

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

D^DINFLUVAC[®] TETRA

Vaccin antigrippal quadrivalent, antigène de surface, inactivé

Suspension pour injection

Chaque seringue préremplie de 0,5 ml renferme de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine de chacune des souches virales recommandées par l'OMS et le CCNI

Injection intramusculaire ou injection sous-cutanée profonde

Agent immunisant actif pour la prévention de la grippe
Code ATC : J07BB02

BGP Pharma ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :
le 01 mars 2019

Numéro de contrôle : 200726

® Marque déposée de BGP Products B.V., utilisée sous licence BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Ne s'applique pas : nouvelle monographie de produit.

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
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Administration	5
4.4 Reconstitution	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 DESCRIPTION	6
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
8.1 Populations particulières.....	8
8.1.1 Femmes enceintes	8
8.1.2 Allaitement.....	8
8.1.3 Enfants.....	9
8.1.4 Personnes âgées.....	9
9 EFFETS INDÉSIRABLES	9
9.1 Aperçu des effets indésirables	9
9.2 Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques	9
9.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés au cours des essais cliniques	12
9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	12
9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	12
9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	12
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13

10.1	Encadré « Interactions médicamenteuses graves »	13
10.2	Aperçu	13
10.3	Interactions médicament-médicament.....	14
10.4	Interactions médicament-aliment	14
10.5	Interactions médicament-plante médicinale.....	14
10.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	14
10.7	Interactions médicament-style de vie.....	14
11	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
11.1	Mode d’action	14
11.2	Pharmacodynamique	15
11.3	Pharmacocinétique	15
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	15
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
15	ESSAIS CLINIQUES.....	17
15.1	Conception de l’essai et aspects démographiques de l’étude.....	17
15.2	Résultats d’étude	18
15.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	20
16	MICROBIOLOGIE.....	20
17	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	20
18	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	20
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT	21

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

INFLUVAC® TETRA (vaccin antigrippal quadrivalent, antigène de surface, inactivé) est indiqué pour la prévention de la grippe causée par des souches spécifiques contenues dans le vaccin chez les adultes de 18 ans et plus.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) offre des renseignements supplémentaires sur l'utilisation du vaccin antigrippal au Canada. Veuillez vous référer à la publication de la *Déclaration sur la vaccination antigrippale* pour la saison actuelle.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 61 ans) : Des études sur des gens âgés en bonne santé ont montré qu'INFLUVAC® TETRA est bien toléré. Pour plus de détails, consulter la section **ESSAIS CLINIQUES**.

2 CONTRE-INDICATIONS

INFLUVAC® TETRA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives de même qu'à n'importe quel ingrédient pouvant être présent à l'état de traces, comme les œufs, les protéines de poulet (comme l'ovalbumine) le formaldéhyde, le bromure de cétyltriméthylammonium, le polysorbate 80 ou la gentamicine ainsi qu'à tout autre ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

La vaccination avec INFLUVAC® TETRA doit être reportée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Sans objet.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Voir ci-après.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'INFLUVAC[®] TETRA chez les adultes de plus de 18 ans est de 0,5 ml.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.3 Administration

INFLUVAC[®] TETRA doit être administré par injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

Ne pas administrer par voie intravasculaire.

INFLUVAC[®] TETRA est un liquide incolore limpide, présenté dans des seringues préremplies à dose unique avec / sans aiguille.

Les produits biologiques parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules étrangères et [ou] de décoloration avant leur administration. Le cas échéant, le produit ne doit pas être administré.

INFLUVAC[®] TETRA doit atteindre la température ambiante avant d'être utilisé.

Pour les seringues sans aiguille, retirer le capuchon et y fixer une aiguille, puis expulser l'air de la seringue en tenant l'aiguille à la verticale vers le haut et en enfonçant lentement le piston.

Il faut agiter la seringue préremplie afin de distribuer uniformément la suspension avant son administration, puis retirer le capuchon de l'aiguille.

Ne pas remettre le capuchon sur les aiguilles et jeter la seringue de la façon appropriée.

Ce produit médicinal ne doit être mélangé à aucun autre produit médicinal.

Pour obtenir des renseignements sur l'administration des vaccins, consulter le Guide canadien d'immunisation et le site Web de Santé Canada.

Le patient doit avoir un dossier d'immunisation personnel permanent. De plus, le médecin et l'infirmière doivent obligatoirement consigner toutes les vaccinations dans le dossier médical permanent de chaque patient. Ainsi, le dossier permanent au cabinet médical doit renfermer le nom du vaccin, la date où il a été administré, la dose, le fabricant et le numéro de lot.

4.4 Reconstitution

INFLUVAC[®] TETRA est présenté sous forme de suspension prête pour l'injection en doses de 0,5 ml.

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Le cas échéant, il est peu probable qu'un surdosage ait des effets néfastes.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 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 ou injection sous-cutanée profonde	Seringue préremplie de 0,5 ml de suspension pour injection (verre, type I) avec / sans aiguille, contenant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, emballage de 1 ou de 10. <i>Il est possible que tous les formats d'emballage ne soient pas commercialisés.</i>	<u>Excipients</u> Chlorure de calcium déshydraté 0,067 mg Phosphate disodique déshydraté 0,67 mg Chlorure de magnésium hexahydraté 0,05 mg Chlorure de potassium 0,1 mg Phosphate monobasique de potassium 0,1 mg Chlorure de sodium 4,0 mg Eau pour injection Jusqu'à 0,5 ml <u>Reliquats du procédé de fabrication</u> Peut renfermer également d'infimes quantités résiduelles de bromure de cétyltriméthylammonium, de protéines de poulet, matière à base d'œufs, de formaldéhyde, de sulfate de gentamicine, d'hydrocortisone, de sulfate de néomycine*, de sulfate de polymyxine B*, de polysorbate 80, de citrate de sodium, de saccharose, de tartrate de tylosine. *Utilisé uniquement si la gentamicine ne peut être utilisée. Non présent si non utilisé.

7 DESCRIPTION

INFLUVAC® TETRA est un vaccin antigrippal sous-unité quadrivalent. Chaque dose de 0,5 ml renferme de la neuraminidase et 15 mcg de l'antigène hémagglutinine pour chacune des souches virales présentes dans le vaccin. La composition d'INFLUVAC® TETRA est adaptée annuellement, conformément aux recommandations (pour l'hémisphère Nord) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

INFLUVAC® TETRA est un liquide incolore limpide. INFLUVAC ne renferme ni thimérosal, ni mercure, ni agent de conservation.

