

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

FLUCELVAX^{MD} QUAD

Vaccin antigrippal (antigène de surface, inactivé, préparé en cultures cellulaires)

Suspension pour injection

Agent d'immunisation active pour la prévention de la grippe

Code ATC : J07BB02

Souches 20XX/20XX

Virus analogue à A/<souche officielle> (H1N1)	15 microgrammes d'HA
Virus analogue à A/<souche officielle> (H3N2)	15 microgrammes d'HA
Virus analogue à B/<souche officielle> <Victoria>	15 microgrammes d'HA
Virus analogue à B/<souche officielle> <Yamagata>	15 microgrammes d'HA

Promoteur :

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

Date d'approbation initiale :
22 novembre 2019

Distribué par :

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

N° de contrôle : 222669

FLUCELVAX^{MD} QUAD est une marque de commerce déposée de Seqirus UK Limited ou de ses filiales.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Posologie recommandée	4
3.2 Administration	4
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
6 DESCRIPTION	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Allaitement	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	7
8.1 Aperçu des effets indésirables	7
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	8
8.3 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	9
8.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.1 Interactions médicament-médicament	11
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
10.1 Mode d'action	12
10.2 Pharmacodynamique	12
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
13 ESSAIS CLINIQUES	13

13.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	13
13.2	Résultats des études.....	15
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	21
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FLUCELVAX^{MD} QUAD est un vaccin quadrivalent inactivé indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants âgés de 9 ans et plus pour la prévention de la grippe causée par les virus de la grippe des sous-types A et B contenus dans le vaccin.

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

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 9 à < 18 ans) : D'après les données présentées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FLUCELVAX^{MD} QUAD dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population des patients pédiatriques âgés de 9 ans et plus est autorisée par Santé Canada (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants); et ESSAIS CLINIQUES).

2 CONTRE-INDICATIONS

FLUCELVAX^{MD} QUAD est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée

Adultes et enfants de 9 ans et plus : dose unique de 0,5 mL.

3.2 Administration

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire. Celle-ci doit se faire de préférence dans le muscle deltoïde dans le haut du bras.

Bien agiter avant d'utiliser. L'apparence normale du vaccin une fois qu'il a été agité est celle d'une suspension limpide ou légèrement opalescente.

Inspecter visuellement le contenu de chaque fiole multidose ou de chaque seringue préremplie avant l'administration pour vérifier la présence de particules et/ou d'une variation dans l'apparence. En présence de particules ou d'une variation dans l'apparence, ne pas administrer le vaccin.

FLUCELVAX^{MD} QUAD ne doit pas être mélangé à d'autres produits.

Fiole multidose

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

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

4 SURDOSAGE

Il n'y a aucune expérience de surdosage de FLUCELVAX^{MD} QUAD.

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Seringue préremplie/fioles multidose Chaque quantité de 0,5 mL de produit contient 15 mcg d'hémagglutinine (HA) de chaque souche de virus de la grippe énoncé ci-dessous.	<u>Excipients</u> : Phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, thimérosal*, eau pour injections <u>Résidus</u> : bêta-propiolactone, bromure de cétyltriméthylammonium, polysorbate 80

* Seulement dans les fioles multidoses.

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

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

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

Virus analogue à B/souche officielle (Victoria) (B/souche réelle)

Virus analogue à B/souche officielle (Yamagata) (B/souche réelle)

Comme recommandé tous les ans par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

Conditionnement

La suspension pour injection FLUCELVAX^{MD} QUAD est disponible en deux présentations :

- Suspension de 0,5 mL en seringue préremplie sans aiguille (en verre de type 1), avec un bouchon piston (caoutchouc bromobutyle) (aiguilles non fournies)
- Fiole multidose de 5,0 mL (en verre de type 1) avec un bouchon en caoutchouc (bromobutyle)

Les seringues préremplies de 0,5 mL de FLUCELVAX^{MD} QUAD ne contiennent aucun agent de conservation ni antibiotique.

La formulation en fiole multidose de 5 mL de FLUCELVAX^{MD} QUAD contient du thimérosal, un dérivé du mercure, ajouté comme agent de conservation. Chaque dose de 0,5 mL d'une fiole multidose contient 25 mcg de mercure. La formulation en fiole multidose de 5 mL de FLUCELVAX^{MD} QUAD ne contient aucun antibiotique.

Les capuchons d'embout et les pistons des seringues préremplies ainsi que les bouchons des fioles multidoses ne sont pas fabriqués avec du caoutchouc naturel.

Les deux présentations de FLUCELVAX^{MD} QUAD sont considérées comme pouvant être utilisées de manière sécuritaire chez les personnes ayant une allergie au latex.

6 DESCRIPTION

FLUCELVAX^{MD} QUAD est un vaccin antigrippal sous-unitaire fabriqué au moyen de virus vaccinaux candidats (VVC) dérivés de cellules, propagés dans des cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK), une lignée cellulaire continue. Ces cellules ont été adaptées de manière à pouvoir croître en suspension dans un milieu de culture. Le virus est inactivé à l'aide de bêta-propiolactone, fractionné par un détergent, le bromure de cetyltriméthylammonium, et purifié en plusieurs étapes. Chacune des 4 souches de virus est produite et purifiée séparément. Elles sont ensuite mises ensemble pour former le vaccin quadrivalent.

Aucun œuf n'est utilisé dans le processus de fabrication; par conséquent, FLUCELVAX^{MD} QUAD ne contient aucune protéine d'œuf.

FLUCELVAX^{MD} QUAD est une suspension stérile et légèrement opalescente en solution saline tamponnée au phosphate.

FLUCELVAX^{MD} QUAD est un produit standardisé selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la saison de 20XX – 20XX dans l'hémisphère Nord.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour tous les vaccins injectables, une supervision médicale et un traitement médical appropriés doivent toujours être immédiatement disponibles pour les cas rares où se produirait un choc anaphylactique après l'administration du vaccin.

Pour les patients présentant une maladie fébrile, l'immunisation doit être reportée jusqu'à ce que la fièvre ait disparu.

Il est possible que le vaccin n'entraîne pas une réponse immunitaire protectrice chez tous les patients vaccinés.

Sang

Comme c'est le cas pour les autres injections intramusculaires, l'administration de FLUCELVAX^{MD} QUAD demande une attention particulière pour les patients atteints d'un trouble de la coagulation cliniquement significatif.

Système immunitaire

La réponse immunitaire en anticorps pourrait être insuffisante chez les patients présentant une immunosuppression endogène ou iatrogène.

Système nerveux

Si le patient a développé le syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines suivant l'administration d'un vaccin antigrippal antérieur, la décision d'administrer FLUCELVAX^{MD} QUAD doit être prise après avoir envisagé rigoureusement les avantages et les risques potentiels.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les professionnels de la santé devraient évaluer les avantages et les risques potentiels de l'administration du vaccin à des femmes enceintes en tenant compte des recommandations officielles.

