MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

FLUMIST® QUADRIVALENT

Vaccin antigrippal (vivant, atténué)

Vaporisateur intranasal

Chaque dose de 0,2 mL contient $10^{6,5-7,5}$ unités de foyers fluorescents des souches grippales de virus de type A (H1N1), de type A (H3N2), de type B (Victoria) et de type B (Yamagata)

Voie nasale

Agent d'immunisation active

Code ATC : J07BB03

AstraZeneca Canada
1004, Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date d'autorisation initiale :
20 juin 2014

Date de révision :
4 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255976

FLUMIST® est une marque déposée de MedImmune LLC, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE
Sans objet.

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS 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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 4

4.4 Administration 5

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 8

7.1.1 Femmes enceintes 8

7.1.2 Femmes qui allaitent 9

7.1.3 Enfants 9

7.1.4 Personnes âgées 9

8 EFFETS INDÉSIRABLES 9

8.1 Aperçu des effets indésirables 9

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 10

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 13

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 17

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 17

9.4 Interactions médicament-médicament 17

9.5 Interactions médicament-aliment 18

9.6 Interactions médicament-plante médicinale 18

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 18

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 18

10.1 Mode d'action 18

10.2 Pharmacodynamie 19
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 20
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 21
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 21
14 ÉTUDES CLINIQUES 21
14.1 Études cliniques par indication 21
Immunisation active contre la grippe 21
14.3 Immunogénicité 28
15 MICROBIOLOGIE 28
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 28
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) est indiqué pour l'immunisation active de personnes âgées de 2 à 59 ans contre la grippe causée par des virus des sous-types A et du type B contenus dans le vaccin.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (2 – 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FLUMIST QUADRIVALENT ont été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et 14 ÉTUDES CLINIQUES).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 59 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) est contre-indiqué chez les personnes :

- ayant des antécédents d'hypersensibilité, en particulier de réactions anaphylactiques, à la gentamicine, à la gélatine ou à l'arginine ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- présentant une réaction allergique grave (p. ex. anaphylaxie) aux œufs ou aux protéines d'œuf (p. ex. ovalbumine);
- ayant des antécédents d'hypersensibilité à une vaccination antigrippale antérieure.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) est offert en vaporisateur pour administration intranasale par un professionnel de la santé. La dose recommandée pour les enfants et les adultes non vaccinés ou ayant déjà été vaccinés est la suivante :

Groupe d'âge	Statut vaccinal	Schéma posologique
Enfants (2 à 8 ans)	Jamais vacciné contre la grippe saisonnière	2 doses (0,2 mL[a] chacune, espacées d'au moins 4 semaines)
	Antérieurement vacciné contre la grippe saisonnière	1 dose (0,2 mL[a])
Enfants, adolescents et adultes âgés de 9 à 59 ans	Sans objet	1 dose (0,2 mL[a])

[a] Administrer à raison de 0,1 mL par narine

Chez les enfants âgés de 2 à 8 ans qui n'ont jamais reçu de vaccin contre la grippe saisonnière, 2 doses de FLUMIST QUADRIVALENT, espacées de 4 semaines, sont recommandées.

La revaccination annuelle par un vaccin antigrippal est recommandée parce que l'immunité diminue avec le temps et parce que les souches de virus de la grippe en circulation peuvent varier d'une année à l'autre.

4.4 Administration

Il ne faut pas utiliser FLUMIST QUADRIVALENT s'il est endommagé, par exemple si le piston est desserré ou n'est plus rattaché au vaporisateur ou s'il y a des signes de fuite.

Chaque vaporisateur (illustré à la Figure 1) contient une seule dose de FLUMIST QUADRIVALENT; environ la moitié du contenu devrait être administrée dans chaque narine. Consulter l'illustration (Figure 2) pour connaître les instructions d'administration étape par étape. Une fois l'administration de FLUMIST QUADRIVALENT terminée, il faut jeter le vaporisateur conformément aux procédures standards d'élimination des déchets médicaux (p. ex. contenant pour objets tranchants ou contenant pour objets présentant un risque biologique).

Figure 1

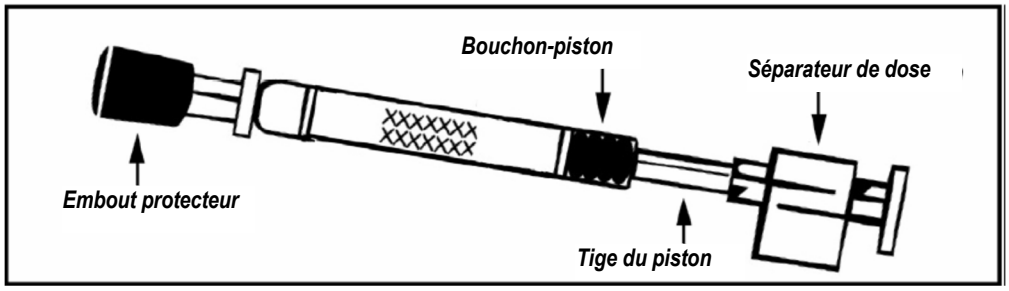
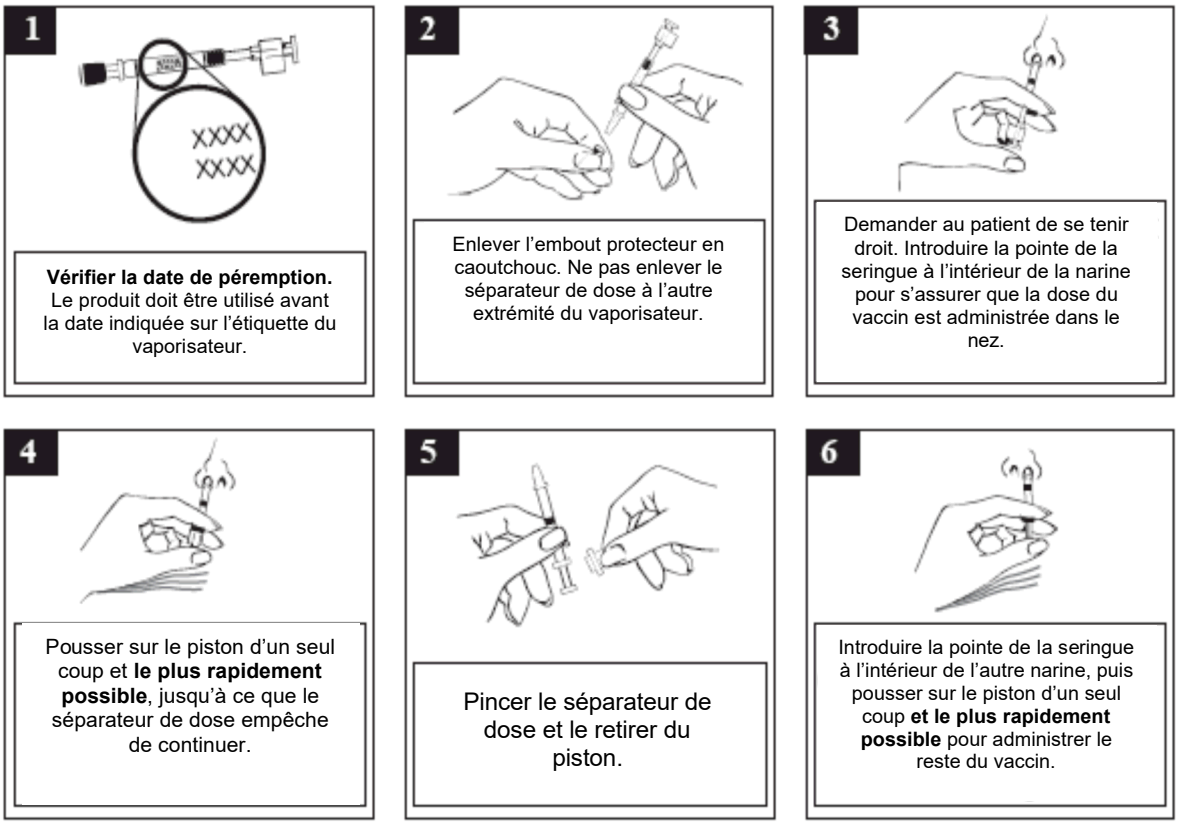


Figure 2



NE PAS INJECTER. NE PAS UTILISER UNE AIGUILLE.

Remarque : Une inhalation active (c.-à-d. renifler) n'est pas requise par le patient durant l'administration du vaccin.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de données pertinentes disponibles sur la prise d'une surdose du vaccin FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]).

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des vaccins aux fins de tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que de pharmacovigilance, les professionnels de la santé doivent noter l'heure et la date d'administration, la dose administrée (le cas échéant), le point anatomique et la voie d'administration, le nom commercial et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie nasale	Vaporisateur intranasal de 0,2 mL; chaque dose de 0,2 mL contient $10^{6,5-7,5}$ UFF (unités de foyers fluorescents) de virus vivants, atténués et réassortis de chacune des quatre souches grippales énumérées ci-dessous	chlorhydrate d'arginine, hydrogénophosphate de dipotassium, hydrolysat de gélatine (porcine, de type A), gentamicine (résidu en quantité infime), phosphate de potassium monobasique, glutamate monosodique, ovalbumine (résidu en quantité infime), saccharose

FLUMIST QUADRIVALENT est offert en vaporisateur de verre à usage unique prérempli de 0,2 mL (voir la Figure 1) et est présenté en boîte de 10 vaporisateurs ou de 5 vaporisateurs, ou dans une boîte de 1 vaporisateur.

Chaque dose de 0,2 mL contient $10^{6,5-7,5}$ UFF (unités de foyers fluorescents) de virus vivants, atténués et réassortis de chacune des quatre souches grippales pour une saison donnée. Les quatre souches grippales utilisées pour la saison 2021-2022 sont les suivantes : A/Victoria/1/2020 (H1N1) (virus analogue à A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09), A/Tasmania/503/2020 (H3N2), (virus analogue à A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) et B/Washington/02/2019 (lignée Victoria).

FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) ne contient pas d'agents de conservation (p. ex. pas de thimérosal). Le vaporisateur nasal ne contient pas de latex.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les données cliniques présentées dans cette section comprennent les études menées sur FLUMIST (vaccin antigrippal [vivant, atténué]), un vaccin antigrippal contenant trois souches. Ces données sont pertinentes parce que FLUMIST QUADRIVALENT et FLUMIST sont fabriqués selon le même procédé et composés en partie des mêmes éléments.

