanamycine ou néomycine.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie I de la monographie du vaccin.

FLUAD® Pédiatrique et FLUAD® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Chaque dose de 0,5 mL contient 15 microgrammes d'hémagglutinine (HA), et chaque dose de 0,25 mL contient 7,5 microgrammes d'hémagglutinine (HA) de chacune des trois souches suivantes d'influenza :

virus analogue à A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09;
virus analogue à A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2);
virus analogue à B/Washington/02/2019.

- Suspension stérile pour injection intramusculaire dans une seringue de verre préremplie (type I), en boîtes d'une ou de dix seringues contenant une dose unique de vaccin sans aiguilles.
- FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® ne contient pas de thimérosal ni d'autre agent de conservation.
- Le piston de la seringue est exempt de latex; FLUAD® est considéré comme étant sans danger pour les personnes allergiques au latex.

Ne prenez pas FLUAD® Pédiatrique et FLUAD® si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité aux protéines d'œufs, à d'autres composantes du vaccin ou à l'un de ses excipients ou vous avez déjà eu une réaction mettant votre vie en danger après avoir reçu un vaccin antigrippal. (Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter Formes posologiques, concentrations, composition et emballage).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLUAD® Pédiatrique et FLUAD®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous ou votre enfant :

- êtes allergique aux œufs ou aux produits dérivés des œufs;
- êtes allergique à l'une de ces substances : kanamycine et sulfate de néomycine, hydrocortisone, formaldéhyde, bromure d'hexadécyltriméthylammonium ou polysorbate 80;

- faites de la fièvre ou vous pensez être fiévreux;
- avez déjà eu une réaction grave à un vaccin antigrippal dans le passé;
- avez des allergies connues;
- avez éprouvé des problèmes de santé;
- êtes enceinte : demandez conseil à votre médecin;
- prenez actuellement des médicaments (immunosuppresseur, théophylline, anticoagulant tel que la warfarine).

Autres mises en garde à connaître :

FLUAD® ne doit pas être administré aux personnes qui ont une allergie connue aux œufs ou aux produits dérivés des œufs, ou à l'un des ingrédients du vaccin, de même qu'à toute personne ayant déjà eu une réaction ayant mis sa vie en danger après avoir reçu un vaccin antigrippal.

Chez les personnes qui ont déjà eu un syndrome de Guillain-Barré au cours des six semaines qui ont suivi une vaccination antérieure contre la grippe, la décision d'administrer FLUAD® doit être fondée sur une évaluation rigoureuse des bienfaits et des risques potentiels.

Chez les personnes immunodéprimées, la réponse immunitaire à FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® pourrait être diminuée.

FLUAD® peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'administration concomitante de FLUAD® Pédiatrique et d'autres vaccins.

Ne pas mélanger dans la même seringue avec un autre vaccin.
Comme il en est pour tous les vaccins, il se peut que FLUAD® ne protège pas 100 % des personnes vaccinées contre la grippe.

La réponse immunitaire à FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® peut être diminuée durant le traitement immunosuppresseur.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

- L'innocuité et l'efficacité de FLUAD® n'ont pas été établies chez la femme enceinte et la mère qui allaite.
- L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant de plus de 2 ans ni chez l'adolescent.
- Après l'emploi, la formation d'anticorps a été moins importante chez les sujets âgés que les personnes plus jeunes.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® :

Survol

Il n'existe aucune interaction connue entre FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® et d'autres vaccins ou médicaments.

Interactions médicament-médicament

FLUAD® peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'administration concomitante de FLUAD® Pédiatrique et d'autres vaccins. FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec un autre vaccin.

L'administration du vaccin doit être faite dans des membres différents. Il est à noter que les réactions indésirables générales peuvent être intensifiées.

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

Bien qu'une interaction possible entre le vaccin antigrippal et la warfarine ainsi que la théophylline soit évoquée dans la littérature, les résultats d'études cliniques n'ont pas fait état de l'existence d'un quelconque effet indésirable attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent le vaccin. Aucune étude n'a tenté d'évaluer l'existence d'interactions entre FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® et d'autres médicaments.

Comment prendre FLUAD® Pédiatrique et FLUAD® :

Votre médecin, pharmacien, ou infirmière vous injectera le vaccin dans un muscle (injection intramusculaire).

Dose habituelle :

Enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans : dose unique de 0,25 mL.