L'innocuité de FLUCELVAX^{MD} QUAD chez les femmes enceintes n'a pas été évaluée lors d'essais cliniques.

Aucune étude de toxicologie sur la reproduction et le développement n'a été menée sur FLUCELVAX^{MD} QUAD. Les données toxicologiques sur la reproduction et le développement obtenues avec les vaccins antigrippaux trivalents ne permettent pas de prédire un risque accru d'anomalies du développement.

7.1.2 Allaitement

FLUCELVAX^{MD} QUAD n'a pas été évalué chez les femmes qui allaitent.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'information relative aux effets indésirables est issue d'essais cliniques sur FLUCELVAX^{MD} QUAD et de l'expérience de son utilisation à l'échelle mondiale après sa mise en marché.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

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

L'innocuité de FLUCELVAX^{MD} QUAD chez les adultes âgés de 18 ans et plus a été évaluée lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo et à répartition aléatoire menée aux États-Unis (Étude 1). La population d'analyse de l'innocuité comptait un total de 2 680 adultes âgés de 18 ans et plus : 1 340 adultes âgés de 18 ans à moins de 65 ans et 1 340 adultes âgés de 65 ans et plus.

Dans cette étude, les sujets ont reçu FLUCELVAX^{MD} QUAD (N = 1 334) ou une de deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (FLUCELVAX, VATc, VAT1 N = 677 ou VAT2c N = 669). Les effets indésirables au point d'injection et systémiques sollicités ont été recueillis chez des sujets ayant rempli une carte de journal des symptômes pendant 7 jours après la vaccination.

Les effets indésirables sollicités dans les groupes d'adultes de 18 ans à moins de 65 ans et d'adultes de 65 ans et plus de la population d'analyse de l'innocuité sont détaillés dans le tableau 2. Dans l'ensemble, les effets locaux et systémiques les plus fréquents ($\geq 10\%$) chez les adultes âgés de 18 ans à moins de 65 ans étaient la douleur au point d'injection (45 %), les maux de tête (19 %), la fatigue (18 %), la myalgie (15 %), l'érythème au point d'injection (13 %), l'induration (12 %) et les nausées (10 %). Les effets locaux et systémiques les plus fréquents ($\geq 10\%$) chez les adultes âgés de 65 ans et plus étaient une douleur au point d'injection (22 %) et l'érythème au point d'injection (12 %).

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables sollicités¹ dans la population d'analyse de l'innocuité constituée d'adultes et de personnes âgées² signalés dans les 7 jours suivant la vaccination (Étude 1)

	Pourcentage de sujets présentant tout effet (grave) sollicité ³					
	Âgés de 18 ans à moins de 65 ans			≥ 65 ans		
	FLUCELVAX ^{MD} QUAD N = 663	Vaccin antigrippal trivalent		FLUCELVAX ^{MD} QUAD N = 656	Vaccin antigrippal trivalent	
VAT1c N = 330		VAT2c N = 327	VAT1c N = 340		VAT2c N = 336	
Effets indésirables locaux						
Douleur au point d'injection	45 (< 1)	37 (< 1)	41 (0)	22 (0)	19 (0)	19 (0)
Érythème au point d'injection	13 (0)	13 (0)	10 (0)	12 (0)	11 (0)	10 (0)
Induration au point d'injection	12 (0)	10 (< 1)	10 (0)	9 (0)	7 (0)	8 (0)

	Pourcentage de sujets présentant tout effet (grave) sollicité ³					
	Âgés de 18 ans à moins de 65 ans			≥ 65 ans		
	FLUCELVAX ^{MD} QUAD N = 663	Vaccin antigrippal trivalent		FLUCELVAX ^{MD} QUAD N = 656	Vaccin antigrippal trivalent	
VAT1c N = 330		VAT2c N = 327	VAT1c N = 340		VAT2c N = 336	
Ecchymose au point d'injection	4 (0)	3 (< 1)	5 (0)	5 (0)	4 (0)	5 (0)
Effets indésirables systémiques						
Maux de tête	19 (< 1)	19 (< 1)	19 (< 1)	9 (< 1)	9 (< 1)	8 (< 1)
Fatigue	18 (< 1)	22 (< 1)	16 (2)	9 (< 1)	11 (< 1)	9 (< 1)
Myalgie	15 (< 1)	15 (< 1)	15 (1)	8 (< 1)	9 (< 1)	8 (< 1)
Nausées	10 (< 1)	7 (< 1)	9 (1)	4 (< 1)	4 (0)	4 (< 1)
Arthralgie	8 (< 1)	8 (0)	10 (< 1)	6 (< 1)	5 (< 1)	7 (< 1)
Perte d'appétit	8 (< 1)	9 (< 1)	8 (< 1)	4 (< 1)	5 (0)	4 (< 1)
Diarrhée	7 (< 1)	8 (0)	8 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)	5 (< 1)
Frissons	6 (< 1)	6 (< 1)	6 (0)	4 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
Vomissements	3 (0)	2 (< 1)	< 1 (0)	< 1 (< 1)	< 1 (0)	< 1 (0)
Fièvre : ≥ 38,0 °C (≥ 40,0 °C)	< 1 (0)	< 1 (0)	< 1 (0)	< 1 (0)	< 1 (0)	< 1 (0)

¹ Comprend tous les effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés dans les 7 jours suivant la vaccination.

² Population d'analyse de l'innocuité : tous les sujets dans la population exposée qui ont fourni des données sur l'innocuité après la vaccination.

³ Les pourcentages d'effets indésirables graves sont indiqués entre parenthèses.

Définition des effets graves : érythème, induration et ecchymose : grave = > 100 mm; douleur et effets indésirables systémiques : grave = incapable de mener les activités quotidiennes.

Les effets indésirables (EI) non sollicités ont été recueillis pendant 21 jours après la vaccination. Des pourcentages comparables d'effets non sollicités ont été signalés chez les sujets des groupes FLUCELVAX^{MD} QUAD, VAT1c et VAT2c (16,1 %, 14,7 % et 16,5 % respectivement).

Les effets indésirables graves (EIG) ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude (jusqu'à 6 mois après la vaccination). Des pourcentages comparables d'EIG ont été signalés chez les sujets des groupes FLUCELVAX^{MD} QUAD, VAT1c et VAT2c (3,9 %, 3,3 % et 3,2 % respectivement). Aucun des EIG n'a été évalué comme lié aux vaccins de l'étude.

8.3 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Enfants et adolescents âgés de 9 ans à moins de 18 ans

L'innocuité de FLUCELVAX^{MD} QUAD chez les enfants de 4 ans à moins de 18 ans a été évaluée dans une étude à double insu contrôlée par placebo et à répartition aléatoire menée aux États-Unis (Étude 2). La population d'analyse de l'innocuité comptait un total de

2 332 enfants de 4 ans à moins de 18 ans : 1 161 enfants de 4 ans à moins de 9 ans et 1 171 enfants de 9 ans à moins de 18 ans.