Comme c'est le cas pour la plupart des vaccins, une surveillance et un traitement par un professionnel de la santé ayant reçu la formation appropriée doivent toujours être facilement accessibles en cas de réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

L'administration de FLUMIST QUADRIVALENT, un vaccin à virus vivant atténué, à des personnes immunodéprimées doit se fonder sur un examen minutieux des bienfaits possibles et des risques. Les données appuyant l'innocuité et l'efficacité de FLUMIST chez les personnes immunodéprimées sont limitées. FLUMIST a été administré à environ 170 enfants et adultes présentant une immunodépression légère à modérée due à une infection par le VIH ainsi qu'à 10 enfants présentant une immunodépression légère à modérée due à un cancer (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). FLUMIST QUADRIVALENT n'a pas fait l'objet d'études chez des personnes immunodéprimées.

Les personnes qui se font vacciner doivent être informées du fait que FLUMIST QUADRIVALENT est un vaccin à virus vivant atténué pouvant être transmis par contact à des personnes immunodéprimées. Les vaccinés doivent tenter d'éviter, dans la mesure du possible, les contacts étroits avec des personnes gravement immunodéprimées (p. ex. receveurs de greffe de moelle osseuse qui doivent être maintenus en isolement) pendant au moins 2 semaines après la vaccination. L'incidence maximale de récupération du virus vaccinal a été observée 2 à 3 jours après la vaccination au cours des études cliniques. Lorsque le contact avec des personnes gravement immunodéprimées est inévitable, il faut soupeser le risque de transmettre le virus du vaccin antigrippal par rapport au risque de contracter et de transmettre une infection par un virus de la grippe de type sauvage.

Les personnes de moins de 18 ans recevant de l'aspirine ou un médicament contenant de l'aspirine doivent éviter la vaccination par FLUMIST QUADRIVALENT en raison de l'association du syndrome de Reye à l'aspirine et à l'infection par le virus de la grippe de type sauvage.

Fonction neurologique

Si un syndrome de Guillain-Barré s'est manifesté dans les 6 semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure, la décision d'administrer FLUMIST QUADRIVALENT doit se fonder sur un examen minutieux des bienfaits possibles et des risques (voir 8 Effets indésirables).

Appareil respiratoire

FLUMIST QUADRIVALENT ne doit pas être administré à des personnes atteintes d'asthme grave (p. ex. devant recevoir une glucocorticothérapie orale ou des doses élevées de glucocorticoïdes en inhalation) ou ayant une respiration sifflante active (respiration sifflante ayant fait l'objet d'une intervention médicale au cours des sept jours précédant la vaccination) parce que ces personnes n'ont pas été adéquatement évaluées dans les essais cliniques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

FLUMIST QUADRIVALENT n'a fait l'objet d'aucune étude chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Dans la base de données de pharmacovigilance sur l'innocuité d'AstraZeneca, on a relevé 329 rapports de cas concernant l'administration d'un vaccin antigrippal vivant atténué (VAVA) à des femmes enceintes. L'issue de la grossesse a été fournie dans 167 cas : 111 cas sur 167 (66,1 %) ont eu des bébés en santé ou une naissance vivante; 26 cas sur 167 (15,5 %) ont subi une interruption volontaire de grossesse; 23 cas sur 167 (13,7 %) ont eu une fausse couche et 7 cas sur 167 (4,2 %) ont accouché d'un bébé n'étant pas en santé. Une recherche dans le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) (système de rapport des manifestations indésirables liées aux vaccins) des États-Unis a permis de repérer 27 rapports de cas concernant l'administration d'un VAVA à des femmes enceintes. De ce nombre, 3 cas sur 27 (11 %) ont eu une fausse couche. La survenue des fausses couches correspond aux taux observés dans la population en général : environ 10 à 20 % des grossesses sont interrompues par une fausse couche cliniquement reconnue.

Les effets de FLUMIST QUADRIVALENT sur le développement embryo-fœtal et durant la période précédant le sevrage ont été évalués dans des études de toxicité développementale chez des rates gravides. Les effets de FLUMIST sur le développement embryo-fœtal et durant la période précédant le sevrage ont été évalués dans des études de toxicité développementale chez des rates et des furets femelles gravides. Aucun effet indésirable sur la gestation, la parturition, la lactation ou le développement embryo-fœtal n'a été observé dans ces études; de plus, aucun effet indésirable n'a été observé dans les études menées chez les rats. Aucune malformation fœtale ni autre indication de tératogenèse n'ont été observées.

FLUMIST QUADRIVALENT ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité évidente.

7.1.2 Femmes qui allaitent

FLUMIST QUADRIVALENT n'a fait l'objet d'aucune étude chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Il y a très peu de données sur l'emploi de FLUMIST QUADRIVALENT chez les femmes qui allaitent. Par conséquent, étant donné que certains virus sont excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose si FLUMIST QUADRIVALENT est administré à des mères qui allaitent.

Aucun effet indésirable sur la lactation n'a été observé dans les études de toxicité développementale chez les rates et les furets femelles gravides (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 2 ans) : Ne pas administrer FLUMIST QUADRIVALENT à des enfants âgés de moins de 24 mois en raison du risque accru de respiration sifflante (voir 8 Effets indésirables).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 59 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données cliniques présentées dans cette section comprennent les études menées sur FLUMIST (vaccin antigrippal [vivant, atténué]), un vaccin antigrippal contenant trois souches virales. Ces données sont pertinentes parce que FLUMIST QUADRIVALENT et FLUMIST sont fabriqués selon le même procédé et composés en partie des mêmes éléments.

L'innocuité de FLUMIST QUADRIVALENT a été évaluée dans le cadre d'études cliniques auxquelles ont participé 1386 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et 2397 adultes âgés de 18 à 49 ans. L'innocuité de FLUMIST QUADRIVALENT est également fondée sur des données provenant d'études sur FLUMIST auxquelles ont participé 28 500 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et plus de 4350 adultes âgés de 18 à 59 ans. L'effet indésirable le plus souvent observé dans tous les groupes d'âge au cours des études cliniques sur FLUMIST et FLUMIST QUADRIVALENT a été la congestion nasale/rhinorrhée. Dans les

études cliniques menées chez des enfants et des adultes, le profil d'innocuité de FLUMIST QUADRIVALENT s'est révélé semblable à celui de FLUMIST.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

FLUMIST

Les données de 12 études contrôlées par placebo et de trois études contrôlées par un agent actif ont été groupées pour évaluer les événements signalés sur demande chez les adultes âgés de 18 à 59 ans. Le Tableau 2 présente une analyse des événements signalés sur demande qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets vaccinés par FLUMIST et les fréquences observées dans les études contrôlées par un agent actif. Au total, 3301 adultes âgés de 18 à 59 ans ont reçu FLUMIST et sont la source des données pour l'analyse groupée de l'innocuité dans les études contrôlées. Dans ces études, les événements signalés sur demande ont été relevés durant les 6 jours suivant la vaccination.

Tableau 2 – Résumé des événements signalés sur demande observés durant les jours 0 à 6 suivant l'administration de FLUMIST, d'un placebo ou d'un agent actif; adultes âgés de 18 à 59 ans

Événement signalé sur demande	Études contrôlées par placebo[a]		Études contrôlées par agent actif[b]	
	FluMist N = 64 - 3,265[c] (%)	Placebo N = 65 - 1,711[c] (%)	FluMist N = 10 - 80[c] (%)	Vaccin antigrippal injectable N = 11 - 77[c] (%)
Tout événement signalé sur demande	69,1	58,9	62,5	58,4
Rhinorrhée/congestion nasale	43,6	26,2	40,0	33,8
Maux de tête	37,5	34,5	25,0	36,4
Mal de gorge	24,7	15,2	15,0	11,7
Malaise[d]	23,8	19,3	11,4	20,5
Douleur musculaire	15,4	13,7	16,3	18,2
Toux	13,1	10,2	18,8	14,3
Frissons	7,7	5,6	6,3	6,5
Diminution de l'appétit	5,8	8,9	2,3	9,1

Tableau 2 – Résumé des événements signalés sur demande observés durant les jours 0 à 6 suivant l'administration de FLUMIST, d'un placebo ou d'un agent actif; adultes âgés de 18 à 59 ans

Événement signalé sur demande	Études contrôlées par placebo[a]		Études contrôlées par agent actif[b]	
	FluMist N = 64 - 3,265[c] (%)	Placebo N = 65 - 1,711[c] (%)	FluMist N = 10 - 80[c] (%)	Vaccin antigrippal injectable N = 11 - 77[c] (%)
Douleur abdominale/maux d'estomac	4,7	6,2	0,0	9,1
Vomissements	3,5	3,8	2,3	2,3
Fièvre				
≥ 38,0 °C	0,9	1,2	2,5	0,0
≥ 38,5 °C	0,2	0,4	1,3	0,0
≥ 39,0 °C	0,1	0,0	1,3	0,0

[a] Comprend les études AV001, AV003, AV004, AV005, AV009, D145-P501, D153-P001, D153-P003, D153-P004, D153-P507, D153-P510 et DMID 98-005.
[b] Comprend les études AV003, D153-P003 et D153-P004.
[c] Nombre de sujets évalués pour l'événement signalé sur demande dont il est question. La fourchette de valeurs reflète les différences entre les études groupées dans la collecte de données.
[d] Événements relevés : baisse d'activité/fatigue/faiblesse/malaise.

Manifestations indésirables graves : Dans l'analyse groupée de l'innocuité chez les sujets âgés de 18 à 59 ans, 0,18 % (8/4376) des sujets exposés à FLUMIST ont signalé au moins une manifestation indésirable grave pendant la période de 0 à 28 jours après la dose. Deux cas de gastro-entérite ont été signalés; tous les autres événements sont survenus chez 1 sujet chacun. Dans les études contrôlées par placebo, 0,18 % (6/3315) des sujets qui ont reçu FLUMIST et 0,29 % (5/1740) de ceux qui ont reçu le placebo ont rapporté au moins une manifestation indésirable grave pendant la période de 0 à 28 jours après la dose.

