

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**FLULAVAL TETRA
(2019-2020)**

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.
7333, chemin Mississauga
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
12 avril 2019

Date d'approbation :
25 avril 2019

Numéro de contrôle : 226842

© 2019 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.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	19
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	25

**FLULAVAL TETRA
(2019-2020)**

Vaccin antigrippal quadrivalent (à virion fragmenté, inactivé)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intramusculaire	Suspension pour injection disponible sous forme de fiole multidoses et de seringue unidose préremplie* Chaque dose de 0,5 mL contient 15 µg d'hémagglutinine de virus grippal/souche pour chaque souche énumérée ci-dessous (voir Description).	Protéines d'œuf, désoxycholate de sodium, éthanol, formaldéhyde, sucrose, hydrogénosuccinate du α-tocophérol, polysorbate 80 Agent de conservation, thimérosal, dans le vaccin en fiole multidoses seulement. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

* La présentation en seringue préremplie n'est pas disponible pour la saison 2019-2020

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 2019-2020.

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/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
- 15 µg HA – virus de type A/Kansas/14/2017 (H3N2)
- 15 µg HA – virus de type B/Phuket/3073/2013 de la lignée B/Yamagata
- 15 µg HA – virus de type B/Colorado/06/2017 de la lignée B/Victoria

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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 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.

CONTRE-INDICATIONS

FLULAVAL TETRA ne doit pas être administré aux sujets présentant une hypersensibilité aux protéines d'œuf, aux vaccins antigrippaux produits dans des œufs ou à toute autre composante du vaccin.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

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.

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

Généralités

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 immunosuppresseur.

Réactions locales au site d'injection

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

Neurologique

Si le syndrome de Guillain-Barré est apparu dans les 6 semaines qui ont suivi la dernière vaccination 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 récurrence 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.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de FLULAVAL TETRA n'a pas été évaluée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec FLULAVAL TETRA n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction ou le développement. FLULAVAL TETRA ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

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 uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

EFFETS INDÉSIRABLES

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 ($\geq 10\%$) 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 ($\geq 10\%$) était la douleur (65 %). Chez les enfants âgés de 3 à 4 ans, les effets indésirables systémiques les plus souvent mentionnés sur demande ($\geq 10\%$) 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 ($\geq 10\%$) 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 ($\geq 10\%$) 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 %).

Effets indésirables à un médicament déterminés 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 médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 ($\geq 1/10$)
 Fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)
 Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$)
 Rares ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$)
 Très rares ($< 1/10\ 000$)

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

Classification par système ou organe	Effets indésirables	Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	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 :

Enfants (5 à 17 ans) et adultes :

Classification par système ou organe	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie, myalgie	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Fatigue	Très fréquent
	Frissons et gonflement au site d'injection	Fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Symptômes gastro-intestinaux (y compris nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales)	Fréquent

Adultes :

Classification par système ou organe	Effets indésirables	Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Gonflement au site d'injection	Fréquent
Troubles hématologiques et lymphatiques	Lymphadénopathie	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	Vertige	Peu fréquent

Enfants :

Classification par système ou organe	Effets indésirables	Fréquence
6 à 35 mois		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Très fréquent
Troubles psychiatriques	Irritabilité	Très fréquent
Troubles du système nerveux	Somnolence	Très fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements, diarrhée	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	Peu fréquent
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions cutanées	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Gonflement au site d'injection	Peu fréquent
3 à 4 ans		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit ¹	Très fréquent
Troubles psychiatriques	Irritabilité ¹	Très fréquent
Troubles du système nerveux	Somnolence ¹	Très fréquent
3 à 17 ans		
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Maladie de type grippal, prurit au site d'injection	Peu fréquent
	Gonflement au site d'injection	Fréquent

¹Rapporté comme très fréquent, 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 1 : Incidence 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 $\geq 38,0$ °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. L'incidence 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 (souche B Yamagata) (N = 218). Les effets indésirables signalés spontanément pour FLULAVAL TETRA, considérés comme possiblement liés à la vaccination et observés chez $\geq 0,1$ % des sujets comprenant les étourdissements, un hématome 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.