Au cours de cette étude, les sujets âgés de 9 ans à moins de 18 ans ont reçu une dose unique de FLUCELVAXMD QUAD ou une des deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (FLUCELVAXMD QUAD N = 1 159, VAT1c N = 593 ou VAT2c N = 580). Les effets indésirables au point d'injection et systémiques sollicités ont été recueillis chez des sujets ayant rempli une carte de journal des symptômes pendant 7 jours après la vaccination. Les effets indésirables sollicités dans la population d'analyse de l'innocuité constituée d'enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans sont détaillés dans le tableau 3.

Les effets locaux et systémiques les plus fréquents ($\geq 10\%$) chez les enfants et les adolescents de 9 ans à moins de 18 ans étaient la douleur au point d'injection (58 %), les maux de tête (22 %) l'érythème au point d'injection (19 %), la fatigue (18 %), la myalgie (16 %) et l'induration au point d'injection (15 %).

Tableau 3 : Incidence des effets indésirables sollicités¹ dans la population d'analyse de l'innocuité² (enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans) signalés dans les 7 jours suivant une des doses de vaccination (Étude 2)

	Pourcentage de sujets présentant tout effet (grave) sollicité ³		
	FLUCELVAX ^{MD} QUAD N = 579	Vaccin antigrippal trivalent	
		VAT1c N = 294	VAT2c N = 281-282 ⁴
Effets indésirables locaux			
Douleur au point d'injection	58 (1)	51 (< 1)	50 (0)
Érythème au point d'injection	19 (< 1)	17(0)	15 (< 1)
Induration au point d'injection	15 (0)	15 (0)	13 (< 1)
Ecchymose au point d'injection	4 (0)	5 (0)	5 (0)
Effets indésirables systémiques			
Maux de tête	22 (1)	23 (2)	18 (1)
Fatigue	18 (< 1)	16 (1)	16 (< 1)
Myalgie	16 (< 1)	17 (< 1)	15 (< 1)
Perte d'appétit	9 (0)	9 (< 1)	9 (0)
Nausées	9 (< 1)	8 (1)	7 (1)
Fièvre : $\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$)	1 (< 1)	3 (0)	1 (0)
Arthralgie	6 (0)	6 (0)	8 (< 1)
Vomissements	2 (0)	1 (0)	2 (0)
Diarrhée	4 (0)	4 (0)	3 (< 1)
Frissons	7 (0)	6 (1)	4 (1)

¹ Comprend tous les effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés dans les 7 jours suivant la vaccination.

² Population d'analyse de l'innocuité : tous les sujets dans la population exposée qui ont fourni des données sur l'innocuité après la vaccination.

³ Les pourcentages d'effets indésirables graves sont indiqués entre parenthèses.

Définition des effets graves : érythème, induration et ecchymose : grave = > 100 mm; douleur et effets indésirables systémiques : grave = incapable de mener les activités quotidiennes.

⁴ Les données pour les ecchymoses au point d'injection proviennent de 281 sujets.

Les effets indésirables non sollicités ont été recueillis pendant 21 jours après la dernière vaccination. Des pourcentages comparables d'effets non sollicités ont été signalés chez les enfants de 9 à 17 ans des groupes FLUCELVAX^{MD} QUAD, VAT1c et VAT2c (37,2 %, 36,7 % et 39,8 % respectivement).

Les effets indésirables graves (EIG) ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude (jusqu'à 6 mois après la dernière vaccination). Des pourcentages comparables d'EIG ont été signalés chez les enfants de 9 à 17 ans des groupes FLUCELVAX^{MD} QUAD, VAT1c et VAT2c (0,9 %, 1,3 % et 0 % respectivement). Aucun des EIG n'a été évalué comme lié aux vaccins de l'étude.

8.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets suivants ont été notés lors de l'utilisation de FLUCELVAX^{MD} QUAD après son approbation :

Troubles du système immunitaire : Réactions allergiques ou d'hypersensibilité immédiate, chocs anaphylactiques compris.

Troubles du système nerveux : Paresthésie.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Réactions cutanées généralisées, y compris prurit, urticaire et éruption cutanée non spécifique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Forte enflure du membre utilisé pour l'injection.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec les autres médicaments n'ont pas été établies.

On ne dispose d'aucune donnée sur la coadministration de FLUCELVAX^{MD} QUAD avec d'autres vaccins.

Si FLUCELVAX^{MD} QUAD doit être administré au même moment qu'un ou plusieurs autres vaccins injectables, les vaccins doivent toujours être administrés dans des membres différents. À noter que cela peut intensifier les effets indésirables.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

FLUCELVAX^{MD} QUAD offre une immunisation active contre quatre souches de virus de la grippe (deux de sous-type A et deux de type B), contenues dans le vaccin.

FLUCELVAX^{MD} QUAD induit la formation d'anticorps humoraux dirigés contre les hémagglutinines. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe.

La grippe et ses complications sont dues à une infection par les virus de la grippe. La surveillance et l'analyse à l'échelle mondiale des isolats de virus de la grippe permettent l'identification des variants antigéniques annuels. Depuis 1977, des variants antigéniques des virus de la grippe de type A (H1N1 et H3N2) et de la grippe de type B sont en circulation à l'échelle mondiale. Aucun niveau précis de titres en anticorps inhibant l'hémagglutination (IH) postvaccination par un vaccin contenant des virus de la grippe inactivés n'a été corrélé à une protection contre le virus de la grippe. Lors de certaines études chez des humains, des titres en anticorps de 1:40 ou plus ont été associés à une protection contre la grippe chez jusqu'à 50 % des sujets.

Les anticorps contre un type ou sous-type de virus de la grippe n'offrent aucune protection ou une protection limitée contre les autres types ou sous-types. De plus, les anticorps dirigés contre un variant antigénique de virus de la grippe peuvent ne pas offrir de protection efficace contre un nouveau variant antigénique du même type ou sous-type de virus. L'apparition fréquente de variants antigéniques par glissement antigénique est le fondement virologique des épidémies saisonnières et la raison du changement habituel d'une ou de plusieurs souches dans les vaccins antigrippaux annuels. C'est pourquoi, en vertu des recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), les vaccins antigrippaux à base de virus inactivés sont conçus de manière standardisée pour contenir l'hémagglutinine de souches des virus de la grippe représentant les virus de la grippe susceptibles de circuler au Canada à l'hiver prochain.

10.2 Pharmacodynamique

La séroprotection est généralement acquise dans les 3 semaines suivant la vaccination.

La revaccination annuelle avec le vaccin actuel est recommandée, car l'immunité faiblit au cours de l'année suivant la vaccination et les souches de virus de la grippe qui circulent changent tous les ans.