Décès : Parmi les 4350 adultes âgés de 18 à 59 ans qui ont reçu FLUMIST dans le cadre des études cliniques, il est survenu 2 décès au cours des 180 jours suivant l'administration de FLUMIST, un dû à un homicide et un autre causé par une noyade. De plus, 4 sujets sont décédés dans les 180 jours suivant l'administration concomitante de FLUMIST et d'un vaccin antigrippal injectable dans le cadre d'une étude effectuée auprès de personnes atteintes de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) stable, deux de la MPOC, un d'une hémorragie digestive et un autre, d'un infarctus aigu du myocarde.

Aucun des décès décrits chez les adultes n'a été considéré par le moniteur médical ou le chercheur comme lié à FLUMIST.

FLUMIST QUADRIVALENT

Dans l'étude MI-CP185, une étude randomisée et contrôlée par un agent actif qui a comparé FLUMIST QUADRIVALENT et FLUMIST chez des adultes âgés de 18 à 49 ans, la fréquence des effets indésirables signalés sur demande était en général semblable chez les sujets qui ont reçu FLUMIST QUADRIVALENT et ceux qui ont été vaccinés avec FLUMIST. Le Tableau 3 présente les effets indésirables signalés sur demande qui soit sont survenus à une fréquence plus élevée (différence de ≥ 1 % entre les fréquences après arrondissement des valeurs) chez les sujets ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT que chez ceux qui ont été vaccinés avec FLUMIST, ou qui avaient été observés lors de l'étude AV009 (voir le Tableau 2).

Tableau 3 – Résumé des effets indésirables signalés sur demande observés dans les 14 jours suivant la 1re dose chez les sujets ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT et FLUMIST dans l'étude MI-CP185; adultes âgés de 18 à 49 ans

Manifestation	FluMist Quadrivalent	FluMist[a]
	N = 1197[b]	N = 597[b]
	%	%
Rhinorrhée/congestion nasale	44	40
Maux de tête	28	27
Mal de gorge	19	20
Baisse d'activité (léthargie)	18	18
Toux	14	13
Douleurs musculaires	10	10
Diminution de l'appétit	6	5

[a] Représente les données groupées des deux groupes d'étude recevant FLUMIST.
[b] Nombre de sujets évaluables pour chaque événement.

Dans l'étude MI-CP185, aucun effet indésirable signalé spontanément n'est survenu à une fréquence plus élevée (1 % ou plus) chez les sujets ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT que chez les sujets vaccinés avec FLUMIST.

Manifestations indésirables graves : Dans les 28 jours qui ont suivi l'administration du vaccin, deux sujets qui avaient reçu FLUMIST QUADRIVALENT et deux autres qui avaient reçu FLUMIST ont rapporté 5 manifestations indésirables graves. L'une de ces manifestations, une hypersensibilité chez un sujet vacciné avec FLUMIST, a été considérée comme liée au produit expérimental. Les autres manifestations comprenaient la diverticulite, une fracture du péroné, une fracture du tibia et l'asthme. Le sujet chez qui on a signalé l'asthme avait des antécédents d'asthme grave qui n'avaient pas été divulgués au moment de l'admission à l'étude. Durant les jours 0 à 180 suivant la vaccination, 1,0 % (12/1198) des sujets vaccinés par FLUMIST QUADRIVALENT ont rapporté 17 manifestations indésirables graves et 1,0 % (6/598) de ceux qui avaient reçu FLUMIST ont signalé 7 manifestations indésirables graves. Outre la manifestation d'hypersensibilité mentionnée ci-dessus, aucune manifestation indésirable grave n'a été considérée comme liée au produit expérimental.

Aucun décès n'a été rapporté dans le cadre des études cliniques de base sur FLUMIST QUADRIVALENT.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

FLUMIST
Les données de sept études contrôlées par placebo et de quatre études contrôlées par un agent actif ont été groupées pour évaluer les événements signalés sur demande chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. Le Tableau 4 présente une analyse des événements signalés sur demande après la 1re dose qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets vaccinés par FLUMIST et les fréquences observées dans les études contrôlées par un agent actif. Au total, 7336 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans ont reçu au moins une dose de FLUMIST la 1re année d'administration dans les études contrôlées et sont la source des données pour l'analyse groupée de l'innocuité.

Les événements signalés sur demande sont ceux au sujet desquels les parents ou gardiens ont été spécifiquement interrogés après la vaccination par FLUMIST. Dans ces études, les événements signalés sur demande ont été relevés durant les 10 jours suivant la vaccination. Les événements signalés sur demande après la 2e dose de FLUMIST ont été semblables à ceux signalés après la 1re dose, et leur fréquence était généralement moins élevée.

Tableau 4 – Résumé des événements signalés sur demande observés durant les jours 0 à 10 suivant l'administration de la 1re dose chez les sujets qui ont reçu FLUMIST, un placebo ou un agent actif; enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans

Événement signalé sur demande	Études contrôlées par placebo[a]		Études contrôlées par agent actif[b]	
	FluMist N = 258 - 3,245[c] (%)	Placebo N = 191 to 1,994[c] (%)	FluMist N = 3,931 to 4,108[c] (%)	Vaccin antigrippal injectable N = 3,982 to 4,118[c] (%)
Tout événement signalé sur demande	74,2	69,5	70,4	64,8
Rhinorrhée/congestion nasale	63,7	56,9	56,7	45,0
Toux	39,9	41,6	33,6	35,6
Diminution de l'appétit	24,1	21,7	15,9	15,2
Irritabilité	21,2	19,7	13,8	12,5
Douleurs abdominales	14,1	12,3	12,3	11,5
Baisse d'activité[d]	13,8	11,7	13,1	11,8
Maux de tête	13,4	6,5	13,8	12,3
Vomissements	12,3	13,7	6,8	6,9

Tableau 4 – Résumé des événements signalés sur demande observés durant les jours 0 à 10 suivant l'administration de la 1re dose chez les sujets qui ont reçu FLUMIST, un placebo ou un agent actif; enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans

Événement signalé sur demande	Études contrôlées par placebo[a]		Études contrôlées par agent actif[b]	
	FluMist N = 258 - 3,245[c] (%)	Placebo N = 191 to 1,994[c] (%)	FluMist N = 3,931 to 4,108[c] (%)	Vaccin antigrippal injectable N = 3,982 to 4,118[c] (%)
Mal de gorge	10,1	8,2	11,6	11,2
Douleurs musculaires	8,1	5,2	5,7	6,9
Frissons	6,2	7,8	5,8	5,1
Fièvre				
≥ 38,0 °C	11,2	9,7	9,3	8,6
≥ 38,5 °C	6,0	5,6	5,1	5,1
≥ 39,0 °C	2,5	2,5	2,3	2,4
≥ 39,5 °C	1,1	1,0	0,8	0,9

a Comprend les études D153-P002, D153-P501 (1re année), D153-P502 (1re année), D153-P504 (1re année), D153-P511, D153-P513 et D153-P526. La période de suivi de l'étude D153-P526 s'étend du jour 0 au jour 6 après la dose.
b Comprend les études MI-CP111, D153-P002, D153-P514 et D153-P515.
c Nombre de sujets évalués pour l'événement signalé sur demande dont il est question. La fourchette de valeurs reflète les différences entre les études groupées dans la collecte de données.
d Événements relevés : baisse d'activité/fatigue/faiblesse/malaise.

Dans l'essai MI-CP111, une étude contrôlée par un agent actif, une fréquence accrue de respiration sifflante a été observée durant les 42 jours suivant la vaccination chez les enfants âgés de 6 à 23 mois (FLUMIST = 5,9 % [117/1992]; vaccin antigrippal injectable = 3,8 % [75/1975]) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La fréquence de la respiration sifflante n'était pas plus élevée chez les sujets vaccinés par FLUMIST âgés de 24 mois et plus (FLUMIST = 2,1 %; vaccin antigrippal injectable = 2,5 %).

Dans la même étude, un taux accru d'hospitalisations (quelle qu'en soit la cause) a été observé durant les 180 jours suivant la dernière dose de vaccin chez les enfants âgés de 6 à 11 mois (FLUMIST = 6,1 % [42/684]; vaccin antigrippal injectable = 2,6 % [18/683]). Le taux d'hospitalisations n'était pas plus élevé chez les sujets vaccinés par FLUMIST âgés de 12 mois et plus (FLUMIST = 2,5 %; vaccin antigrippal injectable = 2,9 %).

Manifestations indésirables graves : Dans les analyses groupées de l'innocuité chez les sujets âgés de 2 à 17 ans, 0,45 % (129/28 873) de ceux qui ont été exposés à FLUMIST ont signalé au moins une manifestation indésirable grave durant les jours 0 à 42 suivant la vaccination, la première année de l'administration. La majorité de ces manifestations étaient des événements infectieux (0,23 %) ou respiratoires (0,05 %), entre autres des cas de gastro-

entérite, de pneumonie, d'otite moyenne et d'asthme. Sur les 2,22 % (182/8202) de sujets qui ont rapporté au moins une manifestation indésirable grave durant les jours 0 à 180 suivant la vaccination la première année de l'administration, la majorité a rapporté des événements infectieux (1,52 %), respiratoires (0,28 %) ou gastro-intestinaux (0,23 %), entre autres des cas de pneumonie, de gastro-entérite, d'asthme et d'otite moyenne. Durant les jours 0 à 42 suivant la vaccination, dans les études contrôlées par un agent actif, 0,75 % (32/4245) des sujets vaccinés par FLUMIST et 1,01 % (43/4278) de ceux qui ont reçu un vaccin antigrippal en injection ont signalé au moins une manifestation indésirable grave, tandis que dans les études contrôlées par placebo, 0,49 % (52/10 693) des sujets vaccinés par FLUMIST et 0,55 % (31/5677) de ceux qui ont reçu un placebo ont rapporté au moins une manifestation indésirable grave. Durant les jours 0 à 180 suivant la vaccination, dans les études contrôlées par un agent actif, 2,28 % (94/4130) des sujets vaccinés par FLUMIST et 2,45 % (102/4163) de ceux qui ont reçu un vaccin antigrippal en injection ont signalé au moins une manifestation indésirable grave, tandis que dans les études contrôlées par placebo, 2,91 % (70/2408) des sujets vaccinés par FLUMIST et 2,72 % (42/1546) de ceux qui ont reçu un placebo ont signalé au moins une manifestation indésirable grave.