Enfants : Étude Q-QIV-003 (non-infériorité et supériorité en matière d'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 2).

Tableau 2 : Incidence 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), les incidences des effets indésirables après la deuxième dose étaient généralement plus faibles que celles observées 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. L'incidence 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 (B Yamagata) (N = 932). Les effets indésirables signalés spontanément pour FLULAVAL TETRA, considérés comme possiblement liés à la vaccination et observés chez $\geq 0,1$ % 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 3).

Tableau 3 : Incidence 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 $\geq 38,0$ °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 Contenaient 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, les incidences des effets indésirables après la deuxième dose étaient généralement plus faibles que celles observées 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. L'incidence 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 $\geq 0,1$ % 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 (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 4).

Tableau 4 : Incidence 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 (oedème)	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 $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$)	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 $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$)	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, les incidences des effets indésirables observées après la deuxième dose étaient généralement plus faibles que celles observées 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. L'incidence 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 $\geq 0,1$ % des sujets étaient le prurit au site d'injection.

Effets indésirables pendant la période de surveillance post-commercialisation**Troubles du système immunitaire**

Rares : réactions allergiques

Étant donné que FLULAVAL TETRA contient les trois souches virales contenues dans FLUVIRAL, les effets indésirables additionnels suivants, qui ont été observés avec FLUVIRAL au cours de la période d'observation ayant suivi la commercialisation du vaccin, pourraient survenir chez les patients qui reçoivent FLULAVAL TETRA.

Classification par système ou organe	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du système immunitaire	Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes	Rare
Troubles du système nerveux	Syndrome de Guillain-Barré	Rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Urticaire, œdème angio-neurotique	Rare

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**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.

Effets du médicament sur les essais 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).

Effets du médicament sur le style de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification 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.

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.

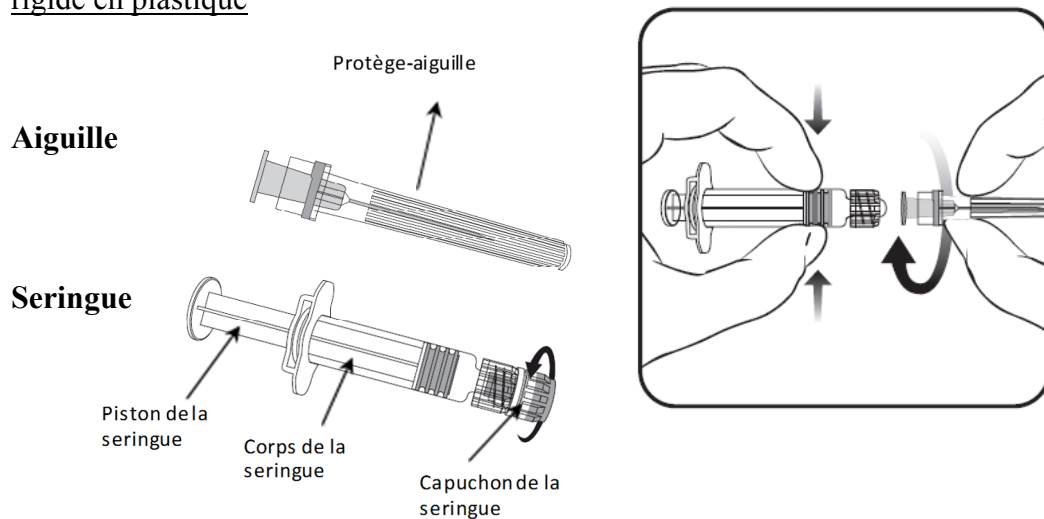
Entre les usages, conserver la fiole multidose au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

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.

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 $\geq 1:40$ 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.

Pharmacodynamie/Pharmacocinétique

En tant que vaccin, FLULAVAL TETRA n'a pas fait l'objet d'études de pharmacocinétique. Pour des renseignements sur la pharmacodynamie, veuillez consulter la section intitulée *Essais cliniques*.

