MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

FLULAVAL TETRA

(2021-2022)

Vaccin antigrippal quadrivalent (à virion fragmenté, inactivé)

Suspension pour injection

Code ATC : J07BB02

Fabriqué par :
Corporation ID Biomédical du Québec
Québec (Québec) Canada

Distribué par :
GlaxoSmithKline Inc.
100, chemin Milverton
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1

Date de l'autorisation initiale :
2014, 02, 06

Date de révision :
2022, 04, 08

Numéro de contrôle de la présentation : 257721

©2022 par le groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées par le groupe de sociétés GSK.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes	2021-09
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	2021-09

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 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 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 4

4.4 Administration 4

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8

7.1 Populations particulières 9

7.1.1 Femmes enceintes 9

7.1.2 Femmes qui allaitent 10

8 EFFETS INDÉSIRABLES 11

8.1 Aperçu des effets indésirables 11

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 11

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 15

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 20

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21

9.3 Interactions médicament-comportement 21

9.4 Interactions médicament-médicament 21
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 21
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 21
10.1 Mode d'action 21
10.2 Pharmacodynamie 21
10.3 Pharmacocinétique 21
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 22
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 22
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 23
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 23
14 ÉTUDES CLINIQUES 23
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 23
0,5 mL, IM (naïfs, 2 x 0,5 mL, IM, 28 jours d'intervalle) 24
0,5 mL, IM (naïfs, 2 x 0,5 mL, IM, 28 jours d'intervalle) 24
14.2 Résultats de l'étude 25
14.4 Immunogénicité 26
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 29
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FLULAVAL TETRA, un vaccin antigrippal quadrivalent, est indiqué pour l'immunisation active chez les adultes et les enfants âgés de 6 mois et plus, pour la prévention de la grippe causée par les virus de la grippe de types A et B contenus dans le vaccin.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des recommandations additionnelles sur l'emploi du vaccin antigrippal au Canada. Veuillez consulter la Déclaration sur le vaccin contre la grippe saisonnière publiée pour la saison en cours.

1.1 Enfants

Enfants (6 mois – 17 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FLULAVAL TETRA dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

- FLULAVAL TETRA ne doit pas être administré aux sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou suite à une dose précédente de tout vaccin antigrippal produit dans des œufs. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes
Comme pour tous les vaccins injectables, il convient de toujours avoir un traitement médical approprié à portée de la main et d'assurer une certaine surveillance pour contrer toute réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration du vaccin.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- FLULAVAL TETRA doit être administré en une injection unique de 0,5 mL.
- Les enfants âgés de 6 mois à moins de 9 ans qui n'ont jamais encore reçu de vaccin antigrippal doivent recevoir une deuxième dose de 0,5 mL après un intervalle d'au moins 4 semaines.

4.4 Administration

FLULAVAL TETRA ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la partie antérolatérale de la cuisse (tout dépendant de la masse musculaire).

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicinal ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales. Étant donné que FLULAVAL TETRA est un vaccin à base de virion fragmenté inactivé, il n'y a pas de risque de contamination de la surface de travail pendant la manipulation.

Présentation sous forme de fiole multidoses :

Le vaccin se présente sous forme d'une suspension opalescente translucide ou blanchâtre pouvant présenter une légère sédimentation.

Avant chaque administration, il faut agiter la fiole et l'inspecter visuellement à la recherche de particules étrangères ou d'une variation de son aspect physique. Si l'une ou l'autre de ces anomalies est constatée, le vaccin doit être jeté.

Chaque dose de vaccin de 0,5 mL est prélevée dans une seringue de 1 mL pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé de munir la seringue d'une aiguille de calibre ne dépassant pas 23.

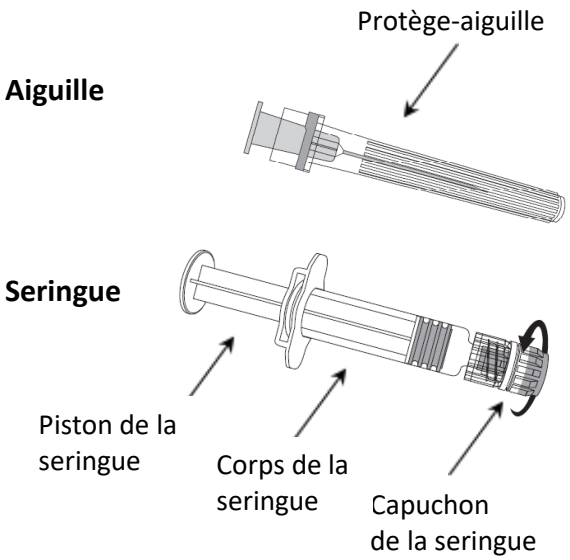
Entre les usages, conserver la fiole multidoses au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

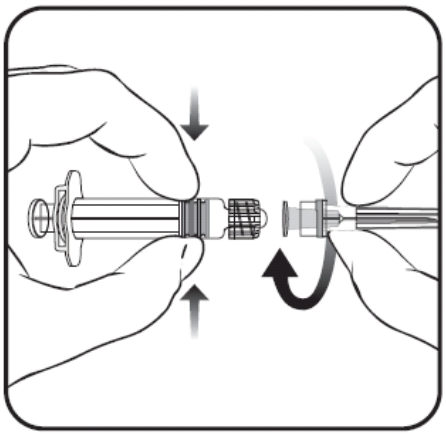
Présentation sous forme de seringue unidose préremplie :

Le vaccin se présente sous forme d'une suspension opalescente translucide ou blanchâtre pouvant présenter une légère sédimentation.

Avant chaque administration, il faut agiter la seringue et l'inspecter visuellement à la recherche de particules étrangères ou d'une variation de son aspect physique. Si l'une ou l'autre de ces anomalies est constatée, le vaccin doit être jeté.

Instructions pour l'administration du vaccin présenté en seringue préremplie avec embout rigide en plastique





1. Tout en tenant le corps de la seringue d'une main (éviter de tenir le piston), dévisser le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.
2. Pour fixer l'aiguille à la seringue, la faire tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle se verrouille en place (voir l'illustration).
3. Retirer le capuchon de l'aiguille, qui peut parfois être légèrement rigide.
4. Administrer le vaccin.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas suffisamment de données portant sur le surdosage.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Suspension pour injection Chaque dose de 0,5 mL contient 15 µg d'hémagglutinine de virus grippal/souche pour chaque souche énumérée ci-dessous. Disponible sous forme de fiole multidoses et de seringue unidose préremplie*	Désoxycholate de sodium, éthanol, formaldéhyde, hydrogénosuccinate d'α-tocophérol, polysorbate 80, protéines d'œuf, solution saline tamponnée au phosphate, sucrose. Agent de conservation, thimérosal, dans le vaccin en fiole multidoses seulement.

* La présentation en seringue préremplie n'est pas disponible pour la saison 2021-2022.

