

MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

FLUARIXTETRA™

Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté

**Suspension injectable
en seringue préremplie**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

COMPOSITION:

Pour une dose de 0,5 ml :

Virus de la grippe (inactivé, fragmenté) des souches suivantes* :

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Christchurch/16/2010, NIB-74xp) : 15 microgrammes HA**
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) – souche analogue (A/Switzerland/9715293/2013, NIB-88) : 15 microgrammes HA**
- B/Phuket/3073/2013 : 15 microgrammes HA**
- B/Brisbane/60/2008 : 15 microgrammes HA**

* Cultivées sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains

** Hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (dans l'Hémisphère Nord) et à la recommandation de l'Union Européenne pour la saison 2015/2016.

Excipients : chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté, hydrogénosuccinate d'alpha tocophéryle, polysorbate 80, octoxinol 10 et eau pour préparations injectables.

FLUARIXTETRA™ peut contenir des traces d'œuf (tels que ovalbumine, protéines de poulet), de formaldéhyde, de sulfate de gentamicine, de désoxycholate de sodium, utilisés lors du procédé de fabrication (voir Contre-indications).

FORME PHARMACEUTIQUE :

Suspension injectable en seringue préremplie.

La suspension est incolore ou légèrement opalescente.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

FLUARIXTETRA™ est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans pour prévenir la grippe causée par 2 sous-types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin.

L'utilisation de FLUARIXTETRA™ doit se baser sur les recommandations officielles.

La revaccination annuelle avec ce vaccin est recommandée car l'immunité diminue au cours de l'année suivant la vaccination et les souches circulantes de virus de la grippe peuvent changer d'une année à l'autre.

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

Adultes : une dose de 0,5 ml.

Population pédiatrique :

Enfants à partir de 36 mois : une dose de 0,5 ml.

Pour les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant contre la grippe, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

Enfants de moins de 3 ans : la sécurité et l'efficacité de FLUARIXTETRA™ chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration :

Administrer par voie intramusculaire.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du vaccin :

Pour les instructions concernant le mode de préparation du vaccin avant administration, voir Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

Contre-indications :

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique composition ou à tout composant pouvant être présent dans le vaccin à l'état de traces tel que les œufs (ovalbumine, protéines de poulet), le formaldéhyde, le sulfate de gentamicine ou le désoxycholate de sodium.

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (en particulier des vaccinations antérieures et de l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance en cas d'une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

FLUARIXTETRA™ n'est pas efficace contre toutes les souches possibles de virus de la grippe. FLUARIXTETRA™ est destiné à protéger contre les souches de virus à partir desquelles le vaccin est préparé et contre les souches étroitement apparentées.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

FLUARIXTETRA™ ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, FLUARIXTETRA™ doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir après administration intramusculaire chez ces sujets.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-

cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Pour l'interférence avec des tests sérologiques, voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Si FLUARIXTETRA™ doit être administré en même temps que d'autres vaccins injectables, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Après vaccination antigrippale, il a été observé des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre HIV1, hépatite C et surtout HTLV1. Infirmées par le Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives pourraient être dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. Les données de sécurité disponibles sont plus importantes pour le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse que pour le premier trimestre. Cependant, les données d'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'indiquent pas d'issues anormales pour le fœtus et la mère, attribuables au vaccin.

Allaitement :

Le vaccin peut être administré en cas d'allaitement.

Fertilité :

Il n'existe pas de données disponibles sur la fertilité.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

FLUARIXTETRA™ n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables :

Essais cliniques :

Résumé du profil de sécurité :

Au cours de 2 essais cliniques, des adultes sains âgés de 18 ans et plus et des enfants sains âgés de 3 à 17 ans ont reçu FLUARIXTETRA™ (plus de 3000 adultes et 900 enfants) ou FLUARIX® (vaccin antigrippal trivalent de GlaxoSmithKline) (plus de 1000 adultes et 900 enfants).

Des fréquences similaires d'événements indésirables ont été observées chez les sujets ayant reçu FLUARIXTETRA™ et FLUARIX®.

Dans tous les groupes d'âge la réaction indésirable locale la plus fréquemment rapportée après la vaccination était une douleur au site d'injection (36,4% à 40,9%).

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (11,1%), céphalées (9,2%) et myalgies (11,8%).

Chez les sujets âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (12,6%), myalgie (10,9%), céphalées (8,0%).

Chez les sujets âgés de 3 à 5 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : somnolence (9,8%) et irritabilité (11,3%).