Pour la saison 2018/2019, chaque dose d'INFLUVAC® TETRA renferme de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine des souches virales suivantes :

- souche virale de type A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 (A/California/7/2009, X-181)
- souche virale de type A/Texas/50/2012 (H3N2) (A/Texas/50/2012, X-223A)
- souche virale de type B/Massachusetts/2/2012 (B/Massachusetts/2/2012, BX-51B)
- souche virale de type B/Brisbane/60/2008 (B/Brisbane/60/2008, type sauvage)

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour tous les vaccins injectables, les interventions et la surveillance médicales appropriées doivent toujours être facilement accessibles au cas où se produirait une réaction anaphylactique, bien que cette éventualité soit peu probable, après l'administration du vaccin.

INFLUVAC® TETRA ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

La réponse immunitaire chez les patients qui présentent une immunosuppression endogène ou iatrogène peut se révéler insuffisante.

Il faut avoir à portée de main de la solution de chlorhydrate d'épinéphrine stérile (1:1 000) et d'autres médicaments appropriés pour usage immédiat en cas de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë au vaccin. Les professionnels de la santé doivent connaître à fond les recommandations en matière de traitement d'urgence de l'anaphylaxie dans un contexte extrahospitalier, y compris le dégagement adéquat des voies aériennes.

Avant l'administration de tout vaccin, toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour prévenir les réactions indésirables. Cela inclut une révision des antécédents du patient en ce qui a trait à une hypersensibilité possible au vaccin ou à un vaccin similaire, la détermination des antécédents d'immunisation et la présence de toute contre-indication à l'immunisation, l'état de santé actuel, de même que des connaissances à jour de la littérature publiée au sujet de l'emploi du vaccin en question.

Des réactions liées à l'anxiété, y compris des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress, peuvent survenir à la suite de l'administration de tout vaccin, voire même avant; il s'agit de réactions psychogènes à l'injection par aiguille. Ces réactions peuvent s'accompagner de plusieurs signes neurologiques, comme des troubles de la vision transitoires, une paresthésie et des mouvements tonico-cloniques, durant la période de récupération. Il est important d'avoir des mesures en place afin d'éviter les blessures en cas d'évanouissement.

INFLUVAC® TETRA ne doit pas être administré au niveau des fesses en raison des quantités variables de tissu adipeux à cet endroit, ni par voie intradermique; ces voies d'administration pourraient donner lieu à une réponse atténuée.

Les injections intramusculaires doivent être administrées avec précaution chez les personnes

qui souffrent de troubles de la coagulation ou qui sont sous anticoagulothérapie en raison du risque d'hémorragie.

Le virus de la grippe subit parfois des changements antigéniques importants. C'est pourquoi des vaccins différents sont fabriqués chaque année. INFLUVAC[®] TETRA, tel qu'il est fabriqué actuellement, n'est pas efficace contre toutes les souches possibles du virus de la grippe. La protection se limite aux souches virales à partir desquelles le vaccin est fabriqué ou à des souches étroitement apparentées.

Comme pour tous les vaccins, il se peut que l'immunisation au moyen d'INFLUVAC[®] TETRA ne protège pas à 100 % les sujets prédisposés.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

INFLUVAC[®] TETRA n'exerce aucun effet ou exerce un effet minime sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser de la machinerie.

Hématologie

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Après un vaccin antigrippal, des résultats faussement positifs ont été observés lors des tests sérologiques réalisés à l'aide de la méthode ELISA visant à déceler la présence d'anticorps dirigés contre le VIH-1, l'hépatite C et particulièrement le HTLV-1. La technique appelée Western Blot réfute les résultats. Les réactions faussement positives transitoires peuvent être attribuables à une réaction de l'IgM au vaccin.

Système nerveux

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Sensibilité/résistance

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Réactions cutanées (locales) au point d'injection du vaccin

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Les vaccins antigrippaux inactivés, comme INFLUVAC[®] TETRA, peuvent être administrés aux femmes enceintes à tous les stades de la grossesse. On dispose d'ensembles de données sur l'innocuité plus vastes pour les deuxième et troisième trimestres de la grossesse que pour le premier; toutefois, les données sur l'emploi des vaccins antigrippaux à travers le monde n'indiquent aucun effet défavorable sur le fœtus ou sur la mère qui soit attribuable au vaccin.

8.1.2 Allaitement

INFLUVAC[®] TETRA peut être utilisé par les femmes qui allaitent.

8.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible à Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

8.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 61 ans) : Des études sur des gens âgés en bonne santé ont montré qu'INFLUVAC® TETRA est bien toléré. Pour plus de détails, consulter la section **ESSAIS CLINIQUES**.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur l'innocuité du vaccin INFLUVAC® TETRA sont tirées d'une étude clinique menée auprès d'adultes en santé âgés de 18 ans et plus. Les effets indésirables observés durant l'essai clinique ont été des réactions indésirables locales et systémiques, mais ces réactions sont habituellement disparues après un ou deux jours sans traitement. Les réactions indésirables les plus souvent signalées ont été une douleur au point d'injection du vaccin (16,3 %) [pour les réactions locales] ainsi que de la fatigue (11,2 %) et un mal de tête (10,3 %) [pour les réactions systémiques]. Voir la section **Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques**.

Il n'y a eu aucune exposition au vaccin INFLUVAC® TETRA après la mise en marché. Toutefois, les trois souches du virus de la grippe du vaccin antigrippal trivalent INFLUVAC® sont incluses dans le vaccin INFLUVAC® TETRA. Cela signifie donc que les réactions indésirables signalées lors de la surveillance postcommercialisation du vaccin antigrippal trivalent peuvent aussi se produire lors de l'injection d'INFLUVAC® TETRA, y compris des réactions allergiques qui dans de rares cas pourraient entraîner un choc anaphylactique nécessitant une assistance médicale immédiate. Voir la section **Effets indésirables identifiés après la mise en marché**.

9.2 Effets indésirables identifiés au cours 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 vaccin. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données sur l'innocuité du vaccin INFLUVAC® TETRA sont tirées d'une étude clinique menée auprès d'adultes en santé âgés de 18 ans et plus. Il s'agissait d'une étude à répartition aléatoire, menée en double insu et contrôlée par substance active pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'INFLUVAC® TETRA (VAQ) et sa noninfériorité par rapport à INFLUVAC® (VAT). Le VAQ a été administré à 1 535 sujets, 221 sujets ont reçu une préparation de VAT contenant une souche de la lignée B/Yamagata et 221 sujets, une préparation de VAT contenant une souche de la lignée B/Victoria. Les effets indésirables en lien avec la réactogénicité signalés sur demande ont été recueillis pendant 7 jours (jour de la vaccination et

les 6 jours suivants) et les effets indésirables signalés spontanément ont été recueillis pendant jusqu'à 6 mois (tous les effets indésirables jusqu'au 22^e jour, les effets indésirables graves et les nouvelles maladies chroniques entre le 22^e et le 183^e jour).