Durée des effets : La protection contre la grippe obtenue par la vaccination devrait durer toute la saison grippale pour laquelle le vaccin est indiqué.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Éviter le gel. Conserver à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption. Tout produit inutilisé ou déchet doit être traité dans le respect des exigences locales.

La fiole multidose doit être utilisée dans les 28 jours suivant le retrait de la première dose, et entre les utilisations, il faut la remettre dans les conditions d'entreposage recommandées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Pour la saison 20XX-20XX, FLUCELVAX^{MD} QUAD contient :

Des antigènes de surface de virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)*, inactivés, des souches suivantes :

Virus analogue à A/<souche officielle> (H1N1)	15 microgrammes d'HA**
Virus analogue à A/<souche officielle> (H3N2)	15 microgrammes d'HA**
Virus analogue à B/<souche officielle> <Victoria>	15 microgrammes d'HA**
Virus analogue à B/<souche officielle> <Yamagata>	15 microgrammes d'HA**

par dose de 0,5 mL

* propagé dans des cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK).

** hémagglutinine

Caractéristiques du produit

FLUCELVAX^{MD} QUAD est un liquide limpide à légèrement opalescent.

FLUCELVAX^{MD} QUAD est un vaccin antigrippal sous-unitaire préparé à partir de virus propagés dans des cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK), une lignée cellulaire continue. Ces cellules ont été adaptées de manière à pouvoir croître en suspension dans un milieu de culture. Le virus est inactivé à l'aide de bêta-propiolactone, fractionné par un détergent, le bromure de cetyltriméthylammonium, et purifié en plusieurs étapes. Chacune des 4 souches de virus est produite et purifiée séparément. Elles sont ensuite mises ensemble pour former le vaccin quadrivalent.

Aucun œuf n'est utilisé dans le processus de fabrication; par conséquent, FLUCELVAX^{MD} QUAD ne contient aucune protéine d'œuf.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Deux essais cliniques d'innocuité et d'immunogénicité (V130_01 et V130_03) ont été menés aux États-Unis avec FLUCELVAX^{MD} QUAD : l'un chez des adultes âgés de 18 ans et plus, et l'autre chez des enfants âgés de 4 ans à moins de 18 ans. Deux essais (V58P12 et V58P13) ont été menés avec le VAT1c, un essai d'innocuité et d'immunogénicité a été mené chez des enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans et un essai d'innocuité, d'efficacité et d'immunogénicité a été mené chez des adultes de 18 ans et plus. Les données démographiques des patients des essais cliniques et la conception de ceux-ci sont présentées au tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur FLUCELVAX^{MD} et les VATc.

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (tranche)**	Sexe**
1 (V130_01)	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu sur FLUCELVAX ^{MD} QUAD et deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (VAT1c ou VAT2c)	Dose unique 0,5 mL IM	FLUCELVAX ^{MD} QUAD = 1 335 VAT1c = 676 VAT2c = 669	57,4 ans (18 à 96 ans)	Hommes : 603 (45 %) Femmes : 732 (55 %)
2 (V130_03)	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu sur FLUCELVAX ^{MD} QUAD et deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (VAT1c ou VAT2c)	Dose unique*** 0,5 mL IM	FLUCELVAX ^{MD} QUAD = 1 159 VAT1c = 593 VAT2c = 581	9,5 ans (4 à 17 ans)	Hommes : 603 (52 %) Femmes : 556 (48 %)
3 (V58P13)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à l'insu de l'observateur, comparant un VATc, un vaccin antigrippal trivalent dérivé d'œufs (VAToA) (comparateur), et un placebo	Dose unique 0,5 mL IM	VATc = 3 828 VAToA = 3 676 PLACEBO = 3 900	32,7 ans (18 à 49 ans)	Hommes : 1 740 (45 %) Femmes : 2 088 (55 %)
4 (V58P12)	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à l'insu de l'observateur, évaluant un VATc et un vaccin antigrippal trivalent dérivé d'œufs (VAToF) (comparateur)	Dose unique de 0,5 mL IM (cohorte 1 et 2); deux doses de 0,5 mL à 4 semaines d'intervalle (cohorte 3)	VATc = 2 264 VAToF = 1 340	12,6 ans* *** (9 à 17 ans)	Hommes : 1 165 (51 %) Femmes : 1 099 (49 %)

* Tous les sujets répartis aléatoirement.

** Les données en fonction de l'âge et du sexe sont présentées uniquement pour les sujets qui ont reçu FLUCELVAX^{MD} QUAD dans les Études 1 et 2 et le VATc dans les Études 3 et 4.

*** Les sujets de moins de 9 ans n'ayant jamais été vaccinés ont reçu une deuxième dose après 4 semaines.

**** Dans le groupe d'âge 9 à 17 ans (cohorte 1)

VAToA = vaccin antigrippal trivalent à base d'œuf (Agriflu); VAToF = vaccin antigrippal trivalent dérivé d'œufs (Fluvirin)

13.2 Résultats des études

Efficacité contre la grippe confirmée par culture

L'expérience de l'efficacité du vaccin antigrippal trivalent (FLUCELVAX, VATc) est pertinente dans le cas de FLUCELVAX^{MD} QUAD, car les deux vaccins sont fabriqués selon le même processus et leurs compositions se recourent.

Un essai multinational (États-Unis, Finlande, Pologne) à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à l'insu de l'observateur (Étude 3) a été mené pour évaluer l'efficacité et l'innocuité cliniques du VATc pendant la saison de la grippe de 2007-2008 chez des adultes âgés de 18 à 49 ans. Un total de 11 404 sujets ont participé et ont reçu le VATc (N = 3 828), Agriflu (N = 3 676) ou un placebo (N = 3 900) dans un rapport de 1:1:1. Dans la population globale de participants à l'étude, l'âge moyen était de 33 ans, 55 % étaient de sexe féminin et 84 % étaient Blancs, 7 % étaient Noirs, 7 % étaient hispaniques et 2 % étaient d'une autre origine ethnique.

L'efficacité du vaccin était évaluée en fonction de la prévention de maladies grippales symptomatiques confirmées par culture provoquées par des virus correspondant aux antigènes présents dans le vaccin par rapport au placebo. L'identification des cas de grippe s'est faite par surveillance active ou passive du syndrome pseudo-grippal (SPG). La définition de cas des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a été utilisée pour le SPG, c.-à-d. présence de fièvre (température buccale $\geq 100,0$ °F/38 °C) et toux ou mal de gorge. Après un épisode de SPG, des échantillons prélevés par écouvillonnage dans le nez et la gorge ont été recueillis pour analyse. L'efficacité du vaccin a été mesurée contre les souches de virus de la grippe correspondant à celles dans le vaccin, contre toutes les souches de virus de la grippe et contre les sous-types de virus de la grippe individuels (Tableaux 5 et 6).