Description

FLULAVAL TETRA est un vaccin antigrippal quadrivalent à virion fragmenté et inactivé, préparé à partir de virus cultivés dans la cavité allantoïque d'œufs embryonnés de poule. Le virus est inactivé par rayonnement ultraviolet suivi de traitement au formaldéhyde, purifié par centrifugation et fragmenté par le désoxycholate de sodium.

La composition du vaccin est établie conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [hémisphère nord] pour la saison 2021-2022. Le vaccin quadrivalent contient deux souches A et deux souches B.

Chaque dose de 0,5 mL de vaccin contient 15 microgrammes d'hémagglutinine de chacune des quatre souches virales suivantes :

15 µg HA – virus de type A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 (A/Victoria/2570/2019 IVR-215)

15 µg HA – virus de type A/Cambodge/e0826360/2020 (H3N2) (A/Tasmanie/503/2020 IVR-221)

15 µg HA – virus de type B/Phuket/3073/2013 (B/Phuket/3073/2013) de la lignée B/Yamagata/16/88

15 µg HA – virus de type B/Washington/02/2019 (B/Washington/02/2019) de la lignée B/Victoria/2/87

Le vaccin contient une solution saline tamponnée au phosphate composée de chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate de disodium heptahydraté, dihydrogénophosphate de potassium et eau pour injection.

Chaque dose de 0,5 mL contient de l'hydrogénosuccinate d'α-tocophérol (267 µg) et du polysorbate 80 (683 µg).

Chaque dose de 0,5 mL peut également contenir des quantités résiduelles de protéines d'œuf (ovalbumine ≤ 0,3 µg), de désoxycholate de sodium, d'éthanol, de formaldéhyde et de sucrose provenant du procédé de fabrication.

La présentation sous forme de fiole multidoses contient du thimérosal, un dérivé du mercure, ajouté comme agent de conservation. Chaque dose de 0,5 mL contient 50 µg de thimérosal (< 25 µg de mercure).

La présentation sous forme de seringue préremplie ne contient pas de thimérosal ni aucun autre agent de conservation.

Aucun antibiotique n'est employé dans la fabrication de ce vaccin.

Présentation sous forme de fiole multidoses :

Fiole de 5 mL (verre de type I) contenant 10 doses de 0,5 mL

Boîte de 1 fiole.

Le bouchon de la fiole ne contient pas de latex.

Présentation sous forme de seringue unidose préremplie :

Seringue unidose préremplie de 0,5 mL en verre de type I avec embout TIP LOK

Boîtes de 1 ou 10 seringues (sans aiguilles).

Le capuchon de l'embout et le bouchon du piston de la seringue ne contiennent pas de latex.

Cette présentation n'est pas disponible actuellement.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

FLULAVAL TETRA ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

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

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réponse psychogène à l'injection. Il est important que des mesures soient mises en place pour éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être déclenchée chez toutes les personnes vaccinées.

FLULAVAL TETRA n'est pas efficace contre toutes les souches possibles du virus de la grippe. La protection se limite aux souches du virus à partir desquelles le vaccin a été préparé, ainsi qu'aux souches qui leur sont étroitement apparentées.

État fébrile ou maladie aiguë

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, la vaccination par FLULAVAL TETRA doit être reportée à plus tard chez les personnes présentant une maladie aiguë accompagnée d'une forte fièvre. En cas d'une infection mineure, comme un rhume, la vaccination ne devrait pas être reportée.

Hématologique

Comme c'est le cas pour d'autres vaccins administrés par voie intramusculaire, FLULAVAL TETRA devrait être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation, étant donné que l'administration intramusculaire peut provoquer un saignement chez ces sujets.

Immunitaire

Le vaccin peut ne pas déclencher une réponse immunitaire adéquate chez les sujets immunodéficients ou recevant un traitement immunosuppressif.

Neurologique

Si le syndrome de Guillain-Barré est apparu dans les 6 semaines suivant une vaccination précédente contre la grippe, la décision d'administrer FLULAVAL TETRA devrait être basée sur une évaluation prudente des risques et des bienfaits potentiels.

L'immunisation devrait être retardée chez les patients souffrant de troubles neurologiques, mais devrait être envisagée lorsque l'état de santé est stabilisé.

Respiratoire

La revaccination des personnes ayant déjà présenté des symptômes oculo-respiratoires est considérée sans danger. Les personnes ayant déjà été affectées devraient être encouragées à se faire vacciner de nouveau. Le risque de récidive des symptômes oculo-respiratoires après une revaccination est mince comparativement à la sérieuse menace représentée par la grippe. Veuillez consulter les plus récentes recommandations du CCNI concernant la revaccination des personnes ayant présenté un syndrome oculo-respiratoire plus grave.

Peau

Une douleur et une rougeur au site d'injection peuvent se produire et durer jusqu'à deux jours. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de la douleur au site d'injection.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de FLULAVAL TETRA n'a pas été évaluée chez la femme enceinte lors d'essais cliniques. Une revue systématique de la littérature sur les vaccins inactivés d'influenza, n'indique pas une augmentation du risque d'effets indésirables sur le déroulement de la grossesse. Les études chez l'animal avec FLULAVAL TETRA n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction et le développement. FLULAVAL TETRA peut être administré chez la femme enceinte suite à une évaluation des risques et bénéfices.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'innocuité de FLULAVAL TETRA n'a pas été évaluée chez les femmes qui allaitent. On ignore si FLULAVAL TETRA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. FLULAVAL TETRA ne doit être administré pendant l'allaitement que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais cliniques, FLULAVAL TETRA a été administré à plus de 1 960 enfants âgés de 6 à 35 mois, à plus de 3 500 enfants âgés de 3 à 17 ans et à plus de 1 200 adultes.

Chez l'adulte, la réaction locale la plus fréquemment mentionnée sur demande (≥ 10 %) était la douleur (60 %), alors que les effets indésirables systémiques les plus souvent mentionnés sur demande étaient la myalgie (26 %), les céphalées (22 %), la fatigue (22 %) et l'arthralgie (15 %).

Chez les enfants âgés de 3 à 17 ans, la réaction locale la plus souvent mentionnée sur demande (≥ 10 %) était la douleur (65 %). Chez les enfants âgés de 3 à 4 ans, les effets indésirables systémiques les plus souvent mentionnés sur demande (≥ 10 %) étaient l'irritabilité (26 %), la somnolence (21 %) et la perte d'appétit (17 %). Chez les enfants âgés de 5 à 17 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquents (≥ 10 %) étaient les courbatures (29 %), la fatigue (22 %), les céphalées (22 %), l'arthralgie (13 %) et les symptômes gastro-intestinaux (10 %).

Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, la réaction locale la plus souvent mentionnée sur demande (≥ 10 %) était la douleur au site d'injection (40 %). Les effets indésirables systémiques les plus souvent mentionnés sur demande étaient l'irritabilité (49 %), suivie par la somnolence (37 %) et la perte d'appétit (29 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

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

Dans les essais cliniques, FLULAVAL TETRA a été administré à plus de 6 660 sujets.

Les effets indésirables rapportés avec FLULAVAL TETRA ont été catégorisés en fonction de la dose et des fréquences suivantes :

Très fréquents	≥ 1/10
Fréquents	≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquents	≥ 1/1 000 et < 1/100
Rares	≥ 1/10 000 et < 1/1 000
Très rares	< 1/10 000

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans toutes les catégories d'âge :

Tableau 2 – Effets indésirables signalés dans toutes les catégories d'âge

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection	Très fréquent
	Rougeur au site d'injection et fièvre	Fréquent
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	Peu fréquent

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés en fonction des catégories d'âge :

Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez les enfants (5 à 17 ans) et les adultes

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, myalgie	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Très fréquent
	Frissons et enflure au site d'injection	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux (y compris nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales)	Fréquent

Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez les adultes

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Enflure au site d'injection	Fréquent
	Hématome au site d'injection Chaleur au site d'injection Hémorragie au site d'injection	Peu Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Étourdissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruptions cutanées	Peu fréquent

Tableau 5 – Effets indésirables signalés chez les enfants

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence
6 à 35 mois		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Très fréquent
Affections psychiatriques	Irritabilité	Très fréquent
Affections du système nerveux	Somnolence	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements, diarrhée	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions cutanées	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Enflure au site d'injection	Peu fréquent
3 à 4 ans		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit[1]	Très fréquent
Affections psychiatriques	Irritabilité[1]	Très fréquent
Affections du système nerveux	Somnolence[1]	Très fréquent
3 à 17 ans		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Maladie de type grippal, prurit au site d'injection	Peu fréquent
	Enflure au site d'injection	Fréquent

[1] Rapportée comme très fréquente, avec une fréquence en pourcentage égale ou inférieure à celle observée chez les sujets âgés de 6 à 35 mois.

Adultes : Étude Q-QIV-007 (non-infériorité et supériorité de l'immunogénicité) :

Dans cette étude à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle actif, on a évalué 1 703 adultes âgés de 18 ans ou plus qui ont reçu FLULAVAL TETRA, avec deux souches A et deux souches B, une de la lignée Victoria et une de la lignée Yamagata (N = 1 272), ou un vaccin antigrippal trivalent (VAT) : FLUVIRAL (vaccin antigrippal), produit pour la saison 2010-2011 avec la souche B de la lignée Victoria (N = 213), ou un VAT avec les deux mêmes souches A que FLUVIRAL, mais avec une souche B de la lignée Yamagata (N = 218). L'âge moyen des sujets était de 50 ans. Les effets indésirables locaux et systémiques mentionnés sur demande ont été recueillis à partir des fiches quotidiennes remplies par les sujets pendant 7 jours (le jour du vaccin et les 6 jours suivants).

Tableau 6 – Fréquence des effets indésirables locaux et systémiques mentionnés sur demande et survenus dans les 7 jours[a] suivant la vaccination chez des adultes[b] (cohorte totale des sujets vaccinés)

	FLULAVAL TETRA[c] N = 1 260 %	FLUVIRAL (B Victoria)[d] N = 208 %	VAT (B Yamagata)[e] N = 216 %
Réactions locales			
Douleur	60	45	41
Enflure (œdème)	3	1	4
Rougeur	2	3	1
Réactions systémiques			
Myalgie	26	25	19
Céphalées	22	20	23
Fatigue	22	22	17
Arthralgie	15	17	15
Symptômes gastro-intestinaux[f]	9	10	7
Frissons	9	8	6
Fièvre ≥ 38,0 °C (100,4 °F)	2	1	1

VAT = vaccin antigrippal trivalent.

La cohorte totale des sujets vaccinés considérée pour l'innocuité inclut tous les sujets vaccinés pour lesquels on dispose de données d'innocuité.

[a] Les 7 jours comprenaient le jour de la vaccination et les 6 jours suivants.

[b] Étude Q-QIV-007 : NCT01196975.

[c] Contenait deux souches A et deux souches B, une de la lignée Victoria et une de la lignée Yamagata

[d] Contenait deux souches A et une souche B de la lignée Victoria.

[e] Contenait les deux mêmes souches A que FLUVIRAL et une souche B de la lignée Yamagata.

[f] Les symptômes gastro-intestinaux comprenaient des nausées, des vomissements, de la diarrhée et (ou) des douleurs abdominales.

Effets indésirables signalés spontanément : Les effets indésirables signalés spontanément et apparus dans les 21 jours suivant la vaccination (entre les jours 0 et 20) ont été enregistrés à partir des déclarations spontanées des sujets ou en réponse à des questions sur l'évolution de leur état de santé. La fréquence des effets indésirables signalés spontanément au cours de la période de 21 jours suivant la vaccination a été de 19 %, 23 % et 23 %, respectivement, chez les sujets ayant reçu FLULAVAL TETRA (N = 1 272), FLUVIRAL (N = 213) ou un VAT avec une souche B de la lignée Yamagata (N = 218). Les effets indésirables signalés spontanément pour FLULAVAL TETRA, considérés comme possiblement liés à la vaccination et observés chez ≥ 0,1 % des sujets comprenant les étourdissements, un hématome au site d'injection, une hémorragie au site d'injection, une sensation de chaleur au site d'injection, une lymphadénopathie, un prurit, des éruptions cutanées et des infections des voies respiratoires supérieures.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Enfants : Étude Q-QIV-003 (non-infériorité et supériorité de l'immunogénicité) :

Dans une étude avec répartition aléatoire, à double insu, avec contrôle actif, on a évalué des sujets âgés de 3 à 17 ans qui ont reçu FLULAVAL TETRA, avec deux souches A et deux souches B, une de la lignée Victoria et l'autre, de la lignée Yamagata (N = 932), ou un vaccin antigrippal trivalent (VAT) : FLUARIX (vaccin antigrippal), produit pour la saison 2010-2011 avec une souche B de la lignée Victoria (N = 929), ou un VAT avec les deux mêmes souches A que FLUARIX, mais avec une souche B de la lignée Yamagata (N = 932). Chez les sujets ayant reçu FLULAVAL TETRA, la proportion de sujets de sexe masculin était de 53 %. L'âge moyen des sujets était de 9 ans. Les enfants âgés de 3 à 8 ans et sans antécédents de vaccination antigrippale ont reçu 2 doses à 28 jours d'intervalle environ. Les enfants âgés de 3 à 8 ans et avec antécédents de vaccination antigrippale ainsi que les enfants de 9 ans ou plus ont reçu une dose. Les effets indésirables locaux et systémiques mentionnés sur demande ont été recueillis à partir des fiches quotidiennes remplies par les sujets pendant 7 jours (Tableau 7).