Liste des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés pour FLUARIXTETRA™ sont listés par dose selon les catégories de fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Trouble du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : perte d'appétit¹

Affections psychiatriques :

Très fréquent : irritabilité¹

Affections du système nerveux :

Fréquent : somnolence¹, céphalées

Peu fréquent : sensation vertigineuse²

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : symptômes gastro-intestinaux (incluant : nausées, vomissements, diarrhées et/ou douleurs abdominales)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : éruption cutanée³

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquent : myalgies

Fréquent : arthralgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : douleur au site d'injection, fatigue

Fréquent : rougeur au site d'injection⁴, gonflement au site d'injection⁴, frissons, fièvre

Peu fréquent : hématome au site d'injection², prurit au site d'injection

¹rapporté comme un symptôme sollicité chez les sujets âgés de moins de 6 ans

²rapporté chez les sujets adultes

³rapporté chez les sujets âgés de 3 ans à 17 ans

⁴très fréquent chez les sujets âgés de 3 ans à 17 ans

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les précédentes études avec FLUARIX :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : sueur

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : induration au site d'injection

Données après commercialisation :

Il n'y a pas de données après commercialisation pour FLUARIXTETRA™. Cependant, comme les trois souches grippales de FLUARIX® sont incluses dans FLUARIXTETRA™, les événements indésirables suivants, observés avec FLUARIX® au cours de la surveillance après commercialisation, peuvent survenir chez les sujets recevant FLUARIXTETRA™.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : lymphadénopathie transitoire

Affections du système immunitaire :

Rare : réactions allergiques (incluant les réactions anaphylactiques)

Affections du système nerveux :

Rare : névrite, encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré*

*Des notifications spontanées de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportées après vaccination avec FLUARIX®. Cependant, une relation causale entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré n'a pas été établie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : urticaire, prurit, érythème, angioœdème

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Rare : syndrome pseudo-grippal, malaise

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.anism.sante.fr.

Surdosage :

Il est peu probable qu'un surdosage provoque un effet nocif.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmaco-thérapeutique : Vaccin contre la grippe. Code ATC : J07BB02.

Mécanisme d'action :

FLUARIXTETRA™ permet une immunisation active contre quatre souches de virus de la grippe (deux sous-types A et deux types B) contenu dans le vaccin.

FLUARIXTETRA™ induit des anticorps humoraux contre les hémagglutinines. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe.

Il n'a pas été établi de seuil en anticorps inhibant l'hémagglutination (IH) corrélé à une protection contre la grippe après la vaccination par les vaccins grippaux inactivés. Cependant, les titres en anticorps IH ont été utilisés comme mesure de l'activité vaccinale. Dans certaines études de challenge chez l'Homme, des titres en anticorps IH $\geq 1:40$ ont été associés à une protection contre la grippe chez jusqu'à 50% des sujets.

Effet pharmacodynamique :

Immunogénicité de FLUARIXTETRA™ versus FLUARIX® :

Les études cliniques menées chez des adultes (D-QIV-001 et D-QIV-008) et chez des enfants de 3 ans à 17 ans (D-QIV-003) ont évalué la non-infériorité de FLUARIXTETRA™ versus FLUARIX® en terme de moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps IH au jour 21 (pour les adultes) et au jour 28 (pour les enfants) et de taux de séroconversion IH (multiplication par 4 des titres en anticorps ou passage de titre indétectable [<10] à un titre ≥ 40).

Dans toutes les études, la réponse immunitaire induite par FLUARIXTETRA™ vis-à-vis des trois souches communes était non-inférieure à celle de FLUARIX®. FLUARIXTETRA™ a induit une réponse immunitaire supérieure pour la souche B additionnelle présente dans FLUARIXTETRA™ comparée à FLUARIX®.

Adultes de 18 ans et plus :

Dans l'étude clinique D-QIV-008, environ 1 800 adultes de 18 ans et plus ont reçu une dose unique de FLUARIXTETRA™ et environ 600 sujets ont reçu une dose unique de FLUARIX®.

Tableau 1 : Moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) et taux de séroconversion après vaccination

Adultes de 18 ans et plus	FLUARIXTETRA N=1 809	FLUARIX ¹ N=608
MGT (IC 95%)		
A/H1N1	201,1 (188,1 ; 215,1)	218,4 (194,2 ; 245,6)
A/H3N2	314,7 (296,8 ; 333,6)	298,2 (268,4 ; 331,3)
B (Victoria)²	404,6 (386,6 ; 423,4)	393,8 (362,7 ; 427,6)
B (Yamagata)³	601,8 (573,3 ; 631,6)	386,6 (351,5 ; 425,3)
Taux de séroconversion (IC 95%)		
A/H1N1	77,5% (75,5 ; 79,4)	77,2% (73,6 ; 80,5)
A/H3N2	71,5% (69,3 ; 73,5)	65,8% (61,9 ; 69,6)
B (Victoria)	58,1% (55,8 ; 60,4)	55,4% (51,3 ; 59,4)
B (Yamagata)	61,7% (59,5 ; 64,0)	45,6% (41,6 ; 49,7)