Tableau 5 : Efficacité du vaccin contre la grippe confirmée par culture

	Nombre de sujets <i>per protocole</i> ¹	Nombre de sujets atteints de la grippe	Taux d'attaque (%)	Efficacité du vaccin ²	
				%	Limite inférieure de l'IC à 97,5 % unilatéral
Souches correspondant à un antigène du vaccin					
VATc	3 776	7	0,19	83,8	61,0 ³
Placebo	3 843	44	1,14	--	--
Tous les cas de grippe confirmés par culture					
VATc	3 776	42	1,11	69,5	55,0
Placebo	3 843	140	3,64	--	--

Abréviations : IC = intervalle de confiance.

1. Population *per protocole* (PP) évaluable pour l'efficacité : Tous les sujets dans la population exposée/en intention de traiter modifiée (ITTm) évaluable pour l'efficacité ayant correctement reçu le vaccin, ayant fourni des échantillons par écouvillonnage évaluables à l'intérieur de l'intervalle de 120 heures, et n'ayant commis aucune violation majeure au protocole, celles-ci définies avant la levée de l'insu. Population exposée/en intention de traiter modifiée (ITTm) évaluable pour l'efficacité : Tous les sujets dans la population admise à l'étude ayant reçu un vaccin de l'étude. Population PP : 52 (1,4 %) et 57 (1,5 %) sujets admis dans les groupes VATc et placebo, respectivement, ont été exclus de ces derniers.

2. Intervalles de confiance à 97,5 % unilatéraux simultanés pour l'efficacité vaccinale de chaque vaccin antigrippal par rapport au placebo selon les intervalles de confiance des scores avec correction de Sidak pour les deux risques relatifs. Efficacité vaccinale = (1 - risque relatif) x 100 %.

3. Efficacité vaccinale : Chaque vaccin a été considéré comme statistiquement conforme à la directive de mai 2007 du CBER pour le critère d'estimation de l'efficacité vaccinale (EV) par rapport (p/r) à un placebo de l'industrie, voulant que la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 97,5% unilatéral simultané pour l'estimation de l'EV p/r au placebo soit supérieure à 40 %.

Tableau 6 : Efficacité vaccinale du vaccin antigrippal trivalent par rapport au placebo sur les cas de grippe confirmés par culture selon le sous-type de virus de la grippe¹⁾

	VATc (N = 3 776)		Placebo (N = 3 843)		Efficacité du vaccin ^{2,4}	
	Taux d'attaque (%)	Nombre de sujets atteints de la grippe	Taux d'attaque (%)	Nombre de sujets atteints de la grippe	%	Limite inférieure de l'IC à 97,5 % unilatéral
Souches correspondant à un antigène du vaccin						
A/H3N2 ³	0,05	2	0	0	--	--
A/H1N1	0,13	5	1,12	43	88,2	67,4
B ³	0	0	0	1	--	--
Tous les cas de grippe confirmés par culture						
A/H3N2	0,16	6	0,65	25	75,6	35,1
A/H1N1	0,16	6	1,48	57	89,3	73,0
B	0,79	30	1,59	61	49,9	18,2

Abréviations : IC = intervalle de confiance.

1. Population *per protocole* (PP) évaluable pour l'efficacité : Tous les sujets dans la population exposée/en intention de traiter modifiée (ITTm) évaluable pour l'efficacité ayant correctement reçu le vaccin, ayant fourni des échantillons par écouvillonnage évaluables à l'intérieur de l'intervalle de 120 heures, et n'ayant commis aucune violation majeure au protocole, celles-ci définies avant la levée de l'insu. Population exposée/en intention de traiter modifiée (ITTm) évaluable pour l'efficacité : Tous les sujets dans la population admise à l'étude ayant reçu un vaccin de l'étude. Population PP : 52 et 57 sujets admis dans les groupes VATc et placebo, respectivement, ont été exclus de ces derniers.

2. Intervalles de confiance à 97,5 % unilatéraux simultanés pour l'efficacité vaccinale de chaque vaccin antigrippal par rapport au placebo selon les intervalles de confiance des scores avec correction de Sidak pour les deux risques relatifs. Efficacité vaccinale = (1 - risque relatif) x 100 %.

3. Il y a eu trop peu de cas de grippe causés par les souches A/H3N2 ou B correspondant au vaccin pour évaluer de manière adéquate l'efficacité vaccinale. Le protocole ne renfermait aucun critère d'évaluation de l'efficacité vaccinale prédéterminé pour les sous-types individuels des virus.

4. Le protocole ne renfermait aucun critère d'évaluation de l'efficacité vaccinale prédéterminé pour les sous-types individuels des virus.

Il n'existe aucune donnée d'efficacité démontrant la prévention de la grippe avec la vaccination par FLUCELVAX ou FLUCELVAX^{MD} QUAD dans le groupe d'âge pédiatrique.

Immunogénicité de FLUCELVAX^{MD} QUAD chez les adultes de 18 ans et plus

L'immunogénicité de FLUCELVAX^{MD} QUAD a été évaluée chez des adultes âgés de 18 ans et plus lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo et à répartition aléatoire menée aux États-Unis (Étude 1). Dans cette étude, les sujets ont reçu FLUCELVAX^{MD} QUAD ou une de deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (FLUCELVAX^{MD} QUAD N = 1 334, VAT1c N = 677 ou VAT2c N = 669), chacun contenant un virus de la grippe de type B correspondant à un des deux virus de type B du VQI (un virus de type B de la lignée Massachusetts [VAT1c] ou un virus de type B de la lignée Brisbane [VAT2c]), respectivement, et les mêmes virus de la grippe de sous-type A. Le rapport de répartition aléatoire aux traitements était de 2:1:1 (FLUCELVAX^{MD} QUAD:VAT1c:VAT2c). Pour l'ensemble de l'analyse *per protocole*, l'âge moyen des sujets qui ont reçu FLUCELVAX^{MD} QUAD était de 57,5 ans; 55,1 % des sujets étaient des femmes et 76,1 % des sujets étaient Blancs, 13 % étaient Noirs et 9 % étaient hispaniques. La réponse immunitaire à chacun des antigènes du vaccin a été évaluée 21 jours après la vaccination.

Les critères d'évaluation de l'immunogénicité étaient la moyenne géométrique des titres en

anticorps (MGT) de la réponse des anticorps IH et le pourcentage de sujets qui ont obtenu une séroconversion, c'est-à-dire soit un titre IH prévacination < 1:10 et un titre postvacination ≥ 1:40, soit un titre IH prévacination ≥ 10 et au minimum un quadruplement du titre en anticorps IH sériques. Le critère de non-infériorité pour la MGT était défini comme une limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour le rapport des MGT (MGT du VAT1c ou du VAT2c/MGT du VAQc) des anticorps IH ne dépassant pas 1,5. Le critère de non-infériorité pour la séroconversion était défini comme une limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence entre les taux de séroconversion (% de séroconversion liée au VAT1c ou au VAT2c – % de séroconversion liée au VAQc) pour les anticorps IH ne dépassant pas 10 %.