Tableau 7 – Fréquence des effets indésirables locaux et systémiques mentionnés sur demande dans les 7 jours[a] suivant une première vaccination chez des enfants âgés de 3 à 17 ans[b] (cohorte totale des sujets vaccinés)

	FLULAVAL TETRA[c] %	FLUARIX (B Victoria)[d] %	VAT (B Yamagata)[e] %
Groupe d'âge : 3 à 17 ans			
Réactions locales	**N = 913**	**N = 911**	**N = 915**
Douleur	65	55	56
Enflure (œdème)	6	3	4
Rougeur	5	3	4
Groupe d'âge : 3 à 4 ans			
Réactions systémiques	**N = 185**	**N = 187**	**N = 189**
Irritabilité	26	17	22
Somnolence	21	20	23
Perte d'appétit	17	16	13
Fièvre ≥ 38,0 °C (100,4 °F)	5	6	4
Groupe d'âge : 5 à 17 ans			
Réactions systémiques	**N = 727**	**N = 724**	**N = 725**
Douleurs musculaires	29	25	25
Fatigue	22	24	23
Céphalées	22	22	20
Arthralgie	13	12	11
Symptômes gastro-intestinaux[f]	10	10	9
Frissons	7	7	7
Fièvre ≥ 38,0 °C (100,4 °F)	2	4	3

VAT = vaccin antigrippal trivalent.

La cohorte totale des sujets vaccinés considérée pour l'innocuité inclut tous les sujets vaccinés pour lesquels on dispose de données d'innocuité.

[a] Les 7 jours comprenaient le jour de la vaccination et les 6 jours suivants.

[b] Étude Q-QIV-003 : NCT01198756

[c] Contenait deux souches A et deux souches B, une de la lignée Victoria et une de la lignée Yamagata.

[d] Contenait deux souches A et une souche B de la lignée Victoria.

[e] Contenait les deux mêmes souches A que FLUARIX et une souche B de la lignée Yamagata.

[f] Les symptômes gastro-intestinaux comprenaient des nausées, des vomissements, de la diarrhée et (ou) des douleurs abdominales.

Chez les enfants ayant reçu une deuxième dose de FLULAVAL TETRA, de FLUARIX ou de VAT (B Yamagata), la fréquence des effets indésirables après la deuxième dose était généralement plus faible que celle observée après la première dose.

Effets indésirables signalés spontanément : Les effets indésirables signalés spontanément et apparus dans les 28 jours suivant la vaccination (entre les jours 0 et 27) ont été enregistrés à partir des déclarations spontanées des sujets ou en réponse à des questions sur l'évolution de leur état de santé. La fréquence des effets indésirables signalés spontanément a été de 30 %, 31 % et 30 %, respectivement, chez les sujets ayant reçu FLULAVAL TETRA (N = 932), FLUARIX (N = 929) ou un VAT avec une souche B de la lignée Yamagata (N = 932). Les effets indésirables signalés spontanément pour FLULAVAL TETRA, considérés comme possiblement liés à la vaccination et observés chez ≥ 0,1 % des sujets étaient une maladie de type grippal, un hématome ou un prurit au site d'injection, des éruptions cutanées et des infections des voies respiratoires supérieures.

Enfants âgés de 6 à 35 mois : Étude Q-QIV-022 (immunogénicité et innocuité) :

Étude avec répartition aléatoire, à double insu, avec contrôle actif dans laquelle les sujets ont reçu une ou deux doses de 0,5 mL de FLULAVAL TETRA (N = 1 207) ou un vaccin antigrippal quadrivalent comparable (FLUZONE QUADRIVALENT, N = 1 217). Les enfants sans antécédents de vaccination antigrippale ont reçu 2 doses à environ 28 jours d'intervalle (43,0 % et 43,5 % pour FLULAVAL TETRA et FLUZONE QUADRIVALENT, respectivement). Les enfants avec antécédents de vaccination antigrippale ont reçu une dose du vaccin (57,0 % et 56,5 %, respectivement). Les effets indésirables locaux et systémiques mentionnés sur demande ont été recueillis à partir des fiches quotidiennes remplies par les sujets pendant 7 jours (Tableau 8).

Tableau 8 – Fréquence des effets indésirables locaux et systémiques mentionnés sur demande dans les 7 jours[a] suivant une première vaccination chez des enfants âgés de 6 à 35 mois[b] (cohorte totale des sujets vaccinés)

Enfants âgés de 6 à 35 mois	FLULAVAL TETRA[c] %	FLUZONE QUADRIVALENT[c] %
Réactions locales	**N = 1 151**	**N = 1 146**
Douleur	40,3	37,4
Rougeur	1,3	1,3
Enflure (œdème)	1,0	0,4
Réactions systémiques	**N = 1 155**	**N = 1 148**
Irritabilité	49,4	45,9
Somnolence	36,7	36,9
Perte d'appétit	28,9	28,6
Fièvre ≥ 38,0 °C (100,4 °F)	5,6	5,8

[a] Les 7 jours comprenaient le jour de la vaccination et les 6 jours suivants.
[b] Étude Q-QIV-022 : NCT02242643
[c] Contenait deux souches A et deux souches B, une de la lignée Victoria et une de la lignée Yamagata

Chez les enfants ayant reçu une deuxième dose de FLULAVAL TETRA ou de FLUZONE QUADRIVALENT, la fréquence des effets indésirables signalés après la deuxième dose était généralement plus faible que celle observée après la première dose.

Effets indésirables signalés spontanément : Les effets indésirables signalés spontanément et apparus dans les 28 jours suivant la vaccination (entre les jours 0 et 27) ont été enregistrés à partir des déclarations spontanées des sujets ou en réponse à des questions sur l'évolution de leur état de santé. La fréquence des effets indésirables signalés spontanément a été de 45,5 % et 44,1 %, respectivement, chez les sujets ayant reçu FLULAVAL TETRA (N = 1 207) ou FLUZONE QUADRIVALENT (N = 1 217). Les effets indésirables signalés spontanément pour FLULAVAL TETRA, considérés comme possiblement liés à la vaccination et observés chez ≥ 0,1 % des sujets comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures, une toux, de la diarrhée, une rhinopharyngite et une otite moyenne.

Enfants âgés de 3 à 8 ans : Étude Q-QIV-006 (efficacité) :

Les renseignements relatifs à l'innocuité proviennent d'une étude effectuée à l'insu de l'observateur, avec un témoin autre qu'un vaccin antigrippal et visant à évaluer l'efficacité de FLULAVAL TETRA. L'étude portait sur des sujets âgés de 3 à 8 ans qui ont reçu FLULAVAL TETRA (N = 2 584) ou HAVRIX, un vaccin antihépatite A (N = 2 584). Les enfants sans antécédents de vaccination antigrippale ont reçu 2 doses de FLULAVAL TETRA ou de HAVRIX à environ 28 jours d'intervalle. Les enfants avec antécédents de vaccination antigrippale ont reçu une dose de FLULAVAL TETRA ou de HAVRIX. Dans l'ensemble de la population à l'étude, 52 % des sujets étaient de sexe masculin. L'âge moyen des sujets était de 5 ans. Les effets indésirables locaux et systémiques mentionnés sur demande ont été recueillis à partir des fiches quotidiennes remplies par les sujets pendant 7 jours (le jour de la vaccination et les 6 jours suivants) [Tableau 9].