Décès : Parmi les plus de 40 000 enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans qui ont reçu FLUMIST dans le cadre des études cliniques, il est survenu 8 décès au cours des 180 jours suivant l'administration du vaccin. Sur ces 8 décès, 4 se sont produits dans les 42 premiers jours après la dernière dose de FLUMIST et ont été causés par une septicémie à *Escherichia* accompagnée d'une malnutrition protéinocalorique, par une bronchopneumonie, par une noyade accidentelle et par un accident à la maison; 4 autres se sont produits entre 43 et 180 jours après l'administration de FLUMIST et ont été causés par une diarrhée accompagnée d'une septicémie, par une encéphalopathie, par un étouffement et par une tumeur de la fosse cérébrale postérieure accompagnée d'une hyperthermie maligne.

Aucun des décès décrits chez les enfants et les adolescents n'a été considéré par le moniteur médical ou le chercheur comme étant lié à FLUMIST.

FLUMIST QUADRIVALENT

Dans l'étude MI-CP208, une étude randomisée et contrôlée par un agent actif qui a comparé FLUMIST QUADRIVALENT et FLUMIST chez des enfants et des adolescents âgés de 2 à 17 ans, la fréquence des effets indésirables signalés sur demande a été semblable chez les sujets ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT et ceux qui ont été vaccinés avec FLUMIST. Le Tableau 5 comprend les effets indésirables signalés sur demande après la 1re dose dans l'étude MI-CP208 qui soit sont survenus à une fréquence plus élevée (différence de ≥ 1 % entre les fréquences après arrondissement des valeurs) chez les sujets ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT comparativement aux sujets qui ont reçu FLUMIST, ou qui avaient été observés lors des études cliniques antérieures sur FLUMIST (voir le Tableau 4). Dans cette étude, les effets indésirables signalés sur demande ont été relevés durant les 14 jours suivant la vaccination. Les effets indésirables signalés sur demande après la 2e dose ont été observés à une fréquence moins élevée qu'après la 1re dose de FLUMIST QUADRIVALENT et ont été semblables chez les sujets ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT et qui ont été vaccinés avec FLUMIST.

Tableau 5 – Résumé des effets indésirables signalés sur demande observés dans les 14 jours suivant la 1re dose chez les sujets ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT et FLUMIST dans l'étude MI-CP208; enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans

Manifestation	FluMist Quadrivalent	FluMist[a]
	N = 1341-1377[b]	N = 901-920[b]
	%	%
Rhinorrhée/congestion nasale	32	32
Maux de tête	13	12
Baisse d'activité (léthargie)	10	10
Mal de gorge	9	10
Diminution de l'appétit	6	7
Douleurs musculaires	4	5
Fièvre		
≥ 38 °C par n'importe quelle voie	6	4
≥ 38,5 °C par n'importe quelle voie	3	2
≥ 39,0 °C par n'importe quelle voie	2	1

[a] Représente les données groupées des deux groupes d'étude recevant FLUMIST.
[b] Nombre de sujets évaluables pour chaque événement.

Dans l'étude MI-CP208, aucun effet indésirable signalé spontanément n'est survenu à une fréquence plus élevée (1 % ou plus) chez les sujets ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT que chez les sujets vaccinés avec FLUMIST.

Manifestations indésirables graves : Dans les 28 jours qui ont suivi la 1re dose, aucun sujet de l'un des groupes de traitement n'a rapporté de manifestation indésirable grave. Dans les 28 jours qui ont suivi la 2e dose, deux sujets ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT et un sujet ayant reçu FLUMIST ont présenté 4 manifestations indésirables graves : appendicite (un sujet ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT), gastroentérite à *Salmonella* et déshydratation (chez un même sujet ayant reçu FLUMIST QUADRIVALENT) et dépression majeure (un sujet ayant reçu FLUMIST). Durant les jours 0 à 180 suivant la vaccination, 0,4 % (6/1382) des sujets vaccinés par FLUMIST QUADRIVALENT ont rapporté 7 manifestations indésirables graves et 0,5 % (5/923) de ceux qui avaient reçu FLUMIST ont signalé 9 manifestations indésirables graves. Aucune manifestation indésirable grave n'a été considérée comme liée au produit expérimental.

Aucun décès n'a été rapporté dans le cadre des études cliniques de base sur FLUMIST QUADRIVALENT.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été notés après l'homologation de FLUMIST. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :	Exacerbation des symptômes d'encéphalopathie mitochondriale (syndrome de Leigh)
Troubles du système immunitaire :	Réactions d'hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique, œdème facial et urticaire)
Troubles du système nerveux	Syndrome de Guillain-Barré, paralysie de Bell
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Épistaxis
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	Éruption cutanée

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Le Tableau 6 décrit les interactions médicament-médicament établies ou possibles avec FLUMIST. FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) n'a fait l'objet d'aucune étude sur les interactions médicamenteuses.

Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

FLUMIST	Effet	Commentaire clinique
Antiviraux actifs contre les virus de la grippe A et/ou B	Non évalué	En raison de la possibilité que les antiviraux contre la grippe réduisent l'efficacité de FLUMIST QUADRIVALENT, il est recommandé d'attendre 48 heures après l'arrêt du traitement par les antiviraux avant de l'administrer. Il est recommandé d'attendre 2 semaines après la vaccination par FLUMIST QUADRIVALENT avant d'administrer des antiviraux contre la grippe à moins que cela ne soit indiqué sur le plan médical. Si des antiviraux contre la grippe et FLUMIST QUADRIVALENT sont administrés en concomitance, il faut envisager une revaccination en temps opportun.

Aspirine et médicaments contenant de l'aspirine	Association du syndrome de Reye à l'aspirine et à une infection par un virus de la grippe de type sauvage	Les personnes de moins de 18 ans recevant de l'aspirine ou un médicament contenant de l'aspirine doivent éviter la vaccination par FLUMIST QUADRIVALENT. Ne pas utiliser de médicaments contenant de l'AAS chez les enfants de moins de 18 ans pendant quatre semaines après la vaccination par FLUMIST QUADRIVALENT.
Vaccins concomitants	Aucune interaction : vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle	L'administration de FLUMIST a été étudiée en concomitance avec celle des vaccins suivants : • vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (819 enfants âgés de 11 à 23 mois) • vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et vaccin contre la varicelle (430 enfants âgés de 12 à 15 mois) Les manifestations indésirables ont été semblables à celles observées dans les essais cliniques sur FLUMIST. Aucun signe d'effet négatif sur la réponse immunitaire aux vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle ou à FLUMIST n'a été observé. L'administration de FLUMIST QUADRIVALENT en concomitance avec celle du vaccin vivant contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ou du vaccin vivant contre la varicelle n'a pas été étudiée.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les mécanismes immunitaires conférant une protection contre la grippe après l'administration de FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) ne sont pas bien compris. De même, l'immunité naturelle aux virus de la grippe de type sauvage n'est pas entièrement élucidée. Des anticorps sériques, des anticorps muqueux et des lymphocytes T spécifiques de la grippe pourraient intervenir dans la prévention et la guérison des infections.

La grippe et ses complications surviennent à la suite d'une infection par le virus de la grippe. La surveillance de la grippe à l'échelle mondiale permet d'identifier les variants antigéniques annuels. Les anticorps contre un type ou un sous-type de virus de la grippe confèrent une protection limitée, voire nulle, contre un autre. En outre, les anticorps contre un variant antigénique du virus de la grippe ne protègent pas nécessairement contre un nouveau variant antigénique du même type ou sous-type. L'apparition fréquente de variants par glissement antigénique est le principe virologique expliquant les épidémies saisonnières et la raison pour laquelle il y a chaque année une ou plusieurs nouvelles souches virales dans le vaccin antigrippal. Par conséquent, les vaccins antigrippaux sont normalisés en fonction des recommandations de l'OMS (hémisphère nord) de manière à contenir les souches (c.-à-d. typiquement deux de sous-type A et deux lignées de type B) correspondant à celles susceptibles de circuler en Amérique du Nord l'hiver suivant.

10.2 Pharmacodynamie

Les données pharmacologiques non cliniques présentées dans cette section comprennent des études menées avec FLUMIST (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) et FLUMIST QUADRIVALENT. Les données pharmacologiques de FLUMIST sont pertinentes pour l'évaluation de FLUMIST QUADRIVALENT parce que les deux vaccins sont fabriqués selon le même procédé et la seule différence entre les deux est la souche B additionnelle. Le profil d'innocuité et d'immunogénicité des deux préparations est comparable. Les propriétés pharmacologiques de FLUMIST QUADRIVALENT s’appuient sur des études effectuées chez des furets, des rats et des souris, présentées ci-dessous.

Pharmacodynamie primaire de FLUMIST QUADRIVALENT

Furets : Une étude a été réalisée chez des furets dans le cadre de la stratégie visant à évaluer des préparations de FLUMIST réfrigérées et antérieurement congelées. Les titres de virus vaccinal dans les échantillons de sécrétions nasales ont augmenté après un intervalle de 8 à 24 heures suivant la vaccination, sont demeurés élevés jusqu'au 5e jour et sont revenus à de faibles valeurs après 7 jours. Il n'y avait pas de différence perceptible dans ces caractéristiques d'excrétion virale entre les animaux recevant les deux préparations. Les mesures de l'immunité par inhibition de l'hémagglutination (IHA) ont montré que les deux préparations étaient associées à des titres d'anticorps sériques neutralisants semblables. Après l'inoculation de souches grippales de type sauvage à des animaux vaccinés, les deux préparations de vaccin se sont révélées protectrices et capables de prévenir la réplication du virus de type sauvage dans les poumons et ont significativement réduit le degré de réplication du virus inoculé dans les voies respiratoires supérieures. L'étude a montré que le rendement des deux préparations, réfrigérée et congelée, était semblable en ce qui a trait à la prise vaccinale et à la réplication virale, au déclenchement de la réponse immunitaire et à la protection des animaux contre le virus de type sauvage inoculé.

Une étude visant à évaluer l'immunogénicité et l'interférence sur le plan immunitaire lorsque deux virus vaccinaux (provenant de chacune des deux lignées de type B) sont présents dans la même préparation n'a révélé aucun effet appréciable sur l'immunogénicité de l’une ou l’autre souche. Ces résultats n'étaient pas spécifiques de la souche, étant donné qu'ils ont été obtenus avec trois combinaisons de deux virus vaccinaux provenant des deux lignées de type B.

