

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

**INFLUVAC® TETRA**

Vaccin antigrippal quadrivalent, antigène de surface, inactivé

Suspension pour injection

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

Injection intramusculaire ou injection sous-cutanée profonde

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

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

Date d'approbation initiale :  
01 MAR 2019

Date de révision :  
30 NOV 2021

Numéro de contrôle : 246936

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

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.1 Enfants	11/2021
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques, 4.4 Administration	11/2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	11/2021

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas listées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
4.3 Reconstitution .....	5
4.4 Administration .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>6</b>
<b>DESCRIPTION</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	8
7.1.1 Femmes enceintes .....	8
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants .....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	9
8.2 Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques .....	9
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	17
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>18</b>
9.4 Interactions médicament-médicament .....	18
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	18

<b>10</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>
10.1	Mode d'action .....	18
10.2	Pharmacodynamique .....	19
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>19</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>19</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>19</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>21</b>
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	21
14.2	Résultats d'étude .....	22
14.4	Immunogénicité.....	23
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>27</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>28</b>
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT.....</b>		<b>29</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

INFLUVAC® TETRA (vaccin antigrippal quadrivalent, antigène de surface, inactivé) est indiqué pour :

- la prévention de la grippe causée par des souches spécifiques contenues dans le vaccin chez les adultes et chez les enfants de 6 mois et plus.<sup>1</sup>

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 6 mois) :** L'innocuité et l'efficacité d'INFLUVAC® TETRA n'ont pas été établies auprès des nourrissons de moins de 6 mois.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 61 ans) :** Des études sur des gens âgés en bonne santé ont montré qu'INFLUVAC® TETRA est bien toléré. Pour plus de détails, consulter la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

INFLUVAC® TETRA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives de même qu'à n'importe quel ingrédient pouvant être présent à l'état de traces, comme les œufs, les protéines de poulet (comme l'ovalbumine), le formaldéhyde, le bromure de cetyltriméthylammonium, le polysorbate 80 ou la gentamicine ainsi qu'à tout autre ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

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

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- On ne doit pas administrer INFLUVAC® TETRA aux individus qui sont allergiques aux œufs, aux doses précédentes de vaccin antigrippal ou à tout ingrédient entrant dans la composition du vaccin contre la grippe.

<sup>1</sup> Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) offre des renseignements supplémentaires sur l'utilisation du vaccin antigrippal au Canada. Veuillez-vous référer à la publication de la *Déclaration sur la vaccination antigrippale* pour la saison actuelle.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Voir ci-après.

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

La dose recommandée d'INFLUVAC® TETRA chez les enfants de 6 mois et plus est de 0,5 mL. Pour les enfants de moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés, on doit administrer une deuxième dose de 0,5 mL après un intervalle d'au moins 4 semaines.

### 4.3 Reconstitution

#### Produits parentéraux :

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

### 4.4 Administration

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

Les points d'injection de préférence pour les injections intramusculaires sont l'aspect antérolatéral de la cuisse (ou le muscle deltoïde si la masse musculaire est adéquate) chez les enfants de 6 mois à 35 mois, ou le muscle deltoïde chez les enfants de 36 mois et plus et chez les adultes.

Ne pas administrer par voie intravasculaire.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5 SURDOSAGE

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Afin d'assurer la traçabilité des vaccins aux fins de documentation de l'immunisation des patients, ainsi que pour surveiller l'innocuité des vaccins, les professionnels de la santé devraient documenter l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (si applicable), le point anatomique et la voie d'administration, le nom de marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

**Tableau 1. – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**

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

## DESCRIPTION

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

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

Pour la saison 2021/2022, chaque dose d'INFLUVAC® TETRA renferme de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine des souches virales suivantes :

- un virus de type A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09
- un virus de type A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)
- un virus de type B/Washington/02/2019 (lignée B/Victoria) et
- un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata)

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFLUVAC® TETRA contient du sodium à raison de moins de 1 mmol (23 mg) par dose et du potassium à raison de moins de 1 mmol (39 mg) par dose.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Hématologie**

Les injections intramusculaires doivent être administrées avec précaution chez les personnes qui souffrent de troubles de la coagulation ou qui sont sous anticoagulothérapie en raison du risque d'hémorragie.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

### **Système nerveux**

Si un syndrome de Guillain-Barré (SGB) est survenu au cours des 6 semaines suivant l'administration d'un vaccin antigrippal, on doit tenir compte des bienfaits possibles par rapport aux risques avant de décider d'administrer INFLUVAC® TETRA (Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

### 7.1.2 Allaitement

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

### 7.1.3 Enfants

**Pédiatrie (< 6 mois) :** L'innocuité et l'efficacité d'INFLUVAC® TETRA n'ont pas été établies chez les nourrissons de moins de 6 mois.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 61 ans) :** Des études sur des gens âgés en bonne santé ont montré qu'INFLUVAC® TETRA est bien toléré. Pour plus de détails, consulter la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur l'innocuité du vaccin INFLUVAC® TETRA sont tirées de trois études cliniques, dont une menée auprès d'adultes en santé âgés de 18 ans et plus, une auprès d'enfants de 3 à 17 ans et une auprès de bambins de 6 à 35 mois. Les effets indésirables observés durant les essais cliniques ont été des réactions indésirables locales et systémiques, mais ces réactions sont habituellement disparues après un à trois jours sans traitement.