Tableau 9 – Fréquence des effets indésirables locaux et systémiques mentionnés sur demande dans les 7 jours[a] suivant une première vaccination chez des enfants âgés de 3 à 8 ans[b] (cohorte totale des sujets vaccinés)

	FLULAVAL TETRA %	HAVRIX %
Groupe d'âge : 3 à 8 ans		
Réactions locales	**N = 2 546**	**N = 2 551**
Douleur	39	28
Enflure (œdème)	1	0,3
Rougeur	0,4	0,2
Groupe d'âge : 3 à 4 ans		
Réactions systémiques	**N = 898**	**N = 895**
Perte d'appétit	9	8
Irritabilité	8	8
Somnolence	8	7
Fièvre ≥ 38,0 °C (100,4 °F)	4	4
Groupe d'âge : 5 à 8 ans		
Réactions systémiques	**N = 1 648**	**N = 1 654**
Douleurs musculaires	12	10
Céphalées	11	11
Fatigue	8	7
Arthralgie	6	5
Symptômes gastro-intestinaux[c]	6	6
Frissons	3	3
Fièvre ≥ 38,0 °C (100,4 °F)	3	3

La cohorte totale des sujets vaccinés considérée pour l'innocuité inclut tous les sujets vaccinés pour lesquels on dispose de données d'innocuité.

[a] Les 7 jours comprenaient le jour de la vaccination et les 6 jours suivants.

[b] Étude Q-QIV-006 : NCT01218308.

[c] Les symptômes gastro-intestinaux comprenaient des nausées, des vomissements, de la diarrhée et (ou) des douleurs abdominales.

Chez les enfants ayant reçu une deuxième dose de FLULAVAL TETRA ou de HAVRIX, la fréquence des effets indésirables observés après la deuxième dose était généralement plus faible que celle observée après la première dose.

Effets indésirables signalés spontanément : Les effets indésirables signalés spontanément et survenus dans les 28 jours (entre les jours 0 et 27) suivant la vaccination ont été recueillis d'après les déclarations spontanées des sujets ou en réponse à des questions sur l'évolution de leur état de santé. La fréquence des effets indésirables signalés spontanément était similaire dans tous les groupes (33 % pour FLULAVAL TETRA et HAVRIX). Les effets indésirables signalés spontanément pour FLULAVAL TETRA

qui ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination et observés chez ≥ 0,1 % des sujets étaient le prurit au site d'injection.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants sont survenus au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'approbation de FLULAVAL TETRA ou de FLULAVAL (vaccin antigrippal trivalent). Étant donné que ces effets sont signalés de manière spontanée et qu'on ne connaît pas précisément la taille de la population concernée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence exacte ou d'établir un lien de causalité avec l'utilisation du vaccin.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Lymphadénopathie.

Affections oculaires
Douleur oculaire, photophobie.

Affections gastro-intestinales
Dysphagie, vomissements.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Douleur thoracique, inflammation au site d'injection, asthénie, éruption cutanée au site d'injection, symptômes pseudo-grippaux, démarche anormale, ecchymoses au site d'injection, abcès stérile au site d'injection.

Affections du système immunitaire
Réactions allergiques comprenant l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke.

Infections et infestations
Rhinite, laryngite, cellulite.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif
Faiblesse musculaire, arthrite.

Affections du système nerveux
Étourdissements, paresthésie, hypoesthésie, hypokinésie, tremblements, somnolence, syncope, syndrome de Guillain-Barré, convulsions, paralysie des nerfs faciaux/crâniens, encéphalopathie, paralysie des membres.

Affections psychiatriques
Insomnie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Dyspnée, dysphonie, bronchospasme, serrement dans la gorge.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Urticaire, éruption cutanée localisée ou sur tout le corps, prurit, transpiration.

Affections vasculaires
Bouffées vasomotrices, pâleur.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Le vaccin ne devrait pas avoir d'effets sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Si FLULAVAL TETRA doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les deux vaccins doivent toujours être administrés à des sites d'injection différents.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Après une vaccination antigrippale, le test sérologique ELISA peut donner des résultats faussement positifs pour les anticorps au VIH-1, au virus de l'hépatite C et, plus particulièrement, au HTLV-1. Ces résultats faussement positifs transitoires pourraient être attribuables à la présence d'immunoglobulines M, en raison d'une réaction croisée induite par le vaccin. Pour cette raison, la confirmation d'un diagnostic d'infection par le VIH-1, le virus de l'hépatite C ou le HTLV-1 nécessite l'obtention d'un résultat positif à un test de confirmation spécifique du virus (p. ex., Western Blot ou immunotransfert).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

FLULAVAL TETRA provoque une immunisation active contre les quatre souches grippales (deux sous-types A et deux types B) contenues dans le vaccin.

FLULAVAL TETRA induit la formation d'anticorps humoraux dirigés contre les hémagglutinines virales. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe.

Aucune corrélation n'a été établie entre le titre d'anticorps mesuré par le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) après l'administration de vaccins antigrippaux inactivés et le niveau de protection contre l'infection grippale, mais les titres d'anticorps mesurés avec le test IH sont employés pour mesurer l'activité vaccinale. Dans certaines études de provocation menées chez l'humain, selon le test IH, les titres d'anticorps ≥ 1:40 ont été associés avec une protection antigrippale chez jusqu'à 50 % des sujets.

On recommande une revaccination annuelle avec le vaccin recommandé pour l'année en cours parce que l'immunité diminue pendant l'année de la vaccination et parce que les souches circulantes du virus grippal peuvent changer d'une année à l'autre.

10.2 Pharmacodynamie

Pour des renseignements sur la pharmacodynamie, veuillez consulter 14.2 Résultats de l'étude.

10.3 Pharmacocinétique

En tant que vaccin, FLULAVAL TETRA n'a pas fait l'objet d'études de pharmacocinétique.

Durée de l'effet

Une revaccination annuelle est recommandée parce que l'immunité diminue pendant l'année de la vaccination et parce que les souches circulantes du virus grippal changent d'une année à l'autre.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Le vaccin reste stable pendant 12 mois.