Deux études ont été menées afin de comparer FLUMIST QUADRIVALENT et FLUMIST en ce qui a trait à l'immunogénicité et à l'efficacité. Les compositions des préparations vaccinales utilisées dans chacune de ces études étaient différentes; elles reflétaient les souches de virus de la grippe en circulation au moment où les études ont été réalisées. Dans l'ensemble, les résultats ont montré que l'immunogénicité, la cinétique de réplication et la protection après l'administration de FLUMIST QUADRIVALENT étaient comparables à celles qui avaient été observées avec FLUMIST.

Pharmacologie de l'innocuité

Une étude pharmacologique de l'innocuité a été effectuée dans un modèle murin pour montrer que les souches vaccinales de FLUMIST sont dépourvues de neurovirulence. Une souche virale neurotrope adaptée au modèle murin, A/NWS-33, a été utilisée pour établir un système permettant l'étude de la transmission du virus au système nerveux central et de sa réplication. Dix-huit souches de vaccin FLUMIST vivant atténué monovalent et un vaccin FLUMIST trivalent ont été utilisés pour évaluer le pouvoir neurovirulent de ces souches vaccinales. Des souris ont été inoculées par 3 $\log_{10}$ $DICT_{50}$ (dose infectieuse en culture tissulaire) du virus neurotrope témoin par voie intranasale; le tissu cérébral recueilli 7 jours plus tard contenait entre 7,68 x 10^2 et 1,0^5 x 10^5 copies d'ARN de virus de la grippe par mg. Par contraste, lorsque les souris ont été inoculées par 5 $\log_{10}$ $DICT_{50}$ de l'une ou l'autre des souches vaccinales de type A ou B, aucun ARN viral n'a été détecté. De même, de l'ARN viral n'a pas été détecté dans le tissu cérébral de souris après l'administration par voie intranasale du vaccin trivalent FLUMIST comprenant les souches A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Wisconsin/67/05 (H3N2) et B/Malaysia/2506/04.

Les virus du vaccin FLUMIST, en préparation monovalente ou trivalente, n'ont pas affiché de neurotropisme ni de neurovirulence chez la souris.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur (2 – 8 °C) dès la réception et jusqu'au moment de l'administration. NE PAS CONGELER.

Une simple hausse de la température jusqu'à 25 °C pendant 12 heures s'est révélée sans effet indésirable sur le vaccin. Après un écart de température, le vaccin doit être remis immédiatement dans les conditions de conservation recommandées (2 – 8 °C) et utilisé aussitôt que possible. Des écarts subséquents ne sont pas permis.

Garder le vaporisateur nasal dans le carton extérieur pour le protéger de la lumière.

Utiliser le produit avant la date de péremption figurant sur l'étiquette du vaporisateur.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Tout déchet ou résidu de vaccin inutilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Vaccin antigrippal (vivant, atténué)

Propriétés physicochimiques : Les souches de virus de la grippe contenues dans FLUMIST QUADRIVALENT sont :

(a) *adaptées au froid* (*ca*) (c.-à-d. qu'elles se répliquent efficacement à 25 °C, une température qui est restrictive pour la réplication de nombreux virus de la grippe de type sauvage);
(b) *thermosensibles* (*ts*) (c.-à-d. que la réplication est restreinte à 37 °C (souches de type B) ou à 39 °C (souches de type A), des températures auxquelles de nombreux virus de la grippe de type sauvage croissent efficacement);
(c) *atténuées* (*att*) (elles ne produisent pas une maladie d'allure grippale classique chez le furet utilisé comme modèle de l'infection grippale humaine). Les propriétés antigéniques et les phénotypes *ca*, *ts* et *att* ont pour effet cumulatif que les virus vaccinaux atténués se répliquent dans le nasopharynx et déclenchent une réaction immunitaire protectrice.

Caractéristiques du produit : Le produit est un liquide incolore à jaune pâle, limpide à opalescent; de petites particules blanches peuvent être présentes.

FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) est un vaccin vivant quadrivalent pour administration par vaporisation nasale. FLUMIST QUADRIVALENT contient quatre souches virales vaccinales : une souche A/H1N1, une souche A/H3N2 et deux souches B. FLUMIST QUADRIVALENT contient des souches B à la fois de la lignée B/Yamagata et de la lignée B/Victoria. Chaque vaporisateur prérempli de FLUMIST QUADRIVALENT renferme une seule dose de 0,2 mL contenant $10^{6,5-7,5}$ UFF (unités de foyers fluorescents) de virus vivants, atténués et réassortis de chacune des quatre souches grippales cultivées dans des œufs exempts d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS) provenant d'élevages de poulets EOPS. Les quatre souches grippales utilisées pour la saison 2021-2022 sont les suivantes : A/Victoria/1/2020 (H1N1) (virus analogue à A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09), A/Tasmania/503/2020 (H3N2), (virus analogue à A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) et B/Washington/02/2019 (lignée Victoria). Ce vaccin antigrippal est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère nord) pour la saison grippale 2021-2022.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Immunisation active contre la grippe

L'efficacité de FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) est fondée sur les données démontrant l'efficacité clinique de FLUMIST (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) chez les enfants et les adultes et sur une comparaison des titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) après la vaccination chez les sujets ayant reçu FLUMIST et ceux qui ont reçu FLUMIST QUADRIVALENT. L'expérience clinique acquise avec FLUMIST est pertinente pour l'évaluation de FLUMIST QUADRIVALENT parce que les deux vaccins sont fabriqués selon le même procédé et composés en partie des mêmes éléments.

Études cliniques sur FLUMIST

FLUMIST a été administré à plus de 30 000 sujets dans le cadre d'études cliniques contrôlées qui se sont déroulées sur plusieurs années, dans diverses régions et avec différentes souches vaccinales. De nombreuses études cliniques effectuées pour la mise au point de FLUMIST ont utilisé comme critère d'évaluation de l'efficacité la fréquence de la maladie d'allure grippale confirmée par culture comparativement à un placebo ou à un vaccin antigrippal injectable.

Études menées chez des enfants : L'efficacité de FLUMIST a été démontrée dans 9 études contrôlées qui ont porté sur plus de 20 000 enfants et ont été effectuées durant 7 saisons grippales. Quatre études contrôlées par placebo comprenaient une revaccination la deuxième saison. FLUMIST s'est révélé supérieur dans 3 études contrôlées par un vaccin antigrippal injectable actif. Voir le Tableau 7 et le Tableau 8 pour un résumé des résultats obtenus avec FLUMIST sur le plan de l'efficacité chez les enfants.

Tableau 7 – Efficacité de FLUMIST dans des études contrôlées par placebo chez des enfants et des adolescents

Numéro de l'étude	Fourchette d'âges	Nombre de sujets[a]	Saison grippale	Efficacité (IC à 95 %)[b] Souches correspondant à celles du vaccin	Efficacité (IC à 95 %)[b] Toutes les souches sans égard à la correspondance
D153-P502	6 à 35 mois	1616	2000-2001	85,4 % (74,3; 92,2)	85,9 % (76,3; 92,0)
			2001-2002	88,7 % (82,0; 93,2)	85,8 % (78,6; 90,9)
D153-P504	6 à 35 mois	1886	2001	73,5 % (63,6; 81,0)[c]	72,0 % (61,9; 79,8)[c]
			2002	73,6 % (33,3; 91,2)[d]	46,6 % (14,9; 67,2)[d]
D153-P513	6 à 35 mois	1041	2002	62,2 % (43,6; 75,2)	48,6 % (28,8; 63,3)
D153-P522	11 à 24 mois	1150	2002-2003	78,4 % (50,9; 91,3)	63,8 % (36,2; 79,8)
D153-P501	12 à 35 mois	2764	2000-2001	72,9 % (62,8; 80,5)	70,1 % (60,9; 77,3)
			2001-2002	84,3 % (70,1; 92,4)[d]	64,2 % (44,2; 77,3)[d]
AV006	15 à 71 mois	1259	1996-1997	93,4 % (87,5; 96,5)[c]	93,4 % (87,5; 96,5)[c]
			1997-1998	100 % (63,1; 100)	87,1 % (77,7; 92,6)[e]

a Nombre de participants à l'étude dans le cadre de l'analyse de l'efficacité après la 1re année.
b Réduction de la maladie d'allure grippale confirmée par culture par rapport au placebo.
c Les données présentées pour les essais cliniques AV006 et D153-P504 portent sur les sujets qui ont reçu deux doses du vaccin à l'étude. Chez les enfants non vaccinés antérieurement qui ont reçu une dose la 1re année, l'efficacité a été de 88,8 % (IC à 95 % : 64,5; 96,5) et 88,8 % (IC à 95 % : 64,5; 96,5), respectivement, dans l'essai AV006, et de 57,7 % (IC à 95 % : 44,7; 67,9) et 56,3 % (IC à 95 % : 43,1; 66,7), respectivement, dans l'essai D153-P504, ce qui confirme la nécessité d'administrer deux doses de vaccin aux enfants non vaccinés antérieurement.
d Chez les enfants qui ont reçu deux doses la 1re année et le placebo la 2e année, l'efficacité la 2e année a été de 57,0 % (IC à 95 % : 6,1; 81,7) et 35,3 % (IC à 95 % : -0,3; 58,7), respectivement,

dans l'essai D153-P504, et de 56,2 % (IC à 95 % : 30,5; 72,7) et 44,8 % (IC à 95 % : 18,2; 62,9), respectivement, dans l'essai D153-P501, ce qui confirme la nécessité d'une revaccination la deuxième saison.

e La principale souche circulante différait sur le plan antigénique de la souche H3N2 représentée dans le vaccin; l'efficacité contre la souche A/H3N2 ne correspondant pas à celle du vaccin a été de 85,9 % (IC à 95 % : 75,3; 91,9).