Les réactions indésirables les plus souvent signalées sur demande après la vaccination lors de l'étude clinique sur INFLUVAC[®] TETRA ont été une douleur au point d'injection du vaccin (16,3 %) (voir le **Tableau 2**) [pour les réactions locales] ainsi que de la fatigue (11,2 %) et un mal de tête (10,3 %) [pour les réactions systémiques].

L'incidence des réactions locales et systémiques signalées sur demande chez les adultes de 18 ans et plus dans les deux groupes de l'étude, ainsi que les données correspondantes tirées de la base de données sur l'innocuité du vaccin INFLUVAC[®] sont présentées dans le **Tableau 2**. Cette base de données sur l'innocuité a été créée à partir de 16 essais cliniques réalisés pour le vaccin INFLUVAC[®] sans thimérol (introduit en 2004; sa réactogénicité a été évaluée chez 3 217 sujets, dont 1 473 étaient adultes et 1 744 étaient âgés de plus de 60 ans).

Tableau 2. – Incidence des réactions locales et systémiques signalées sur demande au cours de l'étude INFQ3001 et données correspondantes tirées de la base de données du vaccin INFLUVAC[®] dans les groupes d'âge combinés (adultes âgés de 18 à 60 ans et personnes âgées de ≥ 61 ans) dans les 7 jours suivant la vaccination^a (Ensemble de la cohorte vaccinée)

	Étude INFQ3001				Base de données du vaccin INFLUVAC [®] (VTI)	
	INFLUVAC [®] TETRA		INFLUVAC [®] (VTI)		vaccin INFLUVAC [®] (VTI)	
	N = 1 531		N = 441		N = 3 217	
	Tout grade	Grade 3	Tout grade	Grade 3	Tout grade	Grade 3
Local						
Érythème	3,1 %	-	2,5 %	-	3,8 %	0,1 %
Enflure	5,0 %	0,1 %	4,8 %	0,5 %	4,2 %	-
Induration	4,4 %	0,1 %	4,5 %	0,2 %	4,5 %	0,1 %
Douleur au point d'injection du vaccin	16,3 %	0,1 %	12,7 %	-	8,2 %	0,1 %
Ecchymose	2,7 %	-	1,4 %	-	3,0 %	-
Systémique						
Céphalées	10,3 %	0,2 %	8,8 %	0,5 %	9,5 %	0,2 %
Fatigue	11,2 %	0,5 %	12,3 %	0,2 %	11,4 %	0,3 %
Myalgie	7,4 %	0,3 %	6,8 %	0,7 %	5,8 %	0,2 %
Arthralgie	5,2 %	0,3 %	3,4 %	0,2 %	4,7 %	0,1 %
Malaises	6,1 %	0,3 %	7,7 %	0,5 %	5,8 %	0,2 %
Sudation	5,2 %	0,1 %	5,7 %	-	3,9 %	0,1 %
Frissons	3,9 %	0,2 %	3,4 %	-	2,2 %	<0,1 %
Fièvre	0,5 %	0,2 %	0,6 %	0,2 %	0,5 %	0,1 %

N : nombre de sujets dans l'échantillonnage des études sur l'innocuité

a. Réactions locales et systémiques signalées sur demande dans les 7 jours; les résultats présentés reflètent les cotes maximales du 1^{er} au 7^e jour;

b. La base de données sur l'innocuité du vaccin trivalent INFLUVAC[®] est composée de données provenant de sujets ayant participé à 16 essais cliniques, vaccinés avec une préparation sans thimérol comparable aux vaccins INFLUVAC[®] TETRA et INFLUVAC[®] utilisés dans l'étude INFQ3001; on compte 1 473 adultes et 1 744 sujets plus

âgés dans l'échantillonnage regroupé des études sur l'innocuité; les réactions signalées sur demande étaient codées de la même façon dans les études, ainsi que dans l'étude INFQ3001.

c. Douleur de grade 3 : Qui empêche de vaquer à ses occupations quotidiennes.

Rougeur, enflure de grade 3 : >10 cm.

Enflure de grade 3 : > 10 cm ou qui empêche de vaquer à ses occupations quotidiennes.

Courbatures, maux de tête, fatigue, myalgie, arthralgie, malaises, frissons de grade 3 : Qui empêchent de vaquer à ses occupations quotidiennes.

Transpiration de grade 3 : Qui empêche de vaquer à ses occupations quotidiennes.

Fièvre de grade 3 : Définie comme >39 °C.

Ces réactions disparaissent généralement en 1 jour ou 2, sans aucun traitement.

Dans l'étude clinique portant sur INFLUVAC® TETRA, tous les taux de signalement provenant de sujets adultes non âgés étaient inférieurs à 10 %, exceptions faites de la réaction locale de douleur au point de vaccination (24,9 % [VAQ] contre 18,5 % [VAT]), et des réactions systémiques suivantes : maux de tête (12,4 % [VAQ] contre 13,1 % [VAT]) et fatigue / somnolence (11,9 % [VAQ] contre 12,6 % [VAT]). La grande majorité des réactions de douleur au point de vaccination étaient signalées au cours des trois premiers jours, tant dans les groupes VAQ que VAT et étaient généralement identifiées comme étant d'intensité légère (> 90 %). Il n'y a eu qu'un seul cas identifié comme étant sévère (cote de toxicité de grade 3) dans le groupe VAQ. De plus, pour les autres réactions locales ou systémiques, on n'a décelé aucune différence pertinente quant à la durée des signalements ou la gravité des réactions; très peu de réactions de grade 3 (graves) ont été signalées, qu'il s'agisse de réactions systémiques ($\leq 0,3$ % dans le groupe VAQ et $\leq 0,9$ % dans le groupe VAT) ou de réactions locales ($\leq 0,1$ % dans le groupe VAQ et 0 dans le groupe VAT).

Chez les sujets plus âgés, les taux de signalement de réactions locales et systémiques ont été généralement plus élevés dans le groupe VAQ que dans le groupe VAT. Toutefois, dans l'ensemble, tous les taux de signalement de réactions locales étaient faibles dans les deux groupes de vaccination, c.-à-d., tous étaient inférieurs à 5 %, sauf pour la douleur au point de vaccination (7,6 % [VAQ] contre 5,9 % [VAT]). Quant aux réactions systémiques, la fatigue/somnolence a été signalée par 10,6 % et 6,8 %; les maux de tête par 8,1 % et 7,3 %; l'arthralgie/la douleur articulaire par 5,8 % et 2,3 % des sujets dans les groupes VAQ et VAT, respectivement. Très peu de réactions de grade 3 (graves) ont été signalées, qu'il s'agisse de réactions systémiques ($\leq 0,7$ % dans le groupe VAQ et $\leq 0,5$ % dans le groupe VAT) ou de réactions locales ($\leq 0,1$ % dans le groupe VAQ et $\leq 0,9$ % dans le groupe VAT).