La fiole multidoses doit être éliminée 28 jours après son ouverture.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

FLULAVAL TETRA contient quatre souches du virus de la grippe fragmenté et inactivé qui ont été préparées à partir du virus cultivé dans la cavité allantoïque d'œufs de poule embryonnés. Chacune des souches de virus est produite et purifiée séparément. Le virus est inactivé par rayonnement ultraviolet suivi de traitement au formaldéhyde, purifié par centrifugation et fragmenté par le désoxycholate de sodium.

Caractéristiques du produit :

FLULAVAL TETRA est une suspension stérile opalescente, translucide ou blanchâtre, dans une solution saline tamponnée au phosphate pouvant présenter une légère sédimentation. Le vaccin a été formulé pour contenir 60 microgrammes (µg) d'hémagglutinine (HA) par dose de 0,5 mL dans le rapport recommandé de 15 µg HA de chacune des 4 souches de virus de la grippe. Aucun antibiotique n'a été utilisé dans la fabrication de ce vaccin.

14 ÉTUDES CLINIQUES

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

L'efficacité de FLULAVAL TETRA a été établie chez les enfants âgés de 3 à 8 ans. L'immunogénicité et l'innocuité du vaccin antigrippal quadrivalent FLULAVAL TETRA ont été établies dans le cadre d'essais cliniques menés auprès d'adultes âgés de 18 ans ou plus et d'enfants âgés de 6 mois à 17 ans.

La réponse immunitaire humorale a été évaluée selon le titre sérique d'anticorps inhibant l'hémagglutinine (IH) contre chacune des souches virales contenues dans le vaccin Q-QIV. Dans les études menées chez des sujets adultes, la réponse immunitaire a été évaluée 21 jours après la vaccination. Dans les études menées chez les enfants, la réponse immunitaire a été évaluée 28 jours après la dernière vaccination.

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication particulière

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets[1] (n)	Âge moyen[2] (Tranche)	Sexe[1]
Q-QIV-003	répartition aléatoire, double insu, non-infériorité de l'immunogénicité et innocuité	0,5 mL, IM (naïfs : 2 x 0,5 mL, IM, 28 jours d'intervalle)	n = 878	8,9 ans (3-17 ans)	F = 406 M = 472
Q-QIV-006	répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur, efficacité et innocuité	0,5 mL, IM (naïfs : 2 x 0,5 mL, IM, 28 jours d'intervalle)	n = 2 376	5,4 ans (3-8 ans)	F = 1 158 M = 1 218
Q-QIV-007	répartition aléatoire, double insu, non-infériorité de l'immunogénicité et innocuité	0,5 mL, IM	n = 1 246 ≥ 18 ans	50,0 ans (18-97 ans)	F = 766 M = 480
Q-QIV-013	répartition aléatoire, double insu, immunogénicité et innocuité	0,5 mL, IM (naïfs, 2 x 0,5 mL, IM, 28 jours d'intervalle)	n = 284	18,2 mois (6-35 mois)	F = 149 M = 135
Q-QIV-021	répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur, immunogénicité et innocuité	0,5 mL, IM (naïfs, 2 x 0,5 mL, IM, 28 jours d'intervalle)	n = 143	19,6 mois (6-35 mois)	F = 67 M = 76
Q-QIV-022	répartition aléatoire, double insu, non-infériorité de l'immunogénicité et innocuité	0,5 mL, IM (naïfs, 2 x 0,5 mL, IM, 28 jours d'intervalle)	n = 1 013	19,4 mois (6-35 mois)	F = 462 M = 551

[1] Cohorte conforme au protocole recevant FLULAVAL TETRA
[2] Cohorte totale des sujets vaccinés ayant reçu FLULAVAL TETRA

14.2 Résultats de l'étude

Efficacité de FLULAVAL TETRA

L'étude clinique Q-QIV-006, menée auprès d'environ 2 500 enfants âgés de 3 à 8 ans, a permis d'évaluer l'efficacité de FLULAVAL TETRA dans la prévention de la grippe de type A et (ou) B confirmée en laboratoire, se présentant sous la forme d'une maladie de type grippal, comparativement à un témoin autre qu'un vaccin antigrippal. La maladie de type grippal (MTG) a été définie par une température buccale ou axillaire ≥ 37,8 °C avec présence, le même jour, d'au moins un des symptômes suivants : toux, mal de gorge, rhinorrhée ou congestion nasale. Les résultats des études sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 – Taux d'attaque et efficacité vaccinale contre la maladie associée à des signes évocateurs de la grippe de type A et (ou) de type B chez des enfants âgés de 3 à 8 ans (selon la cohorte définie par le protocole pour l'efficacité)

	N	n	Taux d'attaque (n/N)[1] %	Efficacité du vaccin % (CI[2])
Tout cas de grippe confirmé par RT-PCR[3]				
FLULAVAL TETRA	2 379	58	2,4	55,4 (IC de 95 % : 39,1; 67,3)
Témoin	2 398	128	5,3	-
Cas de grippe modérée ou grave[4]				
FLULAVAL TETRA	2 379	14	0,6	73,1 (IC de 97,5 % : 47,1; 86,3)
Témoin	2 398	52	2,2	-

[1] n/N : nombre de cas/nombre total de sujets
[2] IC : intervalle de confiance
[3] Réaction en chaîne de la polymérase avec transcriptase inverse
[4] La grippe modérée ou grave est définie par une MTG confirmée par RT-PCR avec fièvre > 39 degrés Celsius (39 °C) et (ou) la présence confirmée par le médecin des symptômes suivants : essoufflement, congestion pulmonaire, pneumonie, bronchiolite, bronchite, respiration sifflante, croup ou otite moyenne aiguë et (ou) complication grippale extrapulmonaire grave confirmée par le médecin, y compris myosite, encéphalite, crises convulsives et (ou) myocardite.

14.4 Immunogénicité

Immunogénicité de FLULAVAL TETRA comparativement à FLUVIRAL, FLUARIX, FLUZONE et FLUZONE QUADRIVALENT

L'étude clinique Q-QIV-007 a permis d'évaluer la non-infériorité de FLULAVAL TETRA comparativement à FLUVIRAL pour la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) mesurée selon la technique IH au jour 21 et le taux de séroconversion IH (titre réciproque multiplié par 4 ou augmenté d'un niveau indétectable [< 10] jusqu'à ≥ 40) chez des adultes âgés de 18 ans ou plus.

L'étude clinique Q-QIV-003 a permis d'évaluer la non-infériorité de FLULAVAL TETRA comparativement à FLUARIX pour la MGT mesurée selon la technique IH au jour 28 et le taux de séroconversion IH au jour 28 (titre réciproque multiplié par 4 ou augmenté d'un niveau indétectable [< 10] jusqu'à ≥ 40) chez des enfants âgés de 3 à 17 ans. Dans un volet indépendant et ouvert de cette étude, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin ont été évaluées chez des enfants âgés de 6 à 35 mois.