FLUCELVAX^{MD} QUAD a été non inférieur au vaccin antigrippal trivalent. La non-infériorité a été établie pour les 4 souches de la grippe de FLUCELVAX^{MD} QUAD, comme démontré par les ratios des MGT et les différences entre les pourcentages de sujets ayant obtenu une séroconversion 3 semaines après la vaccination (tableau 7).

Tableau 7 : Non-infériorité de FLUCELVAX^{MD} QUAD par rapport au vaccin antigrippal trivalent chez les adultes de 18 ans et plus, ensemble de l'analyse *per protocole*^c

		FLUCELVAX ^{MD} QUAD N = 1 250	VAT1c/VAT2c ^a N = 635/N = 639	Ratio entre les groupes de vaccin (IC à 95 %)	Différence entre les groupes de vaccin (IC à 95 %)
A/H1N1	MGT (IC à 95 %)	302,8 (281,8 à 325,5)	298,9 (270,3 à 330,5)	1,0 (0,9 à 1,1)	-
	Taux de séroconversion ^b (IC à 95 %)	49,2 % (46,4 à 52,0)	48,7 % (44,7 à 52,6)	-	-0,5 % (-5,3 à 4,2)
A/H3N2	MGT (IC à 95 %)	372,3 (349,2 à 396,9)	378,4 (345,1 à 414,8)	1,0 (0,9 à 1,1)	-
	Taux de séroconversion ^b (IC à 95 %)	38,3 % (35,6 à 41,1)	35,6 % (31,9 à 39,5)	-	-2,7 % (-7,2 à 1,9)
B1	MGT (IC à 95 %)	133,2 (125,3 à 141,7)	115,6 (106,4 à 125,6)	0,9 (0,8 à 1,0)	-
	Taux de séroconversion ^b (IC à 95 %)	36,6 % (33,9 à 39,3)	34,8 % (31,1 à 38,7)	-	-1,8 % (-6,2 à 2,8)
B2	MGT (IC à 95 %)	177,2 (167,6 à 187,5)	164,0 (151,4 à 177,7)	0,9 (0,9 à 1,0)	-
	Taux de séroconversion ^b (IC à 95 %)	39,8 % (37,0 à 42,5)	35,4 % (31,7 à 39,2)	-	-4,4 % (-8,9 à 0,2)

Abréviations : IC = intervalle de confiance, MGT = moyenne géométrique des titres.

^a Le VAT1c est le vaccin de comparaison pour la non-infériorité des souches A/H1N1, A/H3N2 et B1; le VAT2c est celui pour la souche B2.

^b Taux de séroconversion = pourcentage de sujets avec soit un titre IH prévacination < 1:10 et postvacination ≥ 1:40, soit un titre IH prévacination ≥ 1:10 et au minimum un quadruplement du titre en anticorps IH postvacination.

^c L'ensemble d'analyse *per protocole* (PP) est défini comme suit : tous les sujets de l'ensemble de la population analysée (EPA) pour l'immunogénicité ayant correctement reçu le vaccin (c'est-à-dire, ayant reçu le vaccin assigné

aléatoirement aux moments prévus au protocole), ne présentant aucune déviation majeure du protocole entraînant leur exclusion, celles-ci définies avant la levée de l'insu/analyse, et n'ayant pas été exclus pour d'autres raisons définies avant la levée de l'insu ou l'analyse. Population PP : 85 (6,4 %), 41 (6,1 %) et 31 (4,5 %) sujets admis dans les groupes VAQc, VAT1c et VAT2c, respectivement, ont été exclus de ces derniers.

Immunogénicité chez les enfants et les adolescents âgés de 9 ans à moins de 18 ans

L'immunogénicité de FLUCELVAX^{MD} QUAD a été évaluée chez des enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo et à répartition aléatoire menée chez une population pédiatrique âgée de 4 ans à moins de 18 ans aux États-Unis (Étude 2). Au cours de cette étude, les sujets ont reçu FLUCELVAX^{MD} QUAD ou une de deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (FLUCELVAX^{MD} QUAD N = 1 159, VAT1c N = 593 ou VAT2c N = 580). Les sujets étaient répartis aléatoirement selon un rapport d'environ 2:1:1 pour recevoir les vaccins VAQc, VAT1c ou VAT2c. Les sujets admis étaient d'abord divisés en cohortes d'âge basées sur l'âge au moment de l'inscription (au moins 4 ans à moins de 9 ans, et au moins 9 ans à moins de 18 ans). Pour l'ensemble de l'analyse *per protocole*, l'âge moyen était de 9,8 ans; 47 % des sujets étaient de sexe féminin et 54 % des sujets étaient Blancs, 22 % étaient Noirs et 19 % étaient hispaniques. La réponse immunitaire à chacun des antigènes du vaccin a été évaluée 21 jours après la vaccination.

Les critères d'évaluation de l'immunogénicité étaient la MGT de la réponse des anticorps IH et le pourcentage de sujets qui ont obtenu une séroconversion, c'est-à-dire soit un titre IH prévacination < 1:10 et un titre postvacination ≥ 1:40, soit un titre IH prévacination ≥ 1:10 et au minimum un quadruplement du titre en anticorps IH sériques. Les définitions des critères de non-infériorité pour la MGT et de séroconversion étaient les mêmes que celles de l'Étude 1.

FLUCELVAX^{MD} QUAD a été non inférieur au vaccin antigrippal trivalent. La non-infériorité a été établie pour les 4 souches de la grippe de FLUCELVAX^{MD} QUAD, comme démontré par les ratios des MGT et les différences entre les pourcentages de sujets ayant obtenu une séroconversion 3 semaines après la vaccination (tableau 8).

Tableau 8 : Non-infériorité^a de FLUCELVAX^{MD} QUAD par rapport au vaccin antigrippal trivalent chez les enfants et les adolescents de 4 ans à moins de 18 ans, ensemble de l'analyse *per protocole*

		FLUCELVAX ^{MD} QUAD	VAT1c/VAT2c ^b	Ratio entre les groupes de vaccin	Différence entre les groupes de vaccin
A/H1N1		N = 1 014	N = 510		
	MGT (IC à 95 %)	1 090 (1 027 à 1 157)	1 125 (1 034 à 1 224)	1,03 (0,93 à 1,14)	-
	Taux de séroconversion ^c (IC à 95 %)	72 % (69 à 75)	75 % (70 à 78)	-	2 % (-2,5 à 6,9)
A/H3N2		N = 1 013	N = 510		
	MGT (IC à 95 %)	738 (703 à 774)	776 (725 à 831)	1,05 (0,97 à 1,14)	-
	Taux de séroconversion ^c (IC à 95 %)	47 % (44 à 50)	51 % (46 à 55)	-	4 % (-1,4 à 9,2)
B1		N = 1 013	N = 510		
	MGT (IC à 95 %)	155	154	0,99	-

		(146 à 165)	(141 à 168)	(0,89 à 1,1)	
	Taux de séroconversion ^c (IC à 95 %)	66 % (63 à 69)	66 % (62 à 70)	-	0 % (-5,5 à 4,5)
B2		N = 1 009	N = 501		
	MGT (IC à 95 %)	185 (171 à 200)	185 (166 à 207)	1 (0,87 à 1,14)	-
	Taux de séroconversion ^c (IC à 95 %)	73 % (70 à 76)	71 % (67 à 75)	-	-2 % (-6,5 à 3,2)

Abréviations : IC = intervalle de confiance, MGT = moyenne géométrique des titres.