Bien qu'une légère augmentation des réactions systémiques chez les sujets plus âgés en raison d'un contenu plus élevé en HA ne puisse être exclue, celle-ci n'est pas confirmée chez les sujets adultes, alors qu'aucun signalement n'a eu lieu. De plus, en termes de gravité et de durée des réactions, on n'a observé aucune différence marquée entre les groupes VAQ et VAT pour ni l'une, ni l'autre des réactions, qu'il s'agisse de sujets adultes ou plus âgés.

Dans l'ensemble, les taux de signalement de réactions locales avaient tendance à être plus élevés chez les sujets adultes que chez les sujets plus âgés, tant dans le groupe VAQ que dans le groupe VAT, ce qui concorde avec les données historiques.

Les réactions étaient généralement signalées au cours des trois premiers jours suivant la vaccination. Seuls quelques sujets ont signalé des réactions systémiques ou locales au-delà de sept jours (3 sujets pour chaque type de réaction [0,2 %] dans le groupe VAQ contre 2 sujets pour chaque type de réaction [0,5 %] dans le groupe VAT).

Réactions signalées spontanément pour INFLUVAC® TETRA : Jusqu'au 22^e jour, 4,8 % des adultes (n=37) et 3,8 % des patients âgés (n=29) ont signalé au moins un effet indésirable attribuable au traitement (EIAT, effet indésirable qui a débuté ou s'est aggravé lors de la première vaccination à l'étude ou peu de temps après). 0,5 % des adultes et 0,8 % des patients plus âgés ont présenté au moins un EIAT qui a été considéré comme pouvant raisonnablement avoir une relation de cause à effet possible avec le vaccin à l'étude, selon le jugement de l'investigateur. Parmi ces réactions, on compte l'asthénie (n=2), la diarrhée et la syncope (tous deux n=1) signalées chez les adultes, et la myalgie, la raideur musculosquelettique, les vertiges, les frissons, la rhinopharyngite et les étourdissements (tous n=1) signalés chez les sujets plus âgés. On n'a signalé aucun décès, et aucun des sujets n'a présenté d'EIAT entraînant l'abandon de l'étude jusqu'à la visite du 22^e jour.

Entre le 22^e jour et le 183^e jour, 1,3 % des adultes (n=10) et 3,9 % des patients plus âgés (n=30) ont signalé au moins un effet indésirable grave attribuable au traitement (EIGAT, y compris de nouvelles maladies chroniques). Aucun des EIGAT n'était raisonnablement considéré par l'investigateur comme pouvant raisonnablement avoir une relation causale possible avec le vaccin à l'étude. De nouvelles maladies chroniques non sérieuses ont été signalées par 1,3 % des adultes (n=10) et par 4,0 % des patients plus âgés (n=31). Aucune des nouvelles maladies chroniques n'était considérée par l'investigateur avoir un lien possible avec le vaccin à l'étude.

9.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés au cours des essais cliniques

Voir la **section 9.2 Effets indésirables du médicament identifiés lors des essais cliniques**.

9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet.

9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Sans objet.

9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Il n'y a eu aucune exposition au vaccin INFLUVAC® TETRA après la mise en marché. Cependant, puisque les trois souches du virus de la grippe du vaccin antigrippal trivalent sont incluses dans INFLUVAC® TETRA, les réactions indésirables suivantes signalées lors de la surveillance postcommercialisation (en plus des réactions qui ont déjà été observées durant les essais cliniques) du vaccin antigrippal trivalent (INFLUVAC®) peuvent également se produire chez les receveurs du vaccin INFLUVAC® TETRA.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire

Troubles du système immunitaire :

Réactions allergiques, dans de rares cas pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, œdème de Quincke (angio-œdème)

Troubles du système nerveux :

Névrалgie, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels que : encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré

Troubles vasculaires :

Vasculite, avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Réactions cutanées généralisées, y compris prurit, urticaire et éruptions cutanées non spécifiques

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été observé chez des adultes ayant reçu un vaccin antigrippal d'origine porcine en 1976 et, selon les preuves, il pourrait y avoir eu un rapport de cause à effet entre ce vaccin et certains cas de SGB au cours de cette saison. Dans le cadre d'une analyse approfondie des études effectuées depuis 1976, le United States Institute of Medicine a conclu que les preuves sont inadéquates pour accepter ou rejeter la théorie du rapport de causalité entre le SGB chez les adultes et les vaccins antigrippaux administrés après le programme de vaccination antigrippale d'origine porcine en 1976.

Au Canada, l'incidence historique du SGB serait d'à peine plus de 20 cas par million de population selon une étude effectuée en Ontario et au Québec. Divers agents infectieux tels que *Campylobacter jejuni*, ont été associés au SGB. On ignore si le virus de la grippe est lui-même associé au SGB. On ignore également s'il y a un rapport de cause à effet entre la vaccination antigrippale et le risque accru de récurrence du SGB chez les personnes ayant déjà des antécédents de SGB. Il semble prudent pour l'instant d'éviter une revaccination antigrippale chez les personnes dont on sait que dans le passé, elles ont présenté un SGB dans les six à huit semaines suivant une vaccination antigrippale. Le taux de SGB associé au vaccin INFLUVAC reste, selon les conclusions, à l'intérieur de l'incidence historique prévisible.

Les médecins, les infirmières et les pharmaciens doivent signaler toute réaction indésirable survenant immédiatement ou peu de temps après la vaccination, quelle qu'elle soit, conformément aux règlements locaux en vigueur et en faire mention au fabricant : Groupe de la pharmacovigilance, BGP Pharma ULC, 85, rue Advance, ON M8Z 2S6 Canada. Téléphone : 1 844 596-9526.

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Sans objet.

10.2 Aperçu

Aucune étude sur les interactions n'a été effectuée. Pour obtenir des informations sur les interactions pertinentes, voir la section **Interactions médicament-médicaments** ci-après.

10.3 Interactions médicament-médicament

On ne possède aucune donnée pouvant adresser l'utilisation concomitante du vaccin INFLUVAC® TETRA avec d'autres vaccins. Lorsqu'INFLUVAC® TETRA est administré en même temps que d'autres vaccins, la vaccination doit être administrée sur différents membres. Il convient de noter que les réactions indésirables peuvent être plus marquées.