¹ contenant A/H1N1, A/H3N2 et B (lignée Victoria)

² souche recommandée par l'OMS au cours de la saison 2010-2011

³ souche B additionnelle contenue dans FLUARIXTETRA[™] recommandée durant la saison 2008-2009

Les taux de séroprotection (titre ≥ 40 après 21 jours) après vaccination par FLUARIXTETRA[™] ont été de 91,3% contre A/H1N1, 96,8% contre A/H3N2, 98,8% contre B (Victoria) et 91,8% contre B (Yamagata).

Dans l'étude clinique D-QIV-001 (composition vaccinale de la saison 2007-2008), les taux de séroprotection après vaccination pour FLUARIXTETRA[™] ont été de 92,3% contre A/H1N1, 97,1% contre A/H3N2, 97,1% contre B (Victoria) et 98,1% contre B (Yamagata).

Enfants de 3 à 17 ans :

Dans une étude clinique (D-QIV-003), environ 900 enfants de 3 à 17 ans ont reçu respectivement une ou deux doses de FLUARIXTETRA[™] ou FLUARIX[®].

Tableau 2 : Moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) et taux de séroconversion après vaccination

Enfants de 3 à 17 ans	FLUARIXTETRA N=791	FLUARIX ¹ N=818
MGT (IC 95%)		
A/H1N1	386,2 (357,3 ; 417,4)	433,2 (401,0 ; 468,0)
A/H3N2	228,8 (215,0 ; 243,4)	227,3 (213,3 ; 242,3)
B (Victoria)²	244,2 (227,5 ; 262,1)	245,6 (229,2 ; 263,2)
B (Yamagata)³	569,6 (533,6 ; 608,1)	224,7 (207,9 ; 242,9)
Taux de séroconversion (IC 95%)		
A/H1N1	91,4% (89,2 ; 93,3)	89,9% (87,6 ; 91,8)
A/H3N2	72,3% (69,0 ; 75,4)	70,7% (67,4 ; 73,8)
B (Victoria)	70,0% (66,7 ; 73,2)	68,5% (65,2 ; 71,6)
B (Yamagata)	72,5% (69,3 ; 75,6)	37,0% (33,7 ; 40,5)

¹ contenant A/H1N1, A/H3N2 et B (lignée Victoria)

² souche recommandée par l'OMS au cours de la saison 2010-2011

³ souche B additionnelle contenue dans FLUARIXTETRA[™] recommandée durant la saison 2008-2009

Les taux de séroprotection après vaccination par FLUARIXTETRA[™] ont été de 96,6% contre A/H1N1, 98,0% contre A/H3N2, 97,3% contre B (Victoria) et 99,2% contre B (Yamagata).

Efficacité chez l'adulte de 18 à 64 ans :

Une étude clinique réalisée chez plus de 7 600 sujets en République Tchèque et en Finlande a évalué l'efficacité de FLUARIX® dans la prévention de la grippe A et/ou B confirmée par culture, pour les souches antigéniquement apparentées à celles du vaccin.

Les sujets étaient surveillés pour tout syndrome pseudo-grippal, qui devait être confirmé par culture (voir tableau ci-dessous pour les résultats). Le syndrome pseudo-grippal était défini comme au moins un symptôme général (fièvre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ et/ou myalgies) et au moins un symptôme respiratoire (toux et/ou maux de gorge).

Tableau 3 : Taux d'attaque et efficacité vaccinale contre la grippe A ou B confirmée chez des adultes de 18 à 64 ans (cohorte totale vaccinée)

	N	n	Taux d'attaque (n/N) ¹	Efficacité vaccinale (IC95% ²)		
			%	%	LI ³	LS
Grippe confirmée par culture, de souche antigéniquement apparentée⁴						
FLUARIX	5 103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2 549	74	2,9	-	-	-
Toute grippe confirmée par culture (apparentée, non apparentée et non typée)⁵						
FLUARIX	5 103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2 549	82	3,2	-	-	-

¹ n/N : nombre de cas/nombre total de sujets

² IC : Intervalle de Confiance

³ LI : Limite Inferieure

⁴ Aucun cas de grippe A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) ou B/Malaysia/2506/2004, confirmée par culture, et antigéniquement apparentée, dans le groupe FLUARIX® et placebo n'a été rapporté.