Comme l'indique le Tableau 7 ci-dessus, FLUMIST s'est systématiquement révélé d'une efficacité élevée contre la grippe confirmée par culture due à des souches correspondant à celles du vaccin et contre la grippe due à l'ensemble des souches sans égard à leur correspondance sur le plan antigénique comparativement au placebo. Durant la première épidémie saisonnière après la vaccination par FLUMIST, l'efficacité absolue contre les souches apparentées a varié entre 62 % et 93 %. Les analyses portant sur l'ensemble des souches sans égard à leur parenté sur le plan antigénique ont révélé que l'efficacité absolue de FLUMIST durant la première saison a varié entre 49 % et 93 %. Dans les études cliniques AV006 et D153-P504, 1 dose de FLUMIST administrée à des enfants qui n'avaient jamais été vaccinés a été d'une efficacité statistiquement significative; toutefois, l'efficacité de 2 doses a été supérieure à celle de 1 dose, ce qui confirme la nécessité d'administrer 2 doses de vaccin aux enfants qui n'ont jamais été vaccinés. Dans les 4 études qui ont évalué l'efficacité de la revaccination la deuxième saison, l'efficacité de FLUMIST a été de 74 % à 100 % contre les souches apparentées, et de 47 % à 87 % contre l'ensemble des souches sans égard à leur parenté sur le plan antigénique. L'efficacité contre les souches apparentées après la revaccination de la deuxième saison a été identique ou supérieure à celle observée après la primo-vaccination (première saison), ce qui confirme les bienfaits de la revaccination par FLUMIST la deuxième saison. Dans deux études séparées (D154-P501 et D154-P504), l'administration de 2 doses de FLUMIST la première année a été associée à une efficacité qui a persisté la saison suivante; toutefois, la revaccination annuelle par FLUMIST est recommandée parce que la protection est plus faible la deuxième année suivant la vaccination et parce que les souches de virus de la grippe en circulation peuvent varier d'une année à l'autre.

Tableau 8 – Efficacité relative de FLUMIST dans des études contrôlées par agent actif (vaccin antigrippal injectable) menées chez des enfants

Numéro de l'étude	Fourchette d'âges[a]	Nombre de sujets[b]	Saison grippale	Efficacité du vaccin (IC à 95 %)[c] Souches correspondant à celles du vaccin	Efficacité du vaccin (IC à 95 %)[c] Toutes les souches sans égard à la correspondance
MI-CP111	6 à 59 mois	7852	2004-2005	44,5 % (22,4; 60,6)	54,9 % (45,4; 62,9)[d]
D153-P514	6 à 71 mois	2085	2002-2003	52,7 % (21,6; 72,2)	52,4 % (24,6; 70,5)[e]
D153-P515	6-17 ans	2211	2002-2003	34,7 % (3,9; 56,0)	31,9 % (1,1; 53,5)

a Fourchette d'âges selon le protocole de l'étude.

b Nombre de participants à l'étude dans la population traitée selon le protocole.

c Réduction de la maladie d'allure grippale confirmée par culture par rapport au vaccin antigrippal injectable.
d L'efficacité du vaccin était de 55,7 % (IC à 95 % : 39,9; 67,6) chez 3686 enfants âgés de 6 à 23 mois et de 54,4 % (IC à 95 % : 41,8; 64,5) chez 4166 enfants âgés de 24 à 59 mois.
e L'efficacité du vaccin était de 64,4 % (IC à 95 % : 1,4; 88,8) chez 476 enfants âgés de 6 à 23 mois et de 48,2 % (IC à 95 % : 12,7; 70,0) chez 1609 enfants âgés de 24 à 71 mois.

Dans trois études contrôlées par agent actif portant sur plus de 12 000 enfants, l'efficacité de FLUMIST s'est révélée d'une supériorité systématiquement significative sur le plan statistique par rapport au vaccin antigrippal trivalent inactivé injectable contre la grippe, confirmée par culture et causée par des souches de type sauvage correspondant à celles du vaccin sur le plan antigénique, ainsi que contre la grippe causée par l'ensemble des souches sans égard à la relation antigénique.

Comparativement au vaccin antigrippal trivalent inactivé injectable, FLUMIST a réduit de 35 à 53 % le nombre de cas de grippe confirmée par culture causés par des souches correspondant au vaccin, et de 32 à 55 % le nombre de cas dus à l'ensemble des souches sans égard à la relation antigénique (voir le Tableau 8).

Études menées auprès des adultes : Les données appuyant l'efficacité de FLUMIST chez les adultes proviennent de 3 études cliniques contrôlées, dont une étude d'exposition à un virus de la grippe de type sauvage.

Tableau 9 – Efficacité de FLUMIST dans des études contrôlées chez des adultes

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Fourchette d'âges Nombre de sujets (N)	Saison grippale	Efficacité
AV003	Étude expérimentale d'exposition à un virus de la grippe. Étude à double insu, contrôlée par placebo et par agent actif. Inoculation d'un virus de la grippe de type sauvage (A/H1N1, A/H3N2 ou B) 29 jours après la vaccination par FLUMIST ou l'agent de comparaison).	18-40 ans N = 103	S.O.	FLUMIST : efficacité de 85 % (IC à 95 % : 28; 100) Vaccin antigrippal injectable : efficacité de 71 % (IC à 95 % : 2; 97) L'efficacité a été mesurée par l'excrétion de virus de type sauvage ou la réponse sérologique.

Tableau 9 – Efficacité de FLUMIST dans des études contrôlées chez des adultes

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Fourchette d'âges Nombre de sujets (N)	Saison grippale	Efficacité
AV009	Étude à double insu, contrôlée par placebo.	18-65 ans N = 4561	1997-1998	Durant les périodes d'épidémie de grippe, la souche non apparentée A/Sydney (H3N2) était prédominante. FLUMIST : réduction de 9,7 % (p = 0,19) de la fréquence du critère d'évaluation principal, toute maladie fébrile (FLUMIST = 13,2 %; placebo = 14,6 %). FLUMIST a procuré des réductions statistiquement significatives de 17,4 à 21,9 % de la survenue de maladies fébriles définies par d'autres critères d'évaluation comparativement au placebo. Cette étude ne comprenait pas de confirmation de l'infection grippale par culture.
D153-P507	Étude à double insu, contrôlée par placebo.	≥ 60 ans N = 3242	2001	FLUMIST a réduit de 42,3 % (IC à 95 % : 21,6; 57,8) le taux d'attaque par les souches grippales apparentées confirmées par culture (taux d'attaque : FLUMIST = 4,3 %; placebo = 7,5 %). L'efficacité de FLUMIST a été de 41,6 % (IC à 95 % : 20,9; 57,1) contre l'ensemble des souches virales sans égard à la relation antigénique.

Une étude, dont les résultats ont été publiés, a été réalisée sur les campus universitaires du Michigan aux États-Unis dans le but d'analyser l'innocuité et l'efficacité de FLUMIST et d'un vaccin antigrippal trivalent inactivé injectable chez des adultes âgés de 18 à 49 ans. L'étude d'une durée de trois ans était randomisée, contrôlée par placebo et à double insu en ce qui a trait au vaccin et au placebo, mais en mode ouvert pour la comparaison entre le vaporisateur nasal et l'injection. La première et la deuxième année, la différence d'efficacité entre FLUMIST et le vaccin antigrippal injectable n'a pas été statistiquement significative. La troisième année (2007-2008), 1952 sujets ont été randomisés, et une réduction de 45 % (IC à 95 % : 3, 69) des cas de grippe confirmée par culture a été observée chez les sujets ayant reçu le vaccin antigrippal injectable comparativement aux sujets vaccinés par FLUMIST.

Études chez des personnes séropositives : L'innocuité et l'excrétion du virus vaccinal après l'administration de FLUMIST ont été évaluées chez 28 adultes séropositifs (nombre médian de cellules CD4 : 604 cellules/mm^3) et 27 adultes séronégatifs âgés de 18 à 58 ans dans un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo. Dans cette étude, il n'y a eu aucune manifestation indésirable grave attribuable à FLUMIST, et l'excrétion de virus vaccinal chez les sujets séropositifs a été comparable à celle observée dans des populations saines. Aucune manifestation indésirable sur la charge virale du VIH ou sur la numération des cellules CD4 n'a été observée après l'administration de FLUMIST. L'efficacité de FLUMIST dans la prévention de la grippe chez les personnes séropositives n'a pas été évaluée. Une étude publiée menée auprès de 122 enfants séropositifs âgés de 5 à 17 ans et recevant FLUMIST ainsi qu'un traitement antirétroviral stable a donné des résultats similaires.

Études cliniques sur FLUMIST QUADRIVALENT

L'immunogénicité de FLUMIST QUADRIVALENT a été démontrée dans deux études cliniques de base : MI-CP208 (enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans) et MI-CP185 (adultes âgés de 18-49 ans), comme il est décrit au Tableau 10.

Tableau 10 – Caractéristiques démographiques et plan des études cliniques sur FLUMIST QUADRIVALENT

Numéro de l'étude	Population	Nombre de sujets randomisés (rapport de randomisation)	Type d'étude
MI-CP185	18 à 49 ans	1800 (4:1:1)[a]	Étude multicentrique randomisée, à double insu et contrôlée par agent actif sur la non-infériorité immunologique de FLUMIST QUADRIVALENT par rapport à FLUMIST
MI-CP208	2 à 17 ans	2312 (3:1:1)[a]	Étude multicentrique randomisée, à double insu et contrôlée par agent actif sur la non-infériorité immunologique de FLUMIST QUADRIVALENT par rapport à FLUMIST

[a] Rapport : FLUMIST QUADRIVALENT/FLUMIST contenant une souche B de la lignée Yamagata/FLUMIST contenant une souche B de la lignée Victoria.

Résultats de l'étude

Étude de la réponse immunitaire à FLUMIST QUADRIVALENT chez les enfants et les adolescents : Dans le cadre de l'étude MI-CP208, les enfants âgés de 2 à 8 ans ont reçu 2 doses de vaccin à environ 30 jours d'intervalle; les enfants âgés de 9 ans et plus ont reçu une dose. Pour les enfants âgés de 2 à 8 ans qui avaient des antécédents de vaccination antigrippale, les évaluations de l'immunogénicité ont été effectuées avant la vaccination et 28 jours après la première dose. Pour les enfants âgés de 2 à 8 ans qui n'avaient pas d'antécédents de vaccination antigrippale, les évaluations de l'immunogénicité ont été effectuées avant la vaccination et 28 jours après la deuxième dose. Pour les enfants âgés de 9 ans et plus, les évaluations de l'immunogénicité ont été réalisées avant la vaccination et 28 jours après celle-ci.

L'étude MI-CP208 a atteint son objectif principal, soit la démonstration de la non-infériorité immunologique de FLUMIST QUADRIVALENT par rapport à deux préparations de FLUMIST chez des sujets âgés de 2 à 17 ans, en comparant les titres moyens géométriques d'anticorps (TMG) d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) spécifiques des quatre souches après l'administration du vaccin. La réponse immunitaire de FLUMIST QUADRIVALENT a été déclarée non inférieure à celle de FLUMIST parce que la limite supérieure de chacun des quatre intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les rapports de TMG (FLUMIST divisé par FLUMIST QUADRIVALENT) était inférieure au critère prédéfini de 1,5. Les résultats de cette étude sont résumés au Tableau 11.