La réponse immunologique peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.

10.4 Interactions médicament-aliment

Inconnues.

10.5 Interactions médicament-plante médicinale

Inconnues.

10.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Après un vaccin antigrippal, des résultats faussement positifs ont été observés lors des tests sérologiques réalisés à l'aide de la méthode ELISA visant à déceler la présence d'anticorps dirigés contre le VIH-1, l'hépatite C et particulièrement le HTLV-1. La technique appelée *Western Blot* réfute les résultats. Les réactions faussement positives transitoires peuvent être attribuables à une réaction de l'IgM induite par le vaccin.

10.7 Interactions médicament-style de vie

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Conduite de véhicules et utilisation de machines.**

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

INFLUVAC® TETRA offre une immunisation active contre quatre souches virales : une souche de type A/(H1N1), une souche de type A/(H3N2), une souche de type B/(Victoria) et une souche de type B/(Yamagata). INFLUVAC® TETRA, fabriqué selon le même procédé que le vaccin antigrippal trivalent (INFLUVAC®), stimule la production d'anticorps humoraux contre l'hémagglutinine. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe.

Des taux spécifiques d'anticorps inhibant l'hémagglutination (IH) après la vaccination avec des vaccins antigrippaux n'ont pas été associés à une protection contre la grippe, mais les taux d'anticorps IH ont été utilisés comme mesure de la vaccination.

Le niveau d'anticorps protecteurs (séroprotection) peut généralement être obtenu dans les deux à trois semaines suivant la vaccination. La durée de l'immunité post-vaccinale contre les souches homologues ou étroitement apparentées aux souches vaccinales varie, mais est en général de six à douze mois.

Les virus de la grippe A sont classés en sous-types, selon deux antigènes de surface : hémagglutinine (H) et neuraminidase (N). Trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2, H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1, N2) sont reconnus parmi les virus de la grippe A qui ont causé une maladie répandue chez l'être humain. L'immunité contre ces antigènes, et surtout contre l'hémagglutinine, réduit le risque d'infection et atténue la gravité de la maladie en cas d'infection. L'infection par un virus d'un sous-type confère une protection minimale, voire nulle, contre d'autres sous-types de virus. La variation antigénique dans le temps et à l'intérieur d'un sous-type peut être telle que l'infection ou la vaccination au moyen d'une souche n'induit pas l'immunité contre les souches du même sous-type dont la parenté est plus éloignée. Les virus de la grippe B peuvent être classés selon deux autres lignées : B/Yamagata et B/Victoria. Même si les virus de la grippe B présentent une stabilité antigénique plus importante que ceux de la grippe A, des variations antigéniques se produisent tout de même. Pour ces raisons, des épidémies importantes d'une maladie respiratoire causée par des variantes de la grippe peuvent encore se produire. La sélection des souches à inclure dans le vaccin annuel se fait en fonction des caractéristiques antigéniques des souches existantes et émergentes du virus de la grippe.

11.2 Pharmacodynamique

Voir la section **15.2 Résultats d'études**.

11.3 Pharmacocinétique

En tant que produit vaccinal, les études de pharmacocinétique ne s'appliquent pas.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

INFLUVAC® TETRA doit être conservé entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler. Conserver dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Ne pas utiliser le vaccin après la date d'expiration inscrite sur l'étiquette.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

INFLUVAC® TETRA doit atteindre la température ambiante avant d'être utilisé. Bien agiter avant l'utilisation. Inspecter visuellement avant l'injection (voir la section **Administration**).

Tout reste de médicament ou déchet doit être jeté conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin sous-unité contre le virus de la grippe quadrivalent (antigène de surface, inactivé).

Nom chimique : Stock monovalent renfermant les antigènes de surface hémagglutinine et neuraminidase inactivés des souches du virus de la grippe recommandées par l'OMS/CCNI.

Propriétés physicochimiques : Le stock monovalent est un liquide de limpide à légèrement opalescent. Le pH du stock monovalent est de 6,9 à 7,5.

Caractéristiques du produit

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et du CCNI (pour l'hémisphère Nord) pour la saison 2018-2019. Les substances actives sont les suivantes :

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

- souche virale de type A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 (A/California/7/2009, X-181)
- souche virale de type A/Texas/50/2012 (H3N2) (A/Texas/50/2012, X-223A)
- souche virale de type B/Massachusetts/2/2012 (B/Massachusetts/2/2012, BX-51B)
- souche virale de type B/Brisbane/60/2008 (B/Brisbane/60/2008, type sauvage)

La souche virale est fournie sous forme de souche virale principale par le NIBSC (*National Institute for Biological Standards and Control*, Potters Bar, R.-U.), ou par un autre laboratoire désigné par l'OMS. La souche virale principale est propagée dans des œufs de poule EOPS (exempts d'organismes pathogènes spécifiques) embryonnés afin de générer un virus de souche mère (VSM). Le virus de travail est généré par la propagation du virus de souche mère dans des œufs de poule EOPS embryonnés.

Le virus de travail est dilué dans une suspension principale qui est ensuite inoculée à des œufs embryonnés. Les œufs inoculés sont mis en incubation pendant environ trois jours. Après l'incubation, ils sont refroidis jusqu'à 5 ± 3 °C pendant 4 à 48 heures.

Le liquide allantoïque recueilli à partir des œufs est clarifié à l'aide d'une centrifugeuse pour retirer les cellules et les débris d'œufs. Une fois clarifié, le liquide allantoïque de la cueillette d'une seule souche est ensuite séparé par centrifugation en gradient de zone (0-60 % de saccharose). Les fractions renfermant le virus avec environ 47 pour 35 % m/m de saccharose sont recueillies et inactivées en deux stades, au moyen d'un traitement au formaldéhyde : tout d'abord pendant 18 à 72 heures, puis pendant 4 à 10 jours. Les fractions inactivées sont regroupées, filtrées et diluées avec du PBS (solution tampon de phosphate). Le saccharose et le formaldéhyde sont retirés par ultrafiltration. L'hémagglutinine et la neuraminidase sont solubilisées par l'ajout de polysorbate 80 et de CTAB (bromure de cetyltriméthylammonium). Les résidus non solubilisés de particules virales sont extraits par centrifugation.

Le CTAB et le polysorbate 80 sont retirés du surnageant par adsorption sur une quantité adéquate de résine Amberlite XAD-4. Après adsorption des détergents, la résine Amberlite est

retirée par filtration. Le PBS est ajouté et la suspension finale est stérilisée par filtration, ce qui constitue le stock de vaccin monovalent.