⁵ Sur les 22 cas supplémentaires, 18 étaient non apparentés et 4 étaient non typés. Quinze des 22 cas étaient de type A (H3N2) (11 cas dans le groupe FLUARIX® et 4 dans le groupe placebo).

Dans cette étude, l'immunogénicité a aussi été évaluée.

Tableau 4 : Moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) et taux de séroconversion après vaccination

Adultes de 18 à 64 ans	FLUARIX ¹ N=291
	MGT (IC 95%)
A/H1N1	541,0 (451,0 ; 649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6 ; 154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7 ; 279,7)
	Taux de séroconversion (IC 95%)
A/H1N1	76,3% (71,0 ; 81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4 ; 78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6 ; 89,1)

¹contenant A/H1N1, A/H3N2 et B (lignée Victoria)

Les taux de séroprotection après vaccination ont été de 97,6% contre A/H1N1, 86,9% contre A/H3N2 et 96,2% contre B (Victoria).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec FLUARIX® dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans la prévention de la grippe de 2 sous-types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin (cf. Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Données de sécurité préclinique :

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme sur la base d'études conventionnelles de toxicité aiguë, de tolérance locale, de toxicité en administration répétée et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Incompatibilités :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Durée de conservation :

1 an.

Précautions particulières de conservation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur :

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (caoutchouc gris en butyle) avec ou sans aiguille sertie.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

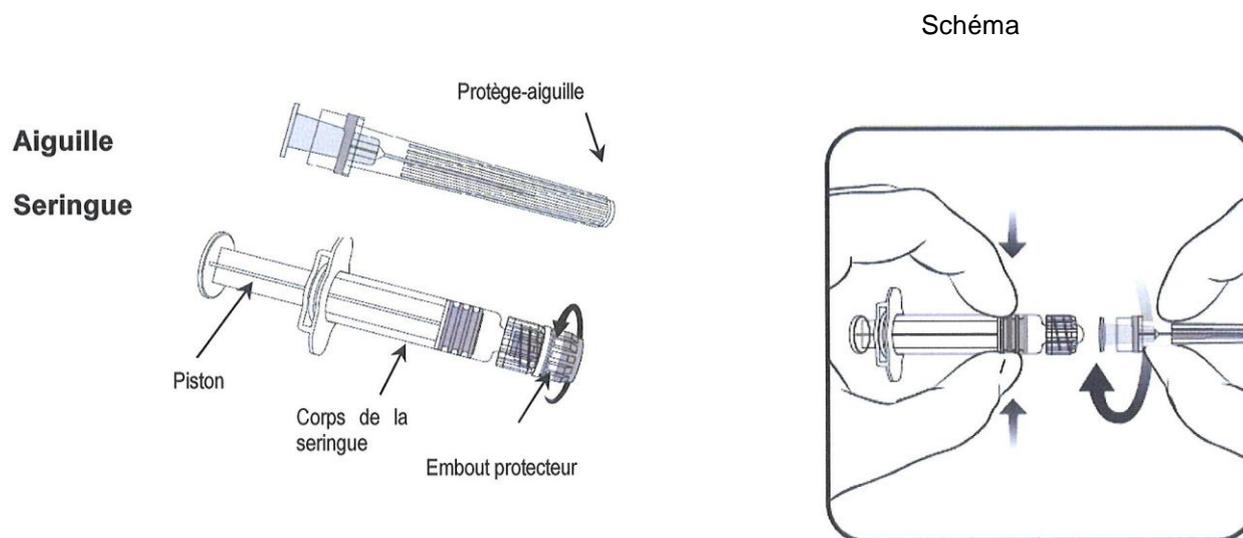
Précautions particulières d'élimination et de manipulation :

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Agiter avant l'emploi. Inspecter visuellement avant l'administration.

Instructions pour l'administration du vaccin présenté en seringue préremplie sans aiguille sertie :

Pour fixer l'aiguille à la seringue, reportez-vous au dessin ci-dessous.



1. En tenant le corps de la seringue d'une main (en évitant de tenir le piston), dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
2. Pour fixer l'aiguille sur la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir un blocage (voir schéma).
3. Enlever le protège-aiguille, ce qui à l'occasion peut être un peu difficile.
4. Administrer le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

CIP : 34009 274 425 9 9 : 0,5 ml en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (butyle) - boîte de 1.

CIP : 34009 274 426 5 0 : 0,5 ml en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (butyle) avec aiguille sertie - boîte de 1.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Médicament non soumis à prescription médicale.

Non remboursé Séc.Soc. à ce jour.

Non agréé collect.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00

Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45

DATE DE RÉVISION :

Août 2015.

Version FLUTC1_15