^a Les analyses sont menées avec les données du jour 22 pour les sujets ayant déjà été vaccinés et du jour 50 pour ceux n'ayant jamais été vaccinés.

^b Le VAT1c est le vaccin de comparaison pour la non-infériorité des souches A/H1N1, A/H3N2 et B1; le VAT2c est le vaccin de comparaison pour la souche B2.

^c Taux de séroconversion = pourcentage de sujets avec soit un titre IH prévacination < 1:10 et postvacination ≥ 1:40, soit un titre IH prévacination ≥ 1:10 et au minimum un quadruplement pour le titre en anticorps IH postvacination.

La définition de l'ensemble d'analyse PP dans l'étude V130_03 est la même que celle dans l'étude V130_01 (voir le tableau 7 plus haut). Population PP : 145 (12,5 %), 83 (14,0 %) et 79 (13,6 %) sujets admis dans les groupes VAQc, VAT1c et VAT2c, respectivement, ont été exclus de ces derniers.

Les données d'immunogénicité du VATc sont pertinentes à l'utilisation de FLUCELVAX^{MD} QUAD, car les deux vaccins sont fabriqués selon le même processus et leurs compositions se recoupent. L'immunogénicité du VATc chez les enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans a été évaluée dans le cadre d'une étude à double insu, contrôlée par placebo et à répartition aléatoire (Étude 4) menée chez une population pédiatrique âgée de 3 ans à moins de 18 ans lors de la saison de la grippe de 2007-2008 dans l'hémisphère Nord. Dans le groupe d'âge de 9 ans à < 18 ans, les critères CBER pour la séroconversion et la séroprotection liées au VATc ont été atteints pour les trois souches (tableau 9).

Tableau 9 : Taux de séroprotection et de séroconversion chez les sujets pédiatriques vaccinés avec le VATc, ensemble d'analyse *per protocole*^a

		V58P12 (Sujets âgés de 9 ans à < 18 ans)	
		VATc	VAToF
		N = 142	N = 144
A/H1N1	Taux de séroprotection ^b	99 % (96 à 100)	98 % (94 à 100)
	Taux de séroconversion ^c	74 % (66 à 81)	74 % (66 à 81)
A/H3N2	Taux de séroprotection	100 % (97 à 100)	100 % (97 à 100)
	Taux de séroconversion	52 % (44 à 61)	78 % (70 à 84)
B	Taux de séroprotection	95 % (90 à 98)	94 % (89 à 98)
	Taux de séroconversion	63 % (55 à 71)	69 % (61 à 76)

Données sur les anticorps IH, analyse à base de cellules

VATc = vaccin antigrippal trivalent à base de cellules; VAToF = vaccin antigrippal trivalent à base d'œuf (Fluvirin)

^a Population PP : 9 (6,0 %) et 10 (6,5 %) sujets admis dans les groupes VATc et VAToF, respectivement, ont été exclus de ces derniers.

^b Le taux de séroprotection équivaut au pourcentage de sujets présentant des titres IH égaux ou supérieurs à 1:40. Critères CBER pour la séroprotection : La limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral pour le pourcentage de sujets obtenant des titres d'anticorps IH \geq 1:40 devrait être égale ou supérieure à 70 %.

^c Le taux de séroconversion équivaut au pourcentage de sujets obtenant un titre IH prévacination $<$ 1:10 et un titre postvacination \geq 1:40, ou un titre IH prévacination \geq 1:10 et au minimum un quadruplement du titre en anticorps IH postvacination. Critères CBER pour la séroconversion : La limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral pour le pourcentage de sujets présentant une séroconversion pour les anticorps IH devrait être égale ou supérieure à 40 %.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour les humains d'après une étude de toxicité à doses répétées et une étude de toxicité sur la reproduction et le développement portant sur FLUCELVAX (formulation trivalente).

Dans une étude de toxicité à doses répétées, des lapins mâles et femelles ont reçu 2 doses intramusculaires de vaccin trivalent (45 mcg d'HA/dose) à 1 semaine d'intervalle. Aucune donnée n'a montré une toxicité systémique et le vaccin trivalent a été bien toléré localement.

Dans une étude de la toxicité pour la reproduction et le développement, l'effet d'antigènes dérivés de cultures cellulaires sur le développement embryofœtal et postnatal a été évalué chez des lapines gravides. Les lapines ont reçu un vaccin (45 mcg d'HA/dose) par injection intramusculaire 3 fois avant la gestation, pendant l'organogenèse (jour 7 de la gestation) et plus tard pendant la grossesse (jour 20 de la gestation) à 0,5 mL/lapine/injection (excédant d'environ 11 fois la dose projetée pour un humain adulte [60 mcg] selon le poids). Aucun effet indésirable n'a été observé sur l'accouplement, la fertilité des lapines, la grossesse, le développement embryofœtal et le développement postnatal. Il n'y a pas eu de malformation fœtale liée au vaccin ni de signe de tératogénicité.

La génotoxicité et le potentiel carcinogène n'ont pas été évalués.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

FLUCELVAX^{MD} QUAD
Vaccin antigrippal, suspension pour injection

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

Pourquoi FLUCELVAX^{MD} QUAD est-il utilisé?

FLUCELVAX^{MD} QUAD est utilisé chez les adultes et les enfants de 9 ans et plus pour la prévention de l'influenza, plus communément appelée « grippe ».

La grippe est provoquée par une infection par des virus de la grippe spécifiques. De nouveaux types de virus de la grippe peuvent apparaître tous les ans. Le vaccin FLUCELVAX^{MD} QUAD contient des fragments de quatre différents types de virus de la grippe. Tous les ans, l'Organisation mondiale de la Santé décide quels sont les quatre types de virus les plus appropriés pour être inclus dans le vaccin.

Cette saison (20XX – 20XX), il s'agit de la souche analogue à A/[souche officielle] (H1N1), de la souche analogue à A/[souche officielle] (H3N2), de la souche analogue à B/[souche officielle] (Victoria) et de la souche analogue à B/[souche officielle] (Yamagata).