La réaction indésirable locale la plus souvent observée après la vaccination par INFLUVAC® TETRA, dans les études cliniques a été une douleur au point d'injection du vaccin dans tous les groupes d'âge (16,3 % chez les adultes de 18 ans et plus et 59,0 % chez les enfants de 3 à 17 ans, et 22,6 % chez les bambins de 6 à 35 mois).

Les effets indésirables d'ordre général le plus souvent signalés après la vaccination étaient :

- Fatigue (11,2 %) et maux de tête (10,3 %) chez les adultes de 18 ans et plus.
- Maux de tête (24,0 %) et fatigue (23,6 %) chez les enfants âgés de 6 à 17 ans.
- Irritabilité (21,0 %) chez les enfants âgés de 3 à 5 ans.
- Irritabilité (30,2 %) chez les bambins de 6 à 35 mois.

Voir [8.2 Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques](#).

Les réactions indésirables signalées lors de la surveillance postcommercialisation ont été observées pour INFLUVAC® et/ou INFLUVAC® TETRA, y compris des réactions allergiques qui dans de rares cas pourraient entraîner un choc anaphylactique nécessitant une assistance médicale immédiate. Voir la section [8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché](#).

### 8.2 Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent donc 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 qui sont tirés d'essais cliniques*

*s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux lors de l'utilisation réelle.*

Les données sur l'innocuité du vaccin INFLUVAC® TETRA sont tirées de trois études cliniques. Les deux premières études cliniques étaient à répartition aléatoire, menée en double insu et contrôlée par substance active pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'INFLUVAC® TETRA (VAQ) et sa noninfériorité par rapport à INFLUVAC® (VAT). Chez les adultes sains de 18 ans et plus, Le VAQ a été administré à 1 535 sujets, 221 sujets ont reçu une préparation de VAT contenant une souche de la lignée B/Yamagata (VAT<sub>(Yam)</sub>) et 221 sujets, une préparation de VAT contenant une souche de la lignée B/Victoria (VAT<sub>(Vic)</sub>). Chez les enfants et les adolescents de 3 à 17 ans, l'étude a admis des sujets primovaccinés, c.-à-d., des enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans, ainsi que des enfants de 3 à 8 ans, qui avaient reçu  $\geq$  deux doses d'un vaccin antigrippal saisonnier à au moins un mois d'intervalle; et des sujets non primovaccinés âgés de 3 à 8 ans qui n'avaient pas reçu  $\geq$  deux doses d'un vaccin antigrippal saisonnier à au moins un mois d'intervalle. Les sujets ont reçu une dose unique. Les sujets non primovaccinés ont reçu deux doses, à 4 semaines d'intervalle. En tout, 1 200 sujets ont été vaccinés (804 sujets primovaccinés et 396 sujets non primovaccinés) : 402 ont reçu un VAQ, 404 un VAT<sub>(Vic)</sub>, et 394 un VAT<sub>(Yam)</sub>. Dans le cadre d'une troisième étude clinique portant sur l'innocuité et l'efficacité d'INFLUVAC® TETRA chez les bambins sains de 6 à 35 mois, on a administré INFLUVAC® TETRA à 1 005 enfants tandis que 995 enfants recevaient un vaccin non-antigrippal. Dans cette étude, les enfants ont reçu deux doses d'INFLUVAC® TETRA. L'étude s'est poursuivie sur trois saisons.

### **Adultes de 18 ans et plus :**

Les effets indésirables en lien avec la réactogénicité signalés sur demande ont été recueillis pendant 7 jours (jour de la vaccination et les 6 jours suivants) et les effets indésirables signalés spontanément ont été recueillis pendant jusqu'à 6 mois (tous les effets indésirables jusqu'au 22<sup>e</sup> jour, les effets indésirables graves et les nouvelles maladies chroniques entre le 22<sup>e</sup> et le 183<sup>e</sup> jour).

Les réactions indésirables les plus souvent signalées sur demande après la vaccination lors de l'étude INFQ3001 sur INFLUVAC® TETRA ont été une douleur au point d'injection du vaccin (16,3 %) (voir le **Tableau 2**) [pour les réactions locales] ainsi que de la fatigue (11,2 %) et un mal de tête (10,3 %) [pour les réactions systémiques].

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

**Tableau 1. – Incidence des réactions locales et systémiques signalées sur demande au cours de l'étude INFQ3001 et données correspondantes tirées de la base de données du vaccin INFLUVAC® dans les groupes d'âge combinés (adultes âgés de 18 à 60 ans et personnes âgées de ≥ 61 ans) dans les 7 jours suivant la vaccination<sup>a</sup> (Ensemble de la cohorte vaccinée)**

	Étude INFQ3001				Base de données du vaccin INFLUVAC® (VTI)	
	INFLUVAC® TETRA		INFLUVAC® (VTI)		N = 3 217	
	N = 1 531		N = 441			
	Tout grade	Grade 3	Tout grade	Grade 3	Tout grade	Grade 3
<b>Local</b>						
Érythème	3,1 %	-	2,5 %	-	3,8 %	0,1 %
Enflure	5,0 %	0,1 %	4,8 %	0,5 %	4,2 %	-
Induration	4,4 %	0,1 %	4,5 %	0,2 %	4,5 %	0,1 %
Douleur au point d'injection du vaccin	16,3 %	0,1 %	12,7 %	-	8,2 %	0,1 %
Ecchymose	2,7 %	-	1,4 %	-	3,0 %	-
<b>Systémique</b>						
Céphalées	10,3 %	0,2 %	8,8 %	0,5 %	9,5 %	0,2 %
Fatigue	11,2 %	0,5 %	12,3 %	0,2 %	11,4 %	0,3 %
Myalgie	7,4 %	0,3 %	6,8 %	0,7 %	5,8 %	0,2 %
Arthralgie	5,2 %	0,3 %	3,4 %	0,2 %	4,7 %	0,1 %
Malaises	6,1 %	0,3 %	7,7 %	0,5 %	5,8 %	0,2 %
Sudation	5,2 %	0,1 %	5,7 %	-	3,9 %	0,1 %
Frissons	3,9 %	0,2 %	3,4 %	-	2,2 %	<0,1 %
Fièvre	0,5 %	0,2 %	0,6 %	0,2 %	0,5 %	0,1 %
<p>N : nombre de sujets dans l'échantillonnage des études sur l'innocuité</p> <p>a. Réactions locales et systémiques signalées sur demande dans les 7 jours; les résultats présentés reflètent les cotes maximales du 1<sup>er</sup> au 7<sup>e</sup> jour;</p> <p>b. La base de données sur l'innocuité du vaccin trivalent INFLUVAC® est composée de données provenant de sujets ayant participé à 16 essais cliniques, vaccinés avec une préparation sans thimérosal comparable aux vaccins INFLUVAC® TETRA et INFLUVAC® utilisés dans l'étude INFQ3001; on compte 1 473 adultes et 1 744 sujets plus âgés dans l'échantillonnage regroupé des études sur l'innocuité; les réactions signalées sur demande étaient codées de la même façon dans les études, ainsi que dans l'étude INFQ3001.</p> <p>c. Douleur de grade 3 : Qui empêche de vaquer à ses occupations quotidiennes.  Rougeur, enflure de grade 3 : &gt;10 cm.  Enflure de grade 3 : &gt; 10 cm ou qui empêche de vaquer à ses occupations quotidiennes.  Courbatures, maux de tête, fatigue, myalgie, arthralgie, malaises, frissons de grade 3 : Qui empêchent de vaquer à ses occupations quotidiennes.  Transpiration de grade 3 : Qui empêche de vaquer à ses occupations quotidiennes.  Fièvre de grade 3 : Définie comme &gt;39 °C.</p>						

Ces réactions disparaissent généralement en 1 à 3 jours, sans aucun traitement.

Dans l'étude clinique portant sur INFLUVAC® TETRA, tous les taux de signalement provenant de sujets adultes non âgés étaient inférieurs à 10 %, exceptions faites de la réaction locale de douleur au point de vaccination (24,9 % [VAQ] contre 18,5 % [VAT]), et des réactions systémiques suivantes : maux de tête (12,4 % [VAQ] contre 13,1 % [VAT]) et fatigue /

somnolence (11,9 % [VAQ] contre 12,6 % [VAT]). La grande majorité des réactions de douleur au point de vaccination étaient signalées au cours des trois premiers jours, tant dans les groupes VAQ que VAT et étaient généralement identifiées comme étant d'intensité légère (> 90 %). Il n'y a eu qu'un seul cas identifié comme étant sévère (cote de toxicité de grade 3) dans le groupe VAQ. De plus, pour les autres réactions locales ou systémiques, on n'a décelé aucune différence pertinente quant à la durée des signalements ou la gravité des réactions; très peu de réactions de grade 3 (graves) ont été signalées, qu'il s'agisse de réactions systémiques ( $\leq 0,3$  % dans le groupe VAQ et  $\leq 0,9$  % dans le groupe VAT) ou de réactions locales ( $\leq 0,1$  % dans le groupe VAQ et 0 dans le groupe VAT).

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

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

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

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

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

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

adultes (n=10) et par 4,0 % des patients plus âgés (n=31). Aucune des nouvelles maladies chroniques n'était considérée par l'investigateur avoir un lien possible avec le vaccin à l'étude.

## 8.2.1 Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants)

### **Enfants de 6 à 35 mois :**

La réaction indésirable systémique le plus souvent signalée après la vaccination lors des études cliniques sur INFLUVAC® TETRA chez les enfants de 6 à 35 mois a été l'irritabilité (30,2 %). La réaction indésirable locale le plus souvent signalée après la vaccination était la douleur au point d'injection (22,6 %).

**Tableau 2 - Incidence de réactions locale et systémique sollicitées de l'étude INFQ3003**

	Étude INFQ3003			
	INFLUVAC® TETRA		Vaccin non-antigrippal (VNA)	
	N=1005		N=995	
	Tout grade	Grade 3*	Tout grade	Grade 3*
<b>Réaction locale</b>				
Douleur	22,6 %	0,7 %	27,0 %	0,7 %
Rougeur	11,6 %	0,1 %	19,6 %	0,3 %
Enflure	4,3 %	--	7,2 %	0,2 %
Induration	4,4 %	--	10,4 %	0,1 %
Ecchymose	4,0 %	0,1 %	4,8 %	--
<b>Réaction systémique</b>				
Fièvre	19,3 %	4,8 %	18,1 %	4,7 %
Sudation	12,4 %	0,2 %	11,5 %	0,5 %
Irritabilité	30,2 %	1,4 %	33,6 %	2,0 %
Somnolence	17,5 %	0,4 %	17,3 %	0,8 %
Diarrhée/Vomissements	19,8 %	0,8 %	18,0 %	1,2 %
Perte d'appétit	19,3 %	1,1 %	21,9 %	1,2 %
*Grade 3 :				
Douleur au point d'injection : Pleure lorsque le bras bouge/douleur spontanée.				
Rougeur, enflure, induration ecchymose au point d'injection : > 5 cm				
Fièvre : Température (mesurée par voie orale ou rectale) > 39,0 °C				
Sudation : Empêchant les activités quotidiennes normales				
Irritabilité : Pleurs qu'on ne peut reconforter/ empêchant les activités quotidiennes normales				
Somnolence : Empêchant les activités quotidiennes normales				
Diarrhée/Vomissement : Empêchant les activités quotidiennes normales				
Perte d'appétit : Ne mange pas du tout				
N : nombre de sujets dans l'échantillonnage sur l'innocuité				
a. Réactions locales et systémiques sollicitées dans les 7 jours; les résultats présentés sont les cotes maximales enregistrées du jour 1 au jour 7.				

### Réactions locales

Dans l'ensemble, on a signalé une plus faible incidence de réactions locales au cours des 7 jours suivant la vaccination pour le groupe VAQ (30,4 %) comparativement au groupe VNA (38,1 %).

Pour ce qui est de la gravité des réactions locales là où elle a été rapportée, la majorité d'entre elles étaient de nature légère. On a par contre signalé une plus forte incidence de réactions locales légères dans le groupe VAQ que dans le groupe VNA pour chaque type de réaction, sauf dans les cas des ecchymoses au point d'injection. L'incidence de graves réactions locales était faible pour chaque groupe de vaccination, variant de 0 % à 3,1 % des cas dans chaque groupe pour tous les différents types de réactions.

Les symptômes de réactions locales duraient de 1 à 3 jours chez la majorité des sujets. Les symptômes ont duré  $\geq 7$  jours chez plus de 10 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de vaccination pour les réactions locales suivantes, pour lesquelles on a également noté une différence de l'incidence entre les groupes de vaccination : induration au point d'injection (6,8 % et 11,8 % dans les groupes VAQ et VNA, respectivement) et ecchymoses au point d'injection (25,0 % et 12,8 %, respectivement). Pour la balance des réactions locales, on remarquait une proportion semblable de sujets chez qui elles ont duré  $\geq 7$  jours entre les groupes VAQ et VNA.

Dans l'ensemble, on n'a noté aucune différence de réactogénicité entre les premières et les deuxièmes vaccinations pour les deux groupes de vaccination en termes de gravité/durée, à l'exception de la douleur au point d'injection, qui était plus sévère et durait plus longtemps pour une plus forte proportion de sujets après la première vaccination comparativement à la deuxième vaccination.

#### Réactions systémiques

Globalement, une proportion semblable de sujets dans les groupes VAQ et VNA (51,4 %) et VNA (52,5 %) présentaient des réactions systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination.

Pour ce qui est de la gravité des réactions systémiques là où elle a été rapportée, la majorité d'entre elles étaient de gravité légère à modérée tant pour le groupe VAQ que le groupe VNA. Une proportion semblable de sujets présentant de graves réactions systémiques dans chacun des groupes VAQ et VNA a été rapporté pour chaque type de réaction pour l'ensemble de la population.

Les symptômes de réactions systémiques ont duré de 1 à 3 jours chez la majorité des sujets. Les symptômes ont duré  $\geq 7$  jours chez plus de 10 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de vaccination pour les réactions systémiques suivantes : irritabilité (10,3 % et 12,1 % dans les groupes VAQ et VNA, respectivement), sudation (8,1 % et 14,2 %), diarrhée/vomissements (8,6 % et 13,0 %), et perte d'appétit (14,5 % et 11,6 %). Pour la plupart des réactions systémiques individuelles, une proportion semblable de sujets ont présenté des réaction qui ont duré  $\geq 7$  jours entre les groupes VAQ et VNA.

Dans l'ensemble, la réactogénicité après la deuxième vaccination était plus faible que lors de la première vaccination tant dans les groupes VAQ que VNA en termes de réactions systémiques individuelles.

#### **Enfants et adolescents de 3 à 17 ans :**

Les réactions indésirables d'ordre général le plus souvent signalées après la vaccination étaient : maux de tête (24,0 %) et fatigue (23,6 %) chez les enfants de 6 à 17 ans et irritabilité (21,0 %) chez les enfants de 3 à 5 ans. La réaction indésirable locale la plus souvent signalée après la vaccination dans tous les groupes d'âge était la douleur au point de vaccination (59,0 %).

L'incidence des réactions locales et systémiques signalées sur demande chez les enfants de 3 à 17 ans est présentée dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3. - Incidence des réactions locales et systémiques dans l'étude INFQ3002**

	Étude INFQ3002			
	INFLUVAC® TETRA		INFLUVAC® (VAT)	
	N=402		N=798	
	Tout grade	Grade 3*	Tout grade	Grade 3*
<b>Local</b>				
Douleur	59,0 %	1,7 %	52,3 %	1,3 %
Rougeurs	19,4 %	4,0 %	16,7 %	3,9 %
Enflure	13,4 %	2,5 %	10,7 %	2,4 %
Induration	11,4 %	0,7 %	10,1 %	1,5 %
Ecchymoses	6,4 %	0,2 %	4,6 %	0,3 %
<b>Systémique</b>				
Maux de tête	24,0 %	-	20,9 %	1,2 %
Fatigue	23,6 %	0,9 %	22,1 %	0,4 %
Irritabilité	21,0 %	1,1 %	17,8 %	0,3 %
Somnolence	15,9 %	1,1 %	12,7 %	0,3 %
Perte d'appétit	13,1 %	1,1 %	11,1 %	0,6 %
Symptômes gastro-intestinaux	14,8 %	0,4 %	10,0 %	0,2 %
Myalgie	14,8 %	0,4 %	15,3 %	0,8 %
Malaise	14,8 %	0,9 %	12,3 %	0,6 %
Sudation	4,2 %	0,5 %	3,7 %	0,3 %
Diarrhée/ vomissements	6,8 %	-	7,3 %	0,6 %
Arthralgie	6,1 %	-	4,9 %	-
Frissons	4,4 %	0,4 %	3,5 %	0,2 %
Fièvre	4,2 %	0,7 %	2,6 %	0,4 %
<p>*Grade 3 :</p> <p>Douleur au point de vaccination : Pleure lorsqu'on bouge son bras/ spontanément douloureux (pour les enfants de 3 à 5 ans); Douleur qui empêche de vaquer à ses activités quotidiennes (pour les enfants de 6 ans et plus).</p> <p>Rougeur au point de vaccination, enflure, induration, ecchymoses : &gt; 10 cm</p> <p>Maux de tête, fatigue : Qui empêche de vaquer à ses activités quotidiennes</p> <p>Irritabilité (pour les enfants de 3 à 5 ans) : Pleurs qu'on ne peut reconforter/ qui empêche de vaquer à ses activités quotidiennes</p> <p>Somnolence (pour les enfants de 3 à 5 ans) : Qui empêche de vaquer à ses activités quotidiennes normales</p> <p>Perte d'appétit (pour les enfants de 3 à 5 ans) : Ne mange pas du tout</p> <p>Symptômes gastro-intestinaux (nausée, vomissements, diarrhée et/ou douleur abdominale), diarrhée/ vomissements (pour les enfants de 3 à 5 ans): Qui empêche de vaquer à ses activités quotidiennes normales</p> <p>Myalgie, malaise, sudation, arthralgie, frissons: Qui empêche de vaquer à ses activités quotidiennes normales</p> <p>Fièvre: Température (mesurée par voie orale ou rectale) &gt; 39,0 °C</p> <p>N: nombre de sujets dans l'échantillonnage des études sur l'innocuité</p> <p>a. Effets indésirables locaux et généraux signalés sur demande sur 7 jours ; les résultats démontrent les cotes maximales du Jour 1 au Jour 7.</p>				

### Réactions locales :

Dans son ensemble, la proportion de sujets présentant une réaction locale était de 62,7 % avec la préparation VAQ et de 57,9 % avec la préparation VAT. Cette différence n'était toutefois pas constante dans tous les groupes d'âge; chez les sujets âgés de 3 à 8 ans, la proportion de sujets ayant signalé des réactions locales était de 65,4 % dans le groupe VAQ et de 55,6 % dans le

groupe VAT, tandis que la proportion de sujets âgés de 9 à 17 ans ayant signalé une réaction locale était de 62,8 % dans le groupe VAT et de 57,9 % dans le groupe VAQ.

Toutes les réactions locales ont été signalées à une incidence de moins de 20 %, à l'exception de la douleur au point de vaccination, signalée par 59,0 % dans le groupe VAQ et par 52,5 % dans le groupe VAT.

C'est chez les sujets primovaccinés de 3 à 8 ans, que cette différence entre le VAQ et le VAT par rapport à la douleur au point de vaccination était la plus prononcée (60,9 % et 48,5 %, respectivement). Chez les sujets non primovaccinés de 3 à 8 ans, le taux d'incidence était de 61,8 % dans le groupe VAQ et de 50,2 % dans le groupe VAT. Chez les sujets de 9 à 17 ans, la douleur au point de vaccination a été signalée par 54,1 % des sujets dans le groupe VAQ et 58,7 %, dans le groupe VAT. La plupart des réactions locales n'étaient pas sévères. Une proportion de sujets avec des réactions locales graves de chaque type a été documentée entre les groupes VAQ et VAT.

Dans l'ensemble, tous les symptômes de réactions locales duraient de 1 à 3 jours pour la majorité des sujets, à l'exception des ecchymoses au point de vaccination qui duraient de 1 à 7 jours dans le groupe VAQ ainsi que dans le groupe VAT. Les symptômes durant  $\geq 7$  jours dans le groupe VAQ étaient : douleur au point de vaccination (0,8 %), érythème au point de vaccination (1,3 %), enflure (1,9 %), induration (4,3 %) et ecchymose au point de vaccination (19,2 %). Dans le groupe VAT, ces pourcentages étaient, respectivement, de 2,6 %, 3,0 %, 5,9 %, 2,5 % et 8,3 %.

Les sujets qui n'étaient pas primovaccinés ont reçu un deuxième journal lors de l'administration du deuxième vaccin. Pour la majorité des sujets, toutes les réactions (>80 % dans les deux groupes, soit VAQ et VAT) en lien avec les vaccinations étaient considérées semblables quant à la gravité et la durée.

#### Réactions systémiques :

La même proportion de sujets (38,1 %) tant dans les groupes VAQ que VAT, ont présenté une réaction systémique en cours d'étude. Dans différents sous-groupes, par contre, la proportion de sujets avec des réactions systémiques dans le groupe VAQ était numériquement plus élevée que dans le groupe VAT pour les sujets non primovaccinés âgés de 3 à 8 ans (41,9 % versus 38,2 %) et ceux âgés de 9 à 17 ans (47,4 % versus 44,6 %), tandis que chez les sujets primovaccinés âgés de 3 à 8 ans, la proportion dans le groupe VAQ était numériquement moins élevée que dans le groupe VAT (24,8 % versus 31,5 %).

La réaction systémique la plus souvent signalée était la fatigue/l'épuisement, avec un taux de signalement de 23,6 % et de 22,1 % dans les groupes VAQ et VAT, respectivement, suivie des maux de tête, avec un taux de signalement de 24,0 % et de 20,9 % dans les groupes VAQ et VAT, respectivement. Toutes les autres réactions systémiques ont été signalées à une incidence inférieure à 20 %. La plupart des réactions systémiques étaient d'intensité légère à modérée dans les deux groupes, soit VAQ et VAT.

Dans l'ensemble, tous les symptômes des réactions systémiques n'ont duré qu'un jour ou deux chez la majorité des sujets. Pour le VAQ, aucune réaction n'était présente au-delà de 7 jours en ce qui concerne la diarrhée/les vomissements, la perte d'appétit, la myalgie, l'arthralgie, la sudation et les frissons; l'incidence se situait à 2-4 % pour l'irritabilité, la somnolence, les maux de tête et les symptômes gastro-intestinaux; et à 5-8 % pour la fièvre, la fatigue et le malaise.

Au cours de la période 1 (période d'immunisation, jusqu'à et y compris le jour 29/jour 57), la proportion de sujets présentant au moins un effet indésirable attribuable au traitement (EIAT) était de 18,9 % dans les groupes VAQ et de 22,6 % dans les groupes VAT. Le nombre de sujets avec au moins 1 EIAT considéré comme ayant une possibilité raisonnable d'avoir un lien causal avec le vaccin (c.-à-d., une relation médicament-effet signalée comme possible, probable, ou manquante) était de 0,7 % et 1,5 % des sujets dans les groupes VAQ et VAT, respectivement. Globalement, 0,7 % et 0,5 % des sujets dans les groupes VAQ et VAT ont présenté un EIAT grave, respectivement).

Six sujets (0,5 %) ont présenté au moins un effet indésirable grave attribuable au traitement (EIGAT) pendant la période 1 de l'étude : 2 sujets (0,5 %) et 4 sujets (0,5 %) dans les groupes VAQ et VAT, respectivement. Aucun des EIGAT n'a été considéré présenter une possibilité raisonnable de lien causal avec le vaccin à l'étude.

Pendant la période 2 (période de suivi portant sur l'innocuité, jusqu'à 6 mois) de l'étude, 2 sujets (0,5 %) dans le groupe VAQ et 4 sujets (0,5 %) dans le groupe VAT ont présenté au moins un EIGAT. La gastroentérite a été signalée pour 3 sujets (0,4 %) dans le groupe VAT. Tous les autres termes préconisés ont été rapportés pour 1 sujet chacun. Aucun des EIGAT n'était considéré présenter une possibilité raisonnable de lien causal avec le vaccin à l'étude.

Des nouvelles maladies chroniques (NMC) ont été documentées pendant la période 2 pour 3 sujets (0,4 %) vaccinés par des préparations VAT; il n'y a eu aucune NMC dans le groupe VAQ. Les termes préconisés rapportés étaient : asthme, purpura de Henoch-Schönlein (également rapporté en tant qu'effet indésirable grave), et hypertension essentielle. Les effets de purpura de Henoch-Schönlein de d'hypertension essentielle n'étaient pas considérés comme liés au vaccin à l'étude; quant à l'effet d'asthme, il était considéré invraisemblable qu'il ait un lien causal avec le vaccin à l'étude.

Il n'y a eu aucun décès au cours de cette étude.

## **8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché**

L'expérience postcommercialisation avec INFLUVAC® (formulation trivalente) est pertinente à INFLUVAC® TETRA, car les deux vaccins sont fabriqués selon le même processus et que leurs compositions se chevauchent. Les réactions indésirables suivantes ont été observées pour INFLUVAC® et/ou INFLUVAC® TETRA lors de la surveillance postcommercialisation (en plus des réactions qui ont déjà été observées durant les essais cliniques).

### Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire

### Troubles du système immunitaire :

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

### Troubles du système nerveux :

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

Un syndrome de Guillain-Barré (SGB) est survenu chez des adultes en association avec le vaccin contre la grippe porcine en 1976, et les données probantes favorisent l'existence d'une relation de

cause à effet entre le vaccin et le SGB pendant cette saison. Dans un examen approfondi d'études depuis 1976, la *United States Institute of Medicine* a conclu que les preuves étaient inadéquates pour accepter ou rejeter une relation de cause à effet entre le SGB chez les adultes et les vaccins antigrippaux administrés après le programme de vaccin contre la grippe porcine en 1976.

Au Canada, l'incidence historique de SGB a été estimée à juste un peu plus que 20 cas par million de personnes dans une étude menée en Ontario et au Québec. Une variété d'agents infectieux, comme le *Campylobacter jejuni*, ont été associés au SGB. On ignore si l'infection par le virus de la grippe lui-même ne serait pas associé au SGB. On ne sait pas non plus si la vaccination antigrippale aurait une relation causale avec le risque accru de SGB récurrent chez les personnes présentant des antécédents de SGB. Éviter la vaccination antigrippale chez les personnes ayant présenté un SGB au cours des 6 à 8 semaines suivant une vaccination antérieure semblerait prudent en ce moment. Il a été conclu que le taux rapporté de SGB associé à INFLUVAC demeure à l'intérieur de l'incidence historique prévue.

#### Troubles vasculaires :

Vasculite, avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas

#### Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

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

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

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

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

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

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

INFLUVAC® TETRA offre une immunisation active contre quatre souches virales : (deux sous-types A et deux sous-types B) contenus dans le vaccin. INFLUVAC® TETRA stimule la production d'anticorps humoraux contre l'hémagglutinine. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe.

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

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

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

### 10.2 Pharmacodynamique

Voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES, 14.2 Résultats d'études](#).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

INFLUVAC® TETRA doit atteindre la température ambiante avant d'être utilisé. Bien agiter avant l'utilisation. Inspecter visuellement avant l'injection (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration](#)).

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

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

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

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

Norme pharmaceutique : Ph. Eur.

#### **Caractéristiques du produit**

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l’OMS et du CCNI (pour l’hémisphère Nord) pour la saison 2021-2022. Les substances actives sont les suivantes :

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

- souche virale de type A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 (A/Victoria/2570/2019, IVR-215)
- souche virale de type A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) (A/Cambodia/e0826360/2020, IVR-224)
- souche virale de type B/Washington/02/2019 (B/Washington/02/2019, type sauvage)
- souche virale de type B/Phuket/3073/2013 (B/Phuket/3073/2013, type sauvage)

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

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

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

Le CTAB et le polysorbate 80 sont retirés du surnageant par adsorption sur une quantité adéquate de résine Amberlite XAD-4. Après adsorption des détergents, la résine Amberlite est retirée par filtration. Le PBS est ajouté et la suspension finale est stérilisée par filtration, ce qui constitue le stock de vaccin monovalent.

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

**Tableau 4. - Résumé des données démographiques sur les patients pour la prophylaxie contre le virus de la grippe**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n*)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
INFQ3001	Étude randomisée, à double insu et avec contrôle par témoin actif dans laquelle le vaccin antigrippal quadrivalent (VAQ) a été comparé à deux vaccins antigrippaux trivalents (VAT) renfermant la souche B de la lignée Yamagata <sup>(Yam)</sup> ou de la lignée Victoria <sup>(Vic)</sup>	0,5 ml injection intramusculaire	1,980	61 ans (tranche de 18-91 ans)	Adultes avec VAQ : 44 % hommes  Personnes âgées avec VAQ : 42 % hommes  Adultes avec VAT : 46 % hommes <sup>(Vic)</sup> 39 % hommes <sup>(Yam)</sup>  Personnes âgées avec VAT : 44 % hommes <sup>(Vic)</sup> 46 % hommes <sup>(Yam)</sup>

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n*)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
INFQ3002	Étude randomisée, à double insu et avec contrôle par témoin actif dans laquelle le vaccin antigrippal quadrivalent (VAQ) a été comparé à deux vaccins antigrippaux trivalents (VAT) renfermant la souche B de la lignée Yamagata (Yam) ou de la lignée Victoria (Vic)	0,5 ml injection intramusculaire  Une de deux injections dépendamment de l'historique de vaccination	1 200	7,6 ans (tranche de 3-17 ans)	VAQ : 52,0 % garçons  VAT : 48,8 % garçons (Vic) 54,6 % garçons (Yam)
INFQ3003	Étude contrôlée par comparateur, à groupes parallèles, à répartition aléatoire, en insu pour l'observateur, vaccin non antigrippal (VNA)	0,5 mL, intramusculaire deux injections	2 007	19,5 mois (tranche de 6 à 35 mois)	VAQ : 48,8 % garçons  VNA : 50,0 % garçons
*Nombre total des sujets randomisés					

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

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

Les sujets à risque de complications de la grippe en raison de leur état de santé à la base représentaient 14,9 % et 15,4 % des enfants et adolescents recevant le VAQ et le VAT, respectivement.

## 14.2 Résultats d'étude

Voir [14.4 Immunogénicité](#).

## 14.4 Immunogénicité

### Immunogénicité chez les adultes

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

#### Principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité

La noninfériorité du VAQ comparativement au VAT en ce qui concerne l'immunogénicité induite contre les souches communes a été vérifiée par une comparaison des moyennes géométriques post-vaccination des titres d'anticorps IH contre ces souches entre le vaccin quadrivalent et les vaccins trivalents (voir le tableau 5).

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

**Tableau 5. - Noninfériorité du VAQ comparativement au VAT contre les souches communes, en fonction des moyennes géométriques des titres d'anticorps IH 21 jours après la vaccination chez les adultes de 18 ans et plus– Échantillon selon le protocole – Étude INFQ3