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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Le vaccin reste stable pendant 12 mois.

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La composition du vaccin est établie conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (hémisphère nord) pour la saison 2019-2020. Le vaccin quadrivalent contient deux souches A et deux souches B.

Chaque dose de 0,5 mL de FLULAVAL TETRA contient:

15µg HA – virus de type A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 (A/Brisbane/02/2018 IVR-190)

15µg HA – virus de type A/Kansas/14/2017 (H3N2) (A/Kansas/14/2017 X-327)

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

15µg HA – virus de type B/Colorado/06/2017 (B/Maryland/15/2016 BX-69A) 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, phosphate de sodium dihydraté et eau pour injection. Chaque dose de 0,5 mL contient de l'hydrogénosuccinate du 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 $\leq 0,3$ 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 ou tout 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 1 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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS 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 et 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'antihémagglutinine (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.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie 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 a été établie 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 (HI) 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 vaccination.

Tableau 5: Résumé des données démographiques des participants aux essais cliniques

Numéro d'étude	Méthodologie	Posologie et voie d'administration	Sujets de l'étude ¹ (n = nombre)	Âge moyen ² (intervalle)	Sexe ¹
Q-QIV-003	répartition aléatoire, double insu, non-infériorité et innocuité pour l'immunogénicité	0,5 mL i.m. (naïfs : 2 x 0,5 mL i.m., 28 jours d'intervalle)	n= 878	8,9 ans (3 à 17 ans)	F = 406 H = 472
Q-QIV-006	répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur, efficacité et innocuité	0,5 mL i.m. (naïfs : 2 x 0,5 mL i.m., 28 jours d'intervalle)	n = 2376	5,4 ans (3 à 8 ans)	F = 1 158 H = 1 218
Q-QIV-007	répartition aléatoire, double insu, non-infériorité et innocuité pour l'immunogénicité	0,5 mL i.m.	n= 1 246 ≥18 ans	50,0 ans (18 à 97 ans)	F = 766 H = 480
Q-QIV-013	répartition aléatoire, double insu, immunogénicité et innocuité	0,5 mL, IM (naïfs, 2x0,5mL i.m., 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 à 35 mois)	F = 67 M =76
Q-QIV-022	répartition aléatoire, double insu, non-infériorité et innocuité pour l'immunogénicité	0,5 mL, IM (naïfs, 2 x 0,5 mL IM, 28 jours d'intervalle)	n = 1 013	19,4 mois (6 à 35 mois)	F = 462 M = 551

¹ Cohorte conforme au protocole recevant FLULAVAL TETRA

² Cohorte totale des sujets vaccinés ayant reçu FLULAVAL TETRA

Résultats des études

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 A confirmée en laboratoire et (ou) de la maladie B 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 $\geq 37,8$ °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 ci-dessous.

Tableau 6 : 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)

			Taux d'attaque (n/N) ¹	Efficacité du vaccin
	N	N	%	% (IC ²)
Tout cas de grippe confirmé par RT-PCR³				
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 grave⁴				
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 à 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.

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 les 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 les 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 cas, 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 les 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 7: MGT et taux de séroconversion post-vaccination de l'étude Q-QIV-007 chez les 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
	MGT⁴ (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)

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

²Souche recommandée par l'OMS pour la saison 2010-2011

³Souche B additionnelle contenue dans FLULAVAL TETRA conformément aux recommandations pour la saison 2008-2009

⁴La 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 8: MGT et taux de séroconversion post-vaccination de l'étude Q-QIV-003 chez les 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	FLUARIX ¹ N = 871
MGT⁴ (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)

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

²Souche recommandée par l'OMS pour la saison 2010-2011

³Souche B additionnelle contenue dans FLULAVAL TETRA conformément aux recommandations pour la saison 2008-2009

⁴La 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 doses (43,0 % des sujets) de FLULAVAL TETRA ou de FLUZONE QUADRIVALENT ont été évalués.