La fabrication du produit pharmaceutique (= lot final) repose sur le mélange de quatre stocks monovalents (un par souche) et sur la dilution de la substance médicamenteuse qui joue le rôle de tampon afin de produire le stock final (= quadrivalent). Le stock final est introduit dans les seringues à dose unique au moyen d'une machine à remplissage Isolator, ce qui donne le produit final.

15 ESSAIS CLINIQUES

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

Immunogénicité

Tableau 3. - Résumé des données démographiques sur les patients pour la prophylaxie contre le virus de la grippe

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n*)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
INFQ3001	Étude randomisée, à double insu et avec contrôle par témoin actif dans laquelle le vaccin antigrippal quadrivalent (VAQ) a été comparé à deux vaccins antigrippaux trivalents (VAT) renfermant la souche B de la lignée Yamagata (Yam) ou de la lignée Victoria (Vic)	0,5 ml injection intramusculaire	1,980	VAQ et VAT : 41 adultes 70 personnes âgées	Adultes avec VAQ : 44 % hommes Personnes âgées avec VAQ : 42 % hommes Adultes avec VAT : 46 % hommes (Vic) 39 % hommes (Yam) Personnes âgées avec VAT : 44 % hommes (Vic) 46 % hommes (Yam)
*Nombre total des sujets randomisés					

En général, les données démographiques des sujets étaient similaires dans tous les groupes de vaccination.

Les sujets présentant un risque de complications associées à la grippe en raison de leur état de santé initial étaient de 13,8 % d'adultes non âgés et 45,2 % de personnes âgées vaccinées avec le VAQ alors que 9,5 % et 40,2 % adultes non âgés et personnes âgées ont été vaccinés avec le VAT.

15.2 Résultats d'étude

L'étude INFQ3001 était une étude à répartition aléatoire, contrôlée par substance active et menée en double insu auprès d'adultes stratifiés 1 :1 par groupes d'âge, soit les adultes (≥ 18 à ≤ 60 ans) et les patients plus âgés (≥ 61 ans), dans le but d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin INFLUVAC[®] TETRA (VAQ) et sa noninfériorité par rapport au vaccin VAT INFLUVAC[®]. En tout, le nombre de sujets assignés aléatoirement aux groupes de vaccins étaient de 1 535 pour le VAQ, de 221 pour le vaccin VAT contenant une souche de la lignée B/Victoria et de 221 pour le vaccin VAT contenant une souche de la lignée B/Yamagata. La réponse aux anticorps IH pour chacun des antigènes des vaccins était évaluée 21 jours après la vaccination.

Principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité

La noninfériorité du VAQ comparativement au VAT en ce qui concerne l'immunogénicité induite contre les souches communes a été vérifiée par une comparaison des moyennes géométriques post-vaccination des titres d'anticorps IH contre ces souches entre le vaccin quadrivalent et les vaccins trivalents (voir le tableau 4).

Pour les quatre souches, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le rapport des moyennes géométriques (RMG; VAT contre VAQ) se trouve sous la marge de noninfériorité prédéfinie de 1,5, ce qui signifie que la noninfériorité du VAQ comparativement au VAT a été démontrée.

Tableau 4. - Noninfériorité du VAQ comparativement au VAT contre les souches communes, en fonction des moyennes géométriques des titres d'anticorps IH 21 jours après la vaccination chez les adultes de 18 ans et plus – Échantillon selon le protocole – Étude INFQ3001

Souche	VAQ		VAT		VAT/VAQ
	N	MGT	N	MGT	RMG ajusté (IC à 95 %)
A (H1N1)	1 511	186,6	433	220,9 ^a	1,18 (1,023, 1,370)
A (H3N2)	1 524	393,1	436	413,5 ^a	1,06 (0,928, 1,213)
B-Victoria	1 521	152,9	215	142,0 ^b	0,88 (0,726, 1,071) ^d
B-Yamagata	1 520	102,1	215	86,1 ^c	0,82 (0,677, 0,998) ^e

Le VAQ contenait les souches virales de l'hémisphère nord suivantes pour 2014/2015 : virus apparenté à A/California/7/2009 (H1N1)pdm09; A/Texas/50/2012 (H3N2); virus apparenté à B/Massachusetts/2/2012 (VAT(Yam)); et virus apparenté à B/Brisbane/60/2008 (VAT(Vic)). Échantillonnage selon le protocole : tous les sujets inclus dans l'échantillonnage d'analyse complète ne présentaient aucune violation majeure au protocole. Le rapport des moyennes géométriques ajustées et l'intervalle de confiance à 95 % ont été calculés selon l'analyse de la variance (ANOVA) des valeurs des titres transformées en log à la visite du 22^e jour et comprenaient le groupe d'âge, le pays, le centre et le groupe de vaccins en tant que facteurs du modèle. N = Nombre de sujets sans données manquantes; IC = intervalle de confiance; MGT = moyenne géométrique des titres; RMG = rapport des moyennes géométriques; IH = inhibition de l'hémagglutinine; Vic = souche B/Victoria; Yam

= souche B/Yamagata.

On peut conclure à la noninfériorité du VAQ par rapport au VAT si pour les quatre souches, la limite supérieure de l'IC à 95 % était inférieure à 1,5.

a Les données portant sur les titres d'inhibition de l'hémagglutinine (IH) des deux vaccins trivalents ont été regroupées pour les deux souches A.

b Données pour B Vic

c Données pour B Yam

d VAT(Vic)/VAQ

e VAT(Yam)/VAQ

Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité

L'objectif secondaire d'évaluation de l'efficacité de l'étude INFQ3001 consistait à démontrer la supériorité du VAQ comparativement au VAT en ce qui concerne l'immunogénicité induite contre les souches B de lignée alternative. Cet objectif a été évalué par la comparaison des moyennes géométriques post-vaccination des titres d'anticorps IH contre les souches B de lignée alternative entre le VAQ et les deux VAT (voir le tableau 5).

La MGT du groupe ayant reçu le VAT a été inférieure à la moitié de celle du groupe ayant reçu le VAQ pour les deux lignées de la souche B : 64,1 contre 153,1 (lignée B-Victoria) et 47,2 contre 101,9 (lignée B-Yamagata). Ces deux différences sont statistiquement significatives ($P < 0,0001$, pour les deux comparaisons). Par conséquent, la production d'anticorps IH induite par les antigènes de la souche B a été supérieure à la production d'anticorps induite par la réactivité croisée des antigènes des lignées alternatives de la souche B. Les résultats de l'échantillon des sujets selon le protocole ont été similaires à ceux de l'échantillon des sujets pour analyse intégrale.