Tableau 11 – Rapports des TMG d'anticorps d'IHA après l'administration; population d'évaluation de l'immunogénicité (étude MI-CP208)

Souche	FLUMIST QUADRIVALENT	FLUMIST – Produit de comparaison[a]	Rapport des TMG (IC à 95 %)	
	N	N	Rapport[b]	IC à 95 %[c]
A/H1N1	1327	883	1,07	(0,98; 1,16)
A/H3N2	1327	883	1,04	(0,94; 1,14)
B/Yamagata	1327	445	1,21	(1,07; 1,37)
B/Victoria	1327	437	1,05	(0,93; 1,18)

IC = intervalle de confiance; TMG = titre moyen géométrique; IHA = inhibition de l'hémagglutination.

[a] Produit de comparaison = groupe FluMist complet pour les souches A/H1N1 et A/H3N2; le groupe FluMist complet contient les données groupées du groupe FluMist-Y et du groupe FluMist-V.
Produit de comparaison = groupe FluMist-Y pour la souche B/Yamagata.
Produit de comparaison = groupe FluMist-V pour la souche B/Victoria.

[b] Rapport = TMG dans le groupe recevant le produit de comparaison ÷ TMG dans le groupe FLUMIST QUADRIVALENT.

[c] Les intervalles de confiance sont calculés selon la méthode d'autoamorçage (bootstrap).

Étude de la réponse immunitaire à FLUMIST QUADRIVALENT chez les adultes : L'étude MI-CP185 a atteint son principal objectif, soit la démonstration de la non-infériorité immunologique de FLUMIST QUADRIVALENT par rapport à deux préparations de FLUMIST chez des sujets âgés de 18 à 49 ans, en comparant les titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) spécifiques des quatre souches dans des échantillons de sang recueillis de 28 à 35 jours après l'administration du vaccin parce que la limite supérieure de chacun des quatre intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les rapports

de TMG (FLUMIST divisé par FLUMIST QUADRIVALENT) était égale ou inférieure à 1,5. Les résultats de cette étude sont résumés au Tableau 12.

Tableau 12 – Rapports des TMG d'anticorps d'IHA après administration; population d'évaluation de l'immunogénicité (étude MI-CP185)

Souche	FLUMIST QUADRIVALENT	FLUMIST – Produit de comparaison[a]	Rapport des TMG IC à 95 %	
	N	N	Rapport[b]	IC à 95 %[c]
A/H1N1	1181	589	1,09	(1,01; 1,18)
A/H3N2	1181	589	1,05	(0,96; 1,14)
B/Yamagata	1181	292	1,10	(0,97; 1,25)
B/Victoria	1181	297	0,92	(0,82; 1,03)

IC = intervalle de confiance; TMG = titre moyen géométrique; IHA = inhibition de l'hémagglutination.

[a] Produit de comparaison = groupe FluMist complet pour les souches A/H1N1 et A/H3N2; le groupe FluMist complet contient les données groupées du groupe FluMist-Y et du groupe FluMist-V.
Produit de comparaison = groupe FluMist-Y pour la souche B/Yamagata.
Produit de comparaison = groupe FluMist-V pour la souche B/Victoria.

[b] Rapport = TMG dans le groupe recevant le produit de comparaison ÷ TMG dans le groupe FLUMIST QUADRIVALENT.

[c] Les intervalles de confiance sont calculés selon la méthode d'autoamorçage (bootstrap).

L'utilisation de FLUMIST QUADRIVALENT chez les adultes âgés de 50 à 59 ans est appuyée par les données de l'étude MI-CP185 qui indiquent que l'immunogénicité de FLUMIST QUADRIVALENT est comparable à celle de FLUMIST dans tous les groupes d'âge.

14.3 Immunogénicité

L'immunogénicité de FLUMIST QUADRIVALENT et de FLUMIST est décrite sous 14.1 Études cliniques par indication.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les données de toxicologie présentées dans cette section comprennent les études menées sur FLUMIST (vaccin antigrippal [vivant, atténué]), un vaccin antigrippal contenant trois souches. Ces données sont pertinentes parce que FLUMIST QUADRIVALENT (vaccin antigrippal [vivant, atténué]) et FLUMIST sont fabriqués selon le même procédé et composés en partie des mêmes éléments.

Les études de toxicologie comprennent :

- Une étude de la toxicité à dose unique ou à doses répétées chez des furets (inoculation intranasale de FLUMIST à raison de $10^{6,5-7,5}$ UFF par souche, administrées aux semaines 0, 4 et 14, et suivi total de 15 semaines).
- Une étude de toxicité à doses répétées de FLUMIST QUADRIVALENT chez des furets. FLUMIST QUADRIVALENT a été administré à une dose de $10^{7,5}$ UFF/souche dans un volume total de 0,1 mL (c.-à-d. 0,05 mL/narine). Cette étude a également évalué la toxicité à dose unique et la tolérance locale au vaccin.
- Deux études des effets toxiques sur le développement avec FLUMIST (rats et furets) et une étude avec FLUMIST QUADRIVALENT (rats), ainsi que deux études de la toxicité oculaire visant à étudier l'effet de l'instillation accidentelle de FLUMIST dans les yeux, chez des lapins (tests de Draize : application de 0,1 mL de vaccin sur l'œil et dans le sac conjonctival).

Toxicité de doses répétées : Dans des études sur la toxicité de doses répétées de FLUMIST QUADRIVALENT et de FLUMIST, aucune toxicité notable n'a été observée. Aucune toxicité liée à la substance évaluée n'a été observée, sauf une fréquence accrue d'inflammation des cornets nasaux et une hyperplasie des ganglions lymphatiques observées dans les études sur la toxicité de doses répétées de FLUMIST lors de l'autopsie intermédiaire dans les groupes ayant reçu le vaccin et le placebo en solution saline (probablement attribuables à l'inoculation intranasale trois jours avant l'autopsie). Cette réaction inflammatoire a été transitoire; ces observations n'ont pas été notées lors de la dernière autopsie.

Dans les études sur la toxicité de doses répétées de FLUMIST QUADRIVALENT, 60 animaux ont été répartis dans deux groupes de 30 animaux (15/sexe). Les animaux des groupes 1 et 2 ont reçu par voie intranasale un vaccin contenant une solution saline et FLUMIST QUADRIVALENT, respectivement. Chaque groupe a ensuite été divisé en trois cohortes. Les animaux de la cohorte 1 (5/sexe) ont été vaccinés le jour 0 et l'autopsie a été pratiquée le jour 3. Les animaux des deux autres cohortes (5/sexe) ont été vaccinés les jours 0, 14 et 28 et l'autopsie a été pratiquée les jours 31 ou 56. FLUMIST QUADRIVALENT a été administré à une dose de 107,5 UFF/souche dans un volume total de 0,1 mL (c.-à-d. 0,05 mL/narine).

Il n’y a eu aucun décès ni aucune observation clinique indésirable en lien avec FLUMIST QUADRIVALENT. Aucune modification du point de vaccination n'a été notée. La seule exception était le cas d'un mâle vacciné par FLUMIST QUADRIVALENT qui a présenté le jour 32 une rougeur intranasale minime qui a disparu le jour 33. Aucune différence dans la température corporelle et le poids corporel n'a été observée entre les animaux vaccinés par FLUMIST QUADRIVALENT et ceux qui ont reçu une solution saline. Aucune manifestation de pathologie clinique et aucun effet histopathologique indésirable lié à FLUMIST QUADRIVALENT n’ont été observés.

Cancérogénicité

Le pouvoir cancérogène ou mutagène de FLUMIST et de FLUMIST QUADRIVALENT et leur capacité à altérer la fertilité n'ont pas été évalués.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'effet de FLUMIST QUADRIVALENT sur la reproduction et le développement a été évalué chez des rats. Deux cents femelles de génération F0 ont été réparties dans quatre groupes (50/groupe). Les femelles des groupes 1 et 2 ont été vaccinées avec une solution saline et FLUMIST QUADRIVALENT, respectivement, les jours de gestation 6, 13 et 20. Les femelles des groupes 3 et 4 ont été vaccinées avec une solution saline et FLUMIST QUADRIVALENT, respectivement, avant l'accouplement les jours 1, 7 et 14, puis les jours de gestation 6, 13 et 20. Les descendants de génération F1 n'ont pas été directement exposés au produit expérimental, mais pourraient avoir été exposés *in utero* ou par l'entremise du lait maternel au cours de la période d'allaitement. Le produit expérimental a été administré par voie intranasale. FLUMIST QUADRIVALENT a été administré à une dose de $10^{7,0 \pm 0,5}$ UFF/souche dans un volume total de 0,2 à 0,25 mL (c.-à-d. 0,1 à 0,125 mL/narine).

L'exposition à FLUMIST QUADRIVALENT avant l'accouplement n'a pas eu d'effet sur l'indice de fertilité, le nombre de cycles œstraux ou le moment de l'accouplement. Des grossesses ont eu lieu chez 49, 47, 43 et 46 femelles des groupes 1, 2, 3 et 4, respectivement. Les césariennes et les portées n'ont pas été altérées par FLUMIST QUADRIVALENT.

L'exposition à FLUMIST QUADRIVALENT n'a pas eu d'effet sur la mise bas, la portée, le poids corporel, les observations cliniques ou les paramètres de développement de la progéniture. Aucune altération macroscopique externe, des tissus mous ou du squelette n'a été observée chez les fœtus.

Toxicologie particulière

Toxicité oculaire : Dans les deux études de toxicité oculaire, FLUMIST a été bien toléré lorsqu'il a été administré par voie intraoculaire à des lapins.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

FLUMIST® QUADRIVALENT
vaccin antigrippal (vivant, atténué)

Lisez attentivement ce qui suit avant que vous ou votre enfant commencez à prendre ou recevoir **FLUMIST QUADRIVALENT** et chaque fois que l'ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant de la maladie et du traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **FLUMIST QUADRIVALENT** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on FLUMIST QUADRIVALENT?

- FLUMIST QUADRIVALENT est un vaccin utilisé pour prévenir la grippe chez les personnes âgées de 2 à 59 ans.

Comment FLUMIST QUADRIVALENT agit-il?

FLUMIST QUADRIVALENT est un vaccin contre la grippe, qui contient des souches du virus de la grippe qui sont attendues au cours de la prochaine année en Amérique du Nord.