Les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir une deuxième dose, au moins quatre semaines après la première.

Adultes d'au moins 65 ans : dose unique de 0,5 mL administrée par voie intramusculaire.

Comme pour tout autre vaccin injectable, il faut surveiller le patient et se tenir prêt à lui administrer un traitement médical approprié en cas de réaction anaphylactique pouvant survenir, quoique rarement, après l'administration du vaccin.

Surdosage :

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FLUAD® Pédiatrique/FLUAD®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLUAD® Pédiatrique et FLUAD®?

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

Comme FLUAD® Pédiatrique/FLUAD® (vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface) ne contient pas de virus vivant, il ne peut pas causer la grippe. La survenue d'affections respiratoires après l'administration du vaccin est une coïncidence sans lien avec la vaccination.

Il peut arriver chez certaines personnes que les vaccins antigrippaux provoquent des effets secondaires. Les plus fréquents sont la fièvre, une sensation de malaise, les frissons, la fatigue, les maux de tête, la

transpiration, les douleurs musculaires ou articulaires et la chaleur. Les réactions cutanées comprennent la rougeur, l'enflure, la douleur, l'ecchymose (un bleu) et un durcissement de la peau au point d'injection et des démangeaisons. Ces réactions disparaissent normalement sans traitement après une journée ou deux.

Rarement, les effets suivants ont été signalés après la vaccination antigrippale : névralgie (douleur d'origine nerveuse), paresthésie (engourdissement et picotements), convulsions, thrombocytopénie (trouble du sang), lymphadénopathie (enflure des ganglions du cou, de l'aisselle ou de l'aine), faiblesse musculaire et réactions allergiques (incluant, sans s'y limiter, la difficulté à respirer ou à avaler ou l'enflure du visage ou de la peau). Dans de rares cas, les réactions allergiques peuvent entraîner un choc.

Très rarement, les effets suivants ont été signalés après la vaccination antigrippale : vasculite (inflammation des vaisseaux sanguins) atteignant temporairement les reins, érythème polymorphe exsudatif (éruption cutanée sévère) et troubles neurologiques (touchant les nerfs et le cerveau), par exemple l'encéphalomyélite et la névrite, réaction au point d'injection similaire à la cellulite (certains cas d'enflure, de douleur et de rougeur qui s'étend plus de 10 cm et dure plus d'une semaine) et enflure marquée du membre où le vaccin a été injecté durant plus d'une semaine.

Les réactions indésirables locales le plus fréquemment observées (≥ 10 %) lors des études cliniques portant sur FLUAD® chez des personnes âgées ont été la douleur, le durcissement de la peau, l'enflure et l'érythème au point d'injection.

Les réactions indésirables générales le plus fréquemment observées (≥ 10 %) lors des études cliniques portant sur FLUAD® chez des personnes âgées ont été les maux de tête, la myalgie (douleurs musculaires) et le malaise.

Lors des études cliniques portant sur FLUAD® Pédiatrique les réactions indésirables locales survenues le plus fréquemment (≥ 10 %) chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans (après l'injection de l'une ou l'autre des doses du vaccin) ont été l'érythème, la sensibilité et l'induration.

Lors des études cliniques portant sur FLUAD® Pédiatrique, les réactions indésirables générales survenues le plus fréquemment (≥ 10 %) chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans (après l'injection de l'une ou l'autre des doses du vaccin) ont été l'irritabilité, la fièvre, les vomissements, la somnolence, la modification de l'appétit, la diarrhée et les pleurs persistants

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

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

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

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

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

Entreposage :

Ce produit doit être conservé au réfrigérateur, à une température variant entre 2 et 8 °C. Il ne doit pas être congelé. La seringue doit être laissée dans la boîte pour la garder à l'abri de la lumière.

FLUAD® Pédiatrique et FLUAD® peut être laissé à une température de 8 à 25 °C pendant deux heures avant d'être administré, mais il ne s'agit pas là d'une recommandation quant à sa conservation.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

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

Pour en savoir davantage au sujet de FLUAD® Pédiatrique et FLUAD® :

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

Le présent dépliant a été rédigé par Seqirus UK Limited, Point, 29 Market Street, Maidenhead, UK SL6 8AA.

Distribué par : Seqirus Canada Inc.
16766, autoroute Transcanadienne, bureau 504
Kirkland, Quebec, H9H 4M7

Dernière révision 14 Septembre 2021