Tableau 5. - Supériorité du VAQ comparativement au VAT contre les souches B de lignée alternative en fonction de la moyenne géométrique post-vaccination des titres d'anticorps IH – Échantillon pour analyse intégrale – Étude INFQ3001

Souche	VAQ		VAT		VAT/VAQ	
	N	MGT	N	MGT	RMG ajusté (IC à 95 %)	Valeur P
B-Victoria	1 526	153,1	218	VAT _(Yam) 64,1	VAT _(Yam) /VAQ 0,41 (0,334, 0,493)	< 0,0001
B-Yamagata	1 525	101,9	220	VAT _(Vic) 47,2	VAT _(Vic) /VAQ 0,45 (0,374, 0,552)	< 0,0001

La supériorité du VAQ par rapport au VAT pour induire l'immunogénicité contre les souches alternatives de la lignée B a été examinée en comparant les titres d'IH des TMG au 22^e jour contre les souches alternatives de la lignée B entre le vaccin quadrivalent et les deux vaccins trivalents, à l'aide de l'ANOVA des valeurs des titres transformées en log, avec les groupes d'âge et le centre comme facteurs du modèle. Les deux comparaisons seront effectuées au seuil de signification bilatéral de 0,05.

Le VAQ contenait les souches virales de l'hémisphère nord suivantes pour 2014/2015 : virus apparenté à A/California/7/2009 (H1N1)pdm09; A/Texas/50/2012 (H3N2); virus apparenté à B/Massachusetts/2/2012 (VAT(Yam)); et virus apparenté à B/Brisbane/60/2008 (VAT(Vic)). Échantillonnage selon le protocole : tous les sujets inclus dans l'échantillonnage d'analyse complète ne présentaient aucune violation majeure au protocole.

N = Nombre de sujets sans données manquantes; IC = intervalle de confiance; MGT = moyenne géométrique des titres; RMG = rapport des moyennes géométriques; IH = inhibition de l'hémagglutinine; Vic = souche B/Victoria; Yam = souche B/Yamagata.

15.3 Études comparatives de biodisponibilité

Sans objet.

16 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

17 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée pour le vaccin antigrippal saisonnier quadrivalent. Cependant, des références pour les caractéristiques toxicologiques sont faites ci-dessous à des résultats d'études obtenus avec des vaccins antigrippaux saisonniers trivalent et monovalent.

La toxicité à des doses répétées a été vérifiée chez des lapins mâles et femelles à l'aide d'un vaccin antigrippal saisonnier monovalent (trivalent) qui renfermait également un vaccin antigrippal avec adjuvant. La conclusion générale de cette étude a été que le vaccin antigrippal saisonnier utilisé pour cette étude n'a démontré aucune toxicité systémique lorsqu'il a été administré en 3 vaccinations subséquentes sur une période de 4 semaines. La toxicité sur la reproduction et le développement a été vérifiée à l'aide d'un vaccin saisonnier trivalent. Aucun résultat inhabituel n'a été obtenu et l'innocuité du vaccin a été confirmée pour cet aspect. Étant donné la similitude du vaccin quadrivalent avec le vaccin trivalent (ou monovalent) utilisé pour ces études, une extrapolation des résultats du vaccin trivalent au vaccin quadrivalent est jugée justifiée.

18 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1) INFLUVAC® vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé, Suspension pour injection
Chaque seringue préremplie de 0,5 ml renferme de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine provenant de chaque souche virale, tel que recommandé par l'OMS et le CCNI. N° de contrôle 12659, monographie de produit, BGP Pharma ULC.
1^{er} mai 2018.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

INFLUVAC® TETRA

Vaccin antigrippal quadrivalent, antigène de surface, inactivé en suspension pour injection dans des seringues préremplies

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir **INFLUVAC® TETRA**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. 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 **INFLUVAC® TETRA**.

Mises en garde et précautions importantes

- **INFLUVAC® TETRA ne doit pas être utilisé chez des sujets qui sont allergiques aux œufs ou à l'un ou l'autre des ingrédients du vaccin antigrippal ou qui ont déjà fait une réaction allergique lors d'une vaccination antigrippale.**

Pourquoi INFLUVAC® TETRA est-il utilisé?

- INFLUVAC® TETRA est un vaccin utilisé pour empêcher les adultes de 18 ans et plus vaccinés de contracter la grippe.

Comment INFLUVAC® TETRA agit-il?

Comme d'autres vaccins antigrippaux, INFLUVAC® TETRA stimule l'organisme à fabriquer des anticorps dirigés contre le virus. Cela signifie que lorsque votre organisme est exposé au virus de la grippe, il est capable de se défendre. Les anticorps s'attaquent au virus en cause. Il est impossible de contracter la grippe à partir du vaccin INFLUVAC® TETRA, étant donné qu'il ne renferme que des portions du virus et non le virus vivant entier. Votre organisme prend de 10 à 21 jours pour fabriquer les anticorps après la vaccination. Par conséquent, si vous êtes exposé au virus de la grippe immédiatement avant ou après votre vaccination, vous risqueriez de développer la maladie. Le vaccin ne vous protégera pas contre le rhume banal, même si certains des symptômes sont semblables à ceux de la grippe. Les virus de la grippe changent continuellement; c'est pourquoi des vaccins différents peuvent être fabriqués chaque année. Pour demeurer protégé contre la grippe, vous devez recevoir un nouveau vaccin tous les ans avant l'hiver.

Il est particulièrement important pour certains groupes de gens d'être vaccinés. Ces groupes sont, notamment, les gens atteints de certaines maladies, les gens âgés, les personnes qui sont plus susceptibles d'être exposées à l'infection ou qui prennent certains médicaments. En cas de doute sur la nécessité de vous faire vacciner, adressez-vous aux professionnels de la santé de votre région.

INFLUVAC® TETRA est conforme aux recommandations émises par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en ce qui concerne la vaccination pour l'hémisphère Nord pour la saison 2018/2019.

Quels sont les ingrédients d'INFLUVAC® TETRA?

Ingrédients médicinaux : L'ingrédient médicinal est composé des antigènes de surface neuraminidase et hémagglutinine provenant des souches virales suivantes, conformément aux

recommandations de l’OMS et du CCNI : un virus de type A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, un virus de type A/Texas/50/2012 (H3N2), un virus de type B/Massachusetts/2/2012, un virus de type B/Brisbane/60/2008.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de calcium déshydraté, phosphate disodique déshydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, phosphate monobasique de potassium, chlorure de sodium, eau pour injection et infimes quantités résiduelles de bromure de cétyltriméthylammonium, protéines de poulet, œufs, formaldéhyde, sulfate de gentamicine (ou sulfate de néomycine, sulfate de polymixine B), hydrocortisone, polysorbate 80, citrate de sodium, saccharose et tartrate de tylosine.