Il est impossible de contracter la grippe à cause du vaccin, car le virus qu'il contient est mort et a été séparé en de petites particules non infectieuses.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) encourage tous les Canadiens pouvant recevoir le vaccin annuel antigrippal à le faire.

Pour toute personne qui souhaite réduire son risque de contracter la grippe, il est recommandé de recevoir le vaccin contre la grippe tous les ans. FLUCELVAX^{MD} QUAD a été utilisé par de nombreuses personnes pour réduire leur risque de contracter la grippe.

Comment FLUCELVAX^{MD} QUAD agit-il?

Le vaccin FLUCELVAX^{MD} QUAD agit en aidant votre corps à se protéger contre l'infection par les types de virus de la grippe contenus dans le vaccin. Le vaccin stimule la production par le corps de substances nommées anticorps. Les anticorps combattent le virus de la grippe. Si vous êtes vacciné, votre corps peut habituellement détruire rapidement les virus de la grippe correspondant à ceux contenus dans le vaccin lorsque vous entrez en contact avec eux, ce qui peut faire en sorte que vous n'attraperez pas la grippe.

Après la vaccination, il faut quelques semaines à votre corps pour développer complètement une protection efficace contre le virus de la grippe.

La protection contre la grippe nécessite une dose du vaccin FLUCELVAX^{MD} QUAD.

Comme pour tous les vaccins, une protection à 100 % ne peut pas être garantie.

Quels sont les ingrédients de FLUCELVAX^{MD} QUAD?

Ingrédients médicinaux :

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin contient 15 mcg d'hémagglutinine (HA) de chaque souche de virus de la grippe :

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

Ingrédients non médicinaux :

- Bêta-propiolactone**
- Bromure de cétyltriméthylammonium**
- Phosphate disodique dihydraté
- Chlorure de magnésium hexahydraté
- Polysorbate 80**
- Chlorure de potassium
- Dihydrogénophosphate de potassium
- Chlorure de sodium
- Thimérosal
- Eau pour injections

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

** Résidus

FLUCELVAX^{MD} QUAD n'est pas fait à partir d'œufs, par conséquent il ne contient aucune protéine d'œuf.

Les composants de la seringue et de la fiole ne contiennent pas de latex.

FLUCELVAX^{MD} QUAD est considéré comme pouvant être utilisé de manière sécuritaire chez les personnes ayant une allergie au latex.

Les seringues préremplies de FLUCELVAX^{MD} QUAD ne contiennent aucun agent de conservation ni antibiotique. La formulation en fiole multidose de FLUCELVAX^{MD} QUAD contient un agent de conservation, mais aucun antibiotique.

FLUCELVAX^{MD} QUAD est offert sous les formes posologiques qui suivent :

FLUCELVAX^{MD} QUAD est disponible sous forme de suspension pour injection intramusculaire en seringue unidose préremplie de 0,5 mL ou en fiole multidose de 5 mL.

N'utilisez pas FLUCELVAX^{MD} QUAD si :

- La vaccination est destinée à un enfant de moins de 9 ans. L'utilisation du vaccin FLUCELVAX^{MD} QUAD n'est approuvée que pour les enfants de 9 ans et plus.
- Vous ou votre enfant avez ou avez eu une allergie à FLUCELVAX^{MD} QUAD ou à un des ingrédients détaillés dans ce feuillet.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLUCELVAX^{MD} QUAD afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, à vous ou à votre enfant, notamment :

- **Si vous avez ou avez eu une réaction à la vaccination avec une ou plusieurs des manifestations suivantes :**
 - Réaction allergique grave
 - Difficultés à respirer
 - Gorge enflée
 - Perte de connaissance ou effondrement
 - Crise ou convulsions
 - Température élevée (plus de 38,5 °C)
 - Réaction cutanée importante au point d'injection, y compris des bleus importants
- **Si vous avez une infection ou que votre température est plus élevée que 38,5 °C.** Votre médecin pourrait choisir de reporter la vaccination jusqu'à ce que la maladie soit passée. Une maladie mineure comme un rhume ne constitue généralement pas une raison pour reporter la vaccination.
- **Si le traitement par certains médicaments a affaibli votre système immunitaire**
- **Si vous avez ou avez eu le syndrome de Guillain-Barré (SGB),** une maladie qui touche le système nerveux et provoque une paralysie.
- **Si vous êtes allergique à d'autres médicaments ou à d'autres substances.**
- **Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.** Votre professionnel de la santé pourra discuter avec vous des risques et des bienfaits potentiels associés à l'administration de FLUCELVAX^{MD} QUAD pendant que vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

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

Comment FLUCELVAX^{MD} QUAD sera administré :

L'administration de FLUCELVAX^{MD} QUAD se fait par injection dans un muscle, en général dans le haut du bras.

Dose habituelle :

L'administration de FLUCELVAX^{MD} QUAD est annuelle et se fait de la manière suivante :

- Pour les adultes et les enfants de 9 ans et plus : une injection de 0,5 mL.

Surdosage :

Si vous croyez avoir reçu trop de doses de FLUCELVAX^{MD} QUAD ou avoir reçu le vaccin par erreur, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLUCELVAX^{MD} QUAD?

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

Voici une liste d'effets secondaires fréquents ou très fréquents de FLUCELVAX^{MD} QUAD. La plupart d'entre eux sont légers et disparaissent rapidement. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires dérangeants, informez-en votre médecin :

- Douleur, rougeur, durcissement ou enflure au point d'injection
- Maux de tête
- Douleur aux muscles ou aux articulations
- Fatigue
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Perte d'appétit
- Bleu
- Frissons

Les enfants peuvent aussi ressentir l'effet secondaire fréquent suivant :

- Fièvre

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE			
Anaphylaxie Difficultés à respirer, étourdissements, pouls rapide et faible, éruption cutanée		✓	
Réaction allergique Éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire sur la peau, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de toute autre partie du corps		✓	

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

Déclaration des effets secondaires présumés

À l'intention du grand public : Si vous ressentez un effet secondaire après l'immunisation, veuillez le signaler à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Pour plus de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et Seqirus ne peuvent pas donner de conseils médicaux.

À l'intention des professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire après son immunisation, veuillez remplir le Formulaire sur les effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) approprié selon votre province ou votre territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre bureau de santé local.

Entreposage :

Garder au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Éviter le gel. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption. La fiole multidose doit être utilisée dans les 28 jours suivant le retrait initial de la première dose, et entre les utilisations, il faut la remettre dans les conditions d'entreposage recommandées.

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

Pour en savoir davantage au sujet de FLUCELVAX^{MD} QUAD, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](#), le site Web du fabricant (www.seqirus.ca) ou en téléphonant au 1 855 358-8966.

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

Dernière révision : 22 novembre 2019