Dans les deux études, la réponse immunitaire déclenchée par FLULAVAL TETRA contre les trois souches communes était non inférieure à celle déclenchée par FLUVIRAL ou FLUARIX, ce qui montre que l'ajout de la deuxième souche B n'a pas entraîné d'interférence immunitaire avec les autres souches contenues dans le vaccin. FLULAVAL TETRA a induit une réponse immunitaire supérieure contre la souche additionnelle B contenue dans FLULAVAL TETRA comparativement à FLUVIRAL ou à FLUARIX.

L'étude clinique Q-QIV-022 a permis d'évaluer la non-infériorité de FLULAVAL TETRA comparativement à FLUZONE QUADRIVALENT pour la MGT mesurée selon la technique IH et le taux de séroconversion IH (titre réciproque multiplié par 4 ou augmenté d'un niveau indétectable [< 10] jusqu'à ≥ 40) 28 jours après la dernière dose chez des enfants âgés de 6 à 35 mois. La réponse immunitaire déclenchée par FLULAVAL TETRA contre les quatre souches était non inférieure à celle de FLUZONE QUADRIVALENT d'après la MGT et les taux de séroconversion. En outre, dans deux autres études (Q-QIV-013 et Q-QIV-021) chez des enfants âgés de 6 à 35 mois, FLULAVAL TETRA a déclenché une réponse immunitaire supérieure contre la souche additionnelle B contenue dans FLULAVAL TETRA comparativement à FLUARIX ou à FLUZONE.

Adultes âgés de 18 ans ou plus

Dans l'étude clinique Q-QIV-007, environ 1 200 adultes âgés de 18 ans ou plus ont reçu une seule dose de FLULAVAL TETRA, et environ 200 sujets ont reçu une seule dose de FLUVIRAL.

Tableau 12 – Moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) et taux de séroconversion post-vaccination de l'étude Q-QIV-007 chez des adultes âgés de 18 ans et plus (selon la cohorte définie par le protocole pour l'immunogénicité)

Adultes âgés de 18 ans ou plus	FLULAVAL TETRA N = 1 246	FLUVIRAL[1] N = 204
MGT[4] (intervalle de confiance de 95 %)		
A/H1N1	204,6 (190,4; 219,9)	176,0 (149,1; 207,7)
A/H3N2	125,4 (117,4; 133,9)	147,5 (124,1; 175,2)
B (Victoria)[2]	177,7 (167,8; 188,1)	135,9 (118,1; 156,5)
B (Yamagata)[3]	399,7 (378,1; 422,6)	176,9 (153,8; 203,5)
Taux de séroconversion (intervalle de confiance de 95 %)		
A/H1N1	74,5 % (71,9; 76,9)	66,7 % (59,7; 73,1)
A/H3N2	66,5 % (63,8; 69,2)	73,0 % (66,4; 79,0)
B (Victoria)[2]	55,2 % (52,4; 58,0)	48,8 % (41,7; 55,9)
B (Yamagata)[3]	54,8 % (52,0; 57,6)	33,3 % (26,9; 40,3)

[1] Contenant A/H1N1, A/H3N2 et B (lignée Victoria)
[2] Souche recommandée par l'OMS pour la saison 2010-2011
[3] Souche B additionnelle contenue dans FLULAVAL TETRA conformément aux recommandations pour la saison 2008-2009
[4] La MGT est exprimée en valeur absolue

Les taux de séroprotection post-vaccinale (titre réciproque au jour 21 de ≥ 40) pour FLULAVAL TETRA chez les adultes âgés de 18 ans ou plus étaient de 93,7 % contre A/H1N1, 90,8 % contre A/H3N2, 96,4 % contre B (Victoria) et 99,8 % contre B (Yamagata).

Enfants âgés de 3 à 17 ans

Dans l'étude clinique Q-QIV-003, environ 1 700 enfants âgés de 3 à 17 ans ont été répartis de façon aléatoire dans des groupes recevant une ou deux doses (selon qu'ils avaient déjà reçu un vaccin ou non) de FLULAVAL TETRA ou de FLUARIX.

Tableau 13 – Moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) et taux de séroconversion post-vaccination de l'étude Q-QIV-003 chez des enfants âgés de 3 à 17 ans (selon la cohorte définie par le protocole pour l'immunogénicité)

Enfants âgés de 3 à 17 ans	FLULAVAL TETRA N = 878	FLUVIRAL[1] N = 871
MGT[4] (intervalle de confiance de 95 %)		
A/H1N1	362,7 (335,3; 392,3)	429,1 (396,5; 464,3)
A/H3N2	143,7 (134,2; 153,9)	139,6 (130,5; 149,3)
B (Victoria)[2]	250,5 (230,8; 272,0)	245,4 (226,9; 265,4)
B (Yamagata)[3]	512,5 (477,6; 549,9)	197,0 (180,7; 214,8)
Taux de séroconversion (intervalle de confiance de 95 %)		
A/H1N1	84,4 % (81,8; 86,7)	86,8 % (84,3; 89,0)
A/H3N2	70,1 % (66,9; 73,1)	67,8 % (64,6; 70,9)
B (Victoria)[2]	74,5 % (71,5; 77,4)	71,5 % (68,4; 74,5)
B (Yamagata)[3]	75,2 % (72,2; 78,1)	41,3 % (38,0; 44,6)

[1] Contenant A/H1N1, A/H3N2 et B (lignée Victoria)
[2] Souche recommandée par l'OMS pour la saison 2010-2011
[3] Souche B additionnelle contenue dans FLULAVAL TETRA conformément aux recommandations pour la saison 2008-2009
[4] La MGT est exprimée en valeur absolue

Les taux de séroprotection post-vaccinale pour FLULAVAL TETRA chez les enfants âgés de 3 à 17 ans étaient de 96,8 % contre A/H1N1, 92,9 % contre A/H3N2, 95,4 % contre B (Victoria) et 99,0 % contre B (Yamagata).

Immunogénicité de FLULAVAL TETRA comparativement à FLUZONE QUADRIVALENT

Enfants âgés de 6 à 35 mois

Dans l'étude clinique Q-QIV-022, les enfants âgés de 6 à 35 mois qui ont reçu une (57,0 % des sujets) ou deux (43,0 % des sujets) doses de FLULAVAL TETRA ou de FLUZONE QUADRIVALENT ont été évalués.