INFLUVAC® TETRA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

INFLUVAC® TETRA est présenté en seringues préremplies de 0,5 ml pour injection renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d’hémagglutinine de chacune des souches virales suivantes :

- souche virale de type A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 (A/California/7/2009, X-181)
- souche virale de type A/Texas/50/2012 (H3N2) (A/Texas/50/2012, X-223A)
- souche virale de type B/Massachusetts/2/2012 (B/Massachusetts/2/2012, BX-51B)
- souche virale de type B/Brisbane/60/2008 (B/Brisbane/60/2008, type sauvage)

Ne prenez pas INFLUVAC® TETRA si :

- Le vaccin INFLUVAC® TETRA est fabriqué dans des œufs. Par conséquent, ce vaccin ne doit pas être administré à quiconque souffre d’allergies et surtout d’allergies sévères (réactions anaphylactiques) aux œufs ou aux produits dérivés des œufs de poule.
- INFLUVAC® TETRA ne doit pas être administré aux personnes qui sont allergiques aux principes actifs ou à l’un ou l’autre des excipients de la préparation et aux résidus d’œuf, aux protéines de poulet, au formaldéhyde, au bromure de cétyltriméthylammonium, au polysorbate 80 ou à la gentamicine. Pour obtenir une liste complète des excipients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- Quiconque a déjà manifesté une réaction allergique lors d’une vaccination antigrippale NE DOIT PAS être vacciné au moyen d’INFLUVAC® TETRA.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre INFLUVAC® TETRA afin de réduire la possibilité d’effets secondaires et pour en assurer la bonne utilisation.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d’utiliser INFLUVAC® TETRA si : vous êtes allergique aux œufs ou aux produits dérivés des œufs; vous êtes allergique à l’un ou l’autre des ingrédients suivants : formaldéhyde, bromure de cétyltriméthylammonium, polysorbate 80 ou gentamicine; vous faites de la fièvre ou vous sentez fiévreux; vous avez eu une réaction grave à un vaccin antigrippal dans le passé; vous avez des allergies connues; vous avez déjà eu des problèmes de santé; vous êtes enceinte; vous prenez actuellement des médicaments (p. ex., immunosuppresseurs, théophylline, anticoagulants tels que warfarine).
- Il peut arriver de s’évanouir, d’avoir l’impression que l’on va s’évanouir ou d’avoir d’autres réactions liées au stress après avoir reçu, ou même avant de recevoir, une injection effectuée à l’aide d’une aiguille. Si vous avez déjà eu ce genre de réaction lors d’une injection dans le passé, dites-le au médecin ou à l’infirmière.

Autres mises en garde à connaître :

Voir ci-dessus.

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.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec INFLUVAC® TETRA :

- Immunosuppresseurs.

Comment prendre INFLUVAC® TETRA :

INFLUVAC® TETRA ne doit être administré que par un professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Une dose provenant d'une seringue préremplie de 0,5 ml, renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine provenant de chaque souche virale, tel que recommandé par l'OMS et le CCNI.

Adultes : Une seule dose de 0,5 ml.

INFLUVAC® TETRA est présenté sous forme de suspension prête pour l'injection intramusculaire ou l'injection sous-cutanée profonde, en doses de 0,5 ml. Laisser le vaccin atteindre la température ambiante avant de l'administrer. Bien agiter avant l'utilisation.

Surdosage :

Le cas échéant, il est peu probable qu'un surdosage ait des effets néfastes.

Si vous croyez avoir pris trop d'INFLUVAC® TETRA, 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.

Dose oubliée :

Sans objet.

Quels sont les effets indésirables qui pourraient être associés à INFLUVAC® TETRA?

En prenant INFLUVAC® TETRA, vous pourriez ressentir des effets indésirables autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Il arrive que des gens manifestent des effets indésirables aux vaccins antigrippaux. Les plus fréquents de ces effets sont : fièvre, malaises, frissons, fatigue, maux de tête, transpiration, courbatures, douleur dans les articulations et chaleur. Les réactions cutanées sont notamment : rougeur, enflure, douleur, ecchymoses (ou « bleus »), durcissement de la peau au point d'injection et démangeaisons.

Ces réactions disparaissent généralement sans traitement en l'espace d'un jour ou deux.

Plus rarement, des cas de névralgie (douleur siégeant sur le trajet des nerfs), de paresthésie (engourdissements et picotements), de convulsions (spasmes) et de thrombocytopénie (trouble

sanguin) transitoire ont été signalés. Dans de rares cas, des réactions allergiques pourraient entraîner un choc anaphylactique.

Très rarement, on a signalé des cas de vasculite (inflammation des vaisseaux sanguins) affectant temporairement les reins, des troubles neurologiques (affectant les nerfs et le cerveau), comme l'encéphalomyélite, des cas de névrite et de syndrome de Guillain-Barré.

Des réactions allergiques (cela peut comprendre, mais sans s'y limiter, les difficultés à respirer et à avaler ou l'enflure au visage ou à la peau) et une augmentation transitoire du volume de ganglions lymphatiques ont été signalées.

Si vous pensez éprouver un effet indésirable non mentionné ici, veuillez en aviser votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Fièvre	X		
Sensation de malaise			
Frissons	X		
Fatigue	X		
Céphalées	X		
Sudation	X		
Douleur musculaire ou articulaire	X		
<u>Réactions cutanées</u>	X		
Rougeur			
Enflure	X		
Douleur	X		
Ecchymoses	X		
(coloration bleue / noire de la peau)	X		
Rougeur de la peau au point d'injection	X		
PEU FRÉQUENT			
Névralgie		X	
Engourdissements et picotements		X	
Convulsions (spasmes)		X	
Thrombocytopénie transitoire (trouble sanguin)		X	
Réactions allergiques		X	
Inflammation des vaisseaux sanguins affectant temporairement les reins		X	
Troubles neurologiques		X	
Syndrome de Guillain-Barré		X	

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

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

À l'intention du grand public : Advenant que vous ayez un effet indésirable suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière/infirmier ou pharmacien/pharmacienne.

Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets indésirables. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et BGP Pharma ULC ne donnent pas de conseils médicaux.

À l'intention des professionnels de la santé : Si un patient souffre d'un effet indésirable suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets indésirables suivant l'immunisation (ESSI) de votre province/territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

Entreposage :

Conserver INFLUVAC® TETRA entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur).

Ne pas congeler. Conserver dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Ce vaccin est efficace contre le virus de la grippe de la saison 2018/2019.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'INFLUVAC® TETRA, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#), sur le site Web du fabricant www.mylan.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 844 596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : le 01 mars 2019.

®Marque déposée de BGP Products B.V., utilisée sous licence BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6