Tableau 9 : MGT et taux de séroconversion post-vaccination de l'étude Q-QIV-022 chez les 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
MGT¹ (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)

¹La 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).

TOXICOLOGIE

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.

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

RÉFÉRENCES

1. Langley JM, Carmona Martinez A, Chatterjee A, Halperin SA, McNeil S, Reisinger KS, Aggarwal N, Huang LM, Peng CT, Garcia-Sicilia J, Salamanca de la Cueva I, Cabañas F, Treviño-Garza C, Rodríguez-Weber MA, de la O M, Chandrasekaran V, Dewé W, Liu A, Innis BL, Jain VK. (2013). Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Candidate: A Phase III Randomized Controlled Trial in Children. *The Journal of Infectious Diseases*; 208(4):544-53.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

FLULAVAL TETRA (2019-2020)

Vaccin antigrippal quadrivalent
Virion fragmenté, inactivé

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de FLULAVAL TETRA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FLULAVAL TETRA. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin :

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 de la grippe. Les symptômes les plus courants de la grippe sont : température élevée (fièvre), mal de gorge, toux, courbatures, maux de tête, faiblesse et fatigue.

Les effets de ce vaccin :

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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :

Si vous avez déjà eu une réaction allergique grave (anaphylaxie) aux protéines d'œuf, à une dose de vaccin antigrippal produite dans des œufs ou à tout ingrédient contenu dans ce vaccin.

L'ingrédient médicamenteux est :

La composition du vaccin est établie conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (hémisphère nord) pour la saison 2019-2020. 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 :

- 15µg HA – virus de type A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
- 15µg HA – virus de type A/Kansas/14/2017 (H3N2)
- 15µg HA – virus de type B/Phuket/3073/2013
- 15µg HA – virus de type B/Colorado/06/2017

Les principaux ingrédients non médicinaux sont :

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

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

La seringue unidose préremplie ne contient pas de thimérosal ou tout autre agent de conservation.

Les formes posologiques sont :

- fiole multidose de 5 mL pour 10 doses.
- seringue unidose préremplie de 0.5 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

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.

Avant de recevoir FLULAVAL TETRA, dites à votre médecin ou pharmacien si :

- Vous souffrez d'une **infection grave** accompagnée d'une forte fièvre. Dans de tels cas, la vaccination pourrait être 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.

- Si vous **êtes enceinte ou allaitez**, demandez conseil à votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

FLULAVAL TETRA ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin dans la même seringue. Si 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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

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 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir une deuxième injection un mois après la première.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS INDÉSIRABLES

Comme tout médicament, FLULAVAL TETRA peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Si les effets secondaires vous inquiètent ou si vous remarquez des symptômes inhabituels, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Très fréquents (plus de 1 cas sur 10) :

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

Fréquents (jusqu'à 1 cas sur 10) :

- 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 est un autre effet secondaire fréquent.

Communiquez sans délai avec votre médecin, infirmière ou pharmacien 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
 - un gonflement 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).

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti après l'administration du vaccin FLULAVAL TETRA, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Afin de surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille les rapports de cas concernant les effets indésirables après la vaccination.

À l'intention des professionnels de la santé :

Si un patient présente un effet secondaire après une immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et l'envoyer à l'unité locale de services de santé de [votre province ou territoire](#).

À l'intention du grand public :

Advenant un effet secondaire après une immunisation, veuillez demander à votre médecin, votre infirmière/infirmier ou votre pharmacien/pharmacienne de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Pour toute question ou si vous éprouvez des difficultés à communiquer avec votre centre local de soins de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada.

Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018
Par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931
Par courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca
Visitez le site
<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

Par la poste :
Agence de la santé publique du Canada
Section de la sécurité des vaccins
130, chemin Colonnade
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
Indice de l'adresse : 6502A

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du vaccin, rédigés à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.gsk.ca>
ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Inc.
7333, chemin Mississauga
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1 800 387-7374

Ce dépliant a été préparé par GlaxoSmithKline Inc.
Dernière révision : 12 avril 2019

© 2019 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.