Quels sont les ingrédients de FLUMIST QUADRIVALENT?

Ingrédient médicinal : Vaccin antigrippal (vivant, atténué).
Ingrédients non médicinaux : Chlorhydrate d'arginine, phosphate de potassium dibasique, hydrolysat de gélatine (porcine, de type A), gentamicine (résidu en quantité infime), phosphate de potassium monobasique, glutamate monosodique, ovalbumine (résidu en quantité infime) et saccharose.

FLUMIST QUADRIVALENT ne contient pas d'agents de conservation (p. ex. pas de thimérosal). Le vaporisateur nasal ne contient pas de latex.

FLUMIST QUADRIVALENT se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

FLUMIST QUADRIVALENT est un vaporisateur de 0,2 mL pour administration nasale.

Chaque dose de 0,2 mL contient $10^{6,5-7,5}$ UFF (unités de foyers fluorescents) de virus vivants, atténués et réassortis de chacune des quatre souches grippales pour une saison donnée. Les quatre souches grippales utilisées pour la saison 2021-2022 sont les suivantes : A/Victoria/1/2020 (H1N1) (virus analogue à A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09), A/Tasmania/503/2020 (H3N2), (virus analogue à A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) et B/Washington/02/2019 (lignée Victoria).

N'utilisez pas FLUMIST QUADRIVALENT dans les cas suivants :

- Si vous ou votre enfant avez eu une réaction allergique à la gentamicine (résidu en quantité infime), à la gélatine ou à l'arginine, ou à l'un des autres ingrédients contenus dans FLUMIST QUADRIVALENT.
- Si vous ou votre enfant avez déjà eu une **réaction allergique grave** aux œufs ou aux protéines d'œuf.

- Si vous ou votre enfant avez déjà eu une réaction allergique à un vaccin contre la grippe.

Consultez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant avant de prendre ou de recevoir FLUMIST QUADRIVALENT, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant de tous vos problèmes et états de santé, ainsi que ceux de votre enfant, notamment :

- Si vous êtes âgé de moins de 18 ans et prenez de l'aspirine ou des médicaments qui contiennent de l'aspirine.
- Si vous êtes atteint d'asthme grave ou avez une respiration sifflante.
- Si vous avez eu le syndrome de Guillain-Barré avec un vaccin antigrippal antérieur.
- Si vous avez un système immunitaire affaibli en raison d'une maladie ou d'un médicament, ou fréquentez des personnes dont le système immunitaire est affaibli.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou allaitez.

Mentionnez à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant tous les médicaments et produits de santé que vous prenez ou qu'il prend, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec FLUMIST QUADRIVALENT :

- *Personnes de 2 à 17 ans :* aspirine ou médicaments contenant de l'aspirine.
- Médicaments d'ordonnance utilisés pour traiter la grippe.

Comment FLUMIST QUADRIVALENT s'administre-t-il?
FLUMIST QUADRIVALENT est administré par des professionnels de la santé.

FLUMIST QUADRIVALENT est un vaccin sans aiguille. FLUMIST QUADRIVALENT ne doit être administré que sous forme de vaporisation nasale. FLUMIST QUADRIVALENT ne doit pas être injecté.

FLUMIST QUADRIVALENT est formé de fines gouttelettes et est administré en vaporisation dans chaque narine. Vous pouvez respirer normalement lorsque FLUMIST QUADRIVALENT est administré. Nul besoin d'inhaler activement ou de renifler.

Administration : L'administration de FLUMIST QUADRIVALENT se fait en vaporisant rapidement environ la moitié du contenu dans chaque narine. Veuillez consulter l'illustration ci-après pour connaître les instructions d'administration étape par étape. Une fois l'administration de FLUMIST QUADRIVALENT terminée, il faut jeter le vaporisateur conformément aux procédures standards d'élimination des déchets médicaux (p. ex. contenant pour objets tranchants ou contenant pour objets présentant un risque biologique).

Figure 1

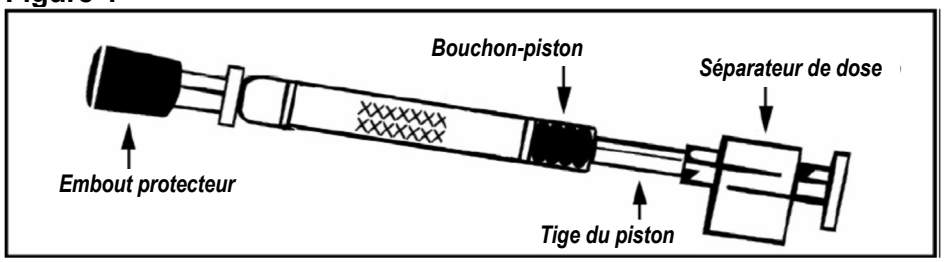
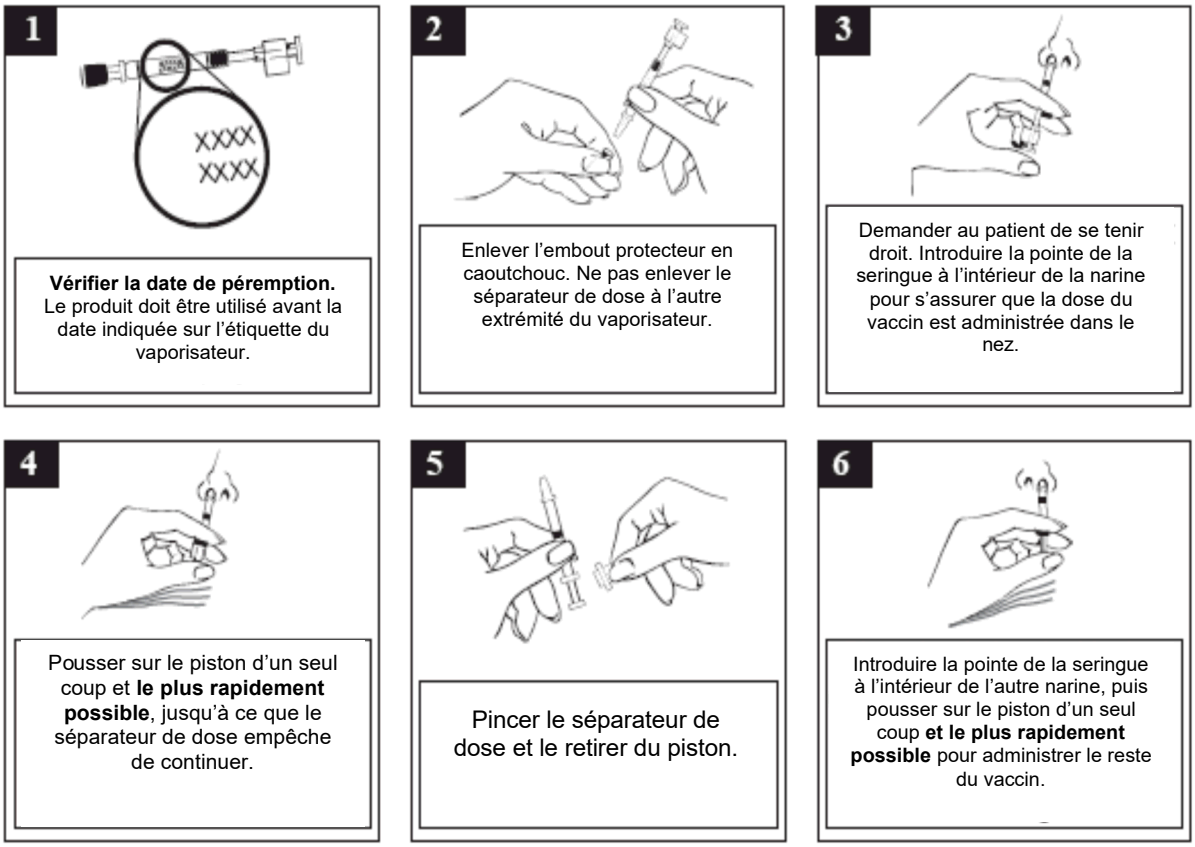


Figure 2



NE PAS INJECTER. NE PAS UTILISER UNE AIGUILLE.

Remarque : Une inhalation active (c.-à-d. renifler) n'est pas requise par le patient durant l'administration du vaccin.

Dose habituelle
Une dose de 0,2 mL de FLUMIST QUADRIVALENT par année, dont environ la moitié sera vaporisée dans chaque narine.

Les enfants (de 2 à 8 ans) qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir une deuxième dose 4 semaines après la première.

Surdose
Il n'y a pas d'information pertinente sur la prise d'une surdose du vaccin FLUMIST QUADRIVALENT.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de FLUMIST QUADRIVALENT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLUMIST QUADRIVALENT?
Lorsque vous ou votre enfant prenez ou recevez FLUMIST QUADRIVALENT, vous ou votre enfant pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant.

Très fréquents (chez plus de 1 personne sur 10)
- **Enfants :** congestion ou écoulement nasal, diminution de l'appétit, faiblesse, mal de tête et fièvre.
- **Adultes :** congestion ou écoulement nasal, mal de tête, mal de gorge, faiblesse et toux.

Fréquents (chez moins de 1 personne sur 10)
- **Enfants :** douleurs musculaires
- **Adultes :** frissons

Peu fréquents (chez moins de 1 personne sur 100)
- Éruption cutanée
- Saignement de nez

Rares (chez moins de 1 personne sur 1000)
- Réactions allergiques

Très rares (chez moins de 1 personne sur 10 000)
- syndrome de Guillain-Barré

Si vous ou votre enfant présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber les activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins
À l'attention du grand public : Si vous avez un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et AstraZeneca Canada Inc. ne peuvent pas donner de conseils médicaux.

À l'attention des professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) approprié à 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.

Conservation

- FLUMIST QUADRIVALENT doit être conservé au réfrigérateur (2 – 8 °C) dès la réception et jusqu'au moment de l'administration. NE PAS CONGELER.
- Garder le vaporisateur nasal dans le carton extérieur pour le protéger de la lumière.
- Utiliser FLUMIST QUADRIVALENT avant la date de péremption indiquée sur l'étiquette du vaporisateur.

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

Pour en savoir plus sur FLUMIST QUADRIVALENT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca) ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

FLUMIST® est une marque déposée de MedImmune LLC, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc. Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2014 – 2022

Dernière révision : 2022