Tableau 14 – Moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) et taux de séroconversion post-vaccination de l'étude Q-QIV-022 chez des enfants âgés de 6 à 35 mois (selon la cohorte définie par le protocole pour l'immunogénicité)

Enfants âgés de 6 à 35 mois	FLULAVAL TETRA N = 1 013	FLUZONE QUADRIVALENT N = 1 028
MGT[1] (intervalle de confiance à 95 %)		
A/H1N1	98,8 (90,3; 108,2)	84,4 (76,9; 92,6)
A/H3N2	97,7 (90,3; 105,7)	84,3 (77,6; 91,6)
B (Victoria)	55,1 (50,8; 59,8)	33,4 (30,6; 36,4)
B (Yamagata)	257,5 (240,9; 275,3)	164,2 (151,8; 177,6)
Taux de séroconversion (intervalle de confiance de 95 %)		
A/H1N1	73,7 % (70,8; 76,4)	67,3 % (64,3; 70,3)
A/H3N2	76,1 % (73,3; 78,8)	69,4 % (66,4; 72,3)
B (Victoria)	64,9 % (61,8; 67,9)	48,5 % (45,3; 51,6)
B (Yamagata)	85,5 % (83,2; 87,7)	73,8 % (70,9; 76,5)

[1] La MGT est exprimée en valeur absolue

Les taux de séroprotection post-vaccinale pour FLULAVAL TETRA chez les enfants âgés de 6 à 35 mois étaient de 80,4 % contre A/H1N1, 82,2 % contre A/H3N2, 66,0 % contre B (Victoria) et 97,0 % contre B (Yamagata).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'humain d'après les études conventionnelles sur la toxicité aiguë, la tolérance locale, la toxicité de doses répétées et la toxicité sur la reproduction et le développement.

Cancérogénicité : FLULAVAL TETRA n'a pas fait l'objet d'évaluations permettant de déterminer son potentiel cancérogène ou mutagène.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

FLULAVAL TETRA (2021-2022)

Vaccin antigrippal quadrivalent Virion fragmenté, inactivé

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

Mises en garde et précautions importantes

- Comme pour tous les vaccins injectables, il convient de toujours avoir un traitement médical approprié à portée de la main et d'assurer une certaine surveillance pour contrer toute réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration du vaccin.

Pourquoi utilise-t-on FLULAVAL TETRA?

- FLULAVAL TETRA est un vaccin quadrivalent destiné aux adultes et aux enfants de plus de 6 mois pour prévenir la grippe causée par les virus de la grippe de type A et de type B contenus dans ce vaccin.
- La grippe est une maladie infectieuse des voies respiratoires supérieures et des poumons qui est causée par le virus d'influenza. Les symptômes les plus courants de la grippe sont : température élevée (fièvre), mal de gorge, toux, courbatures, maux de tête, faiblesse et fatigue.

Comment FLULAVAL TETRA agit-il?

FLULAVAL TETRA incite le système immunitaire à produire des anticorps qui protègent contre l'infection avec certains types de virus de la grippe. Ce vaccin n'est efficace que contre l'infection causée par certains virus de la grippe de type A et de type B ainsi que les virus qui leur sont étroitement apparentés. Aucun des ingrédients contenus dans ce vaccin ne peut causer la grippe. Comme c'est le cas pour tous les vaccins, FLULAVAL TETRA pourrait ne pas offrir de protection complète à toutes les personnes vaccinées.

Quels sont les ingrédients de FLULAVAL TETRA?

Ingrédients médicinaux :

La composition du vaccin est établie conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [hémisphère nord] pour la saison 2021-2022.

Chaque dose de 0,5 mL de vaccin contient 15 microgrammes d'hémagglutinine, un type de protéine qui a été purifiée à partir de virus de la grippe tués et fragmentés. Les quatre souches de virus sont :

- 15 µg HA – virus de type A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09
- 15 µg HA – virus de type A/Cambodge/e0826360/2020 (H3N2)
- 15 µg HA – virus de type B/Phuket/3073/2013
- 15 µg HA – virus de type B/Washington/02/2019

Ingrédients non médicinaux :

Hydrogénosuccinate d'α-tocophérol, polysorbate 80 et solution saline tamponnée au phosphate. Contient également des traces de désoxycholate de sodium, d'éthanol, de formaldéhyde, de protéines d'œuf et de sucrose.

La présentation sous forme de fiole multidoses contient du thimérosal comme agent de conservation.

La seringue unidose préremplie ne contient pas de thimérosal ni aucun autre agent de conservation.

FLULAVAL TETRA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- fiole multidoses de 5 mL pour 10 doses
- seringue unidose préremplie de 0,5 mL

Ne pas utiliser FLULAVAL TETRA si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique grave (anaphylaxie) à tout ingrédient contenu dans ce vaccin, incluant les protéines d'œufs, ou suite à une précédente dose de vaccin antigrippal.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLULAVAL TETRA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'une infection grave accompagnée d'une forte fièvre. Dans de tels cas, la vaccination sera retardée jusqu'à votre guérison. Une infection mineure ne devrait pas représenter un problème.
- vous avez un problème de saignement ou vous vous faites facilement des bleus.
- votre système immunitaire est affaibli à cause d'une infection au VIH ou parce que vous prenez des médicaments qui diminuent l'efficacité du système immunitaire (immunosuppresseurs).
- vous vous êtes déjà évanoui(e) avant ou après avoir reçu une injection.
- vous prenez des médicaments, quels qu'ils soient, ou avez récemment reçu un autre vaccin.
- vous avez eu un syndrome de Guillain-Barré 6 semaines ou moins après avoir reçu un vaccin antigrippal.
- vous êtes enceinte ou allaitez.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec FLULAVAL TETRA :

- FLULAVAL TETRA ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin dans la même seringue. Si l'on doit administrer FLULAVAL TETRA en même temps qu'un autre vaccin injectable, les deux vaccins doivent toujours être administrés à des sites d'injection différents.

Comment prendre FLULAVAL TETRA :

Dose habituelle :

Une injection de 0,5 mL dans le muscle de l'épaule ou le muscle de la cuisse.

Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir une deuxième injection au minimum un mois après la première.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu une dose trop élevée de FLULAVAL TETRA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLULAVAL TETRA?

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

Très fréquents (plus de 1 cas sur 10 doses)

- Douleur au site d'injection
- Fatigue
- Maux de tête
- Douleurs musculaires
- Douleurs articulaires

Fréquents (jusqu'à 1 cas sur 10 doses)

- Rougeur ou enflure au site d'injection
- Frissons
- Fièvre
- Malaises, diarrhée, vomissements, douleurs au ventre

Chez les enfants, l'irritabilité et la somnolence sont des effets secondaires très fréquents. La perte d'appétit a été un effet secondaire fréquent.

Communiquez sans délai avec votre professionnel de la santé si vous avez :

- Une réaction allergique (y compris une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde). On peut reconnaître ces réactions par :
  - une éruption et des démangeaisons sur la peau des mains et des pieds
  - une enflure des yeux et du visage
  - une difficulté à respirer ou à avaler
  - une chute soudaine de la pression artérielle et une perte de conscience.
- Une inflammation temporaire des nerfs provoquant douleur, faiblesse et paralysie (appelée syndrome de Guillain-Barré).

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

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

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

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

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

Entreposage :

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

Conserver le vaccin au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler.

Pour en savoir plus sur FLULAVAL TETRA :

- 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 destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.gsk.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision 2022, 04, 08.

©2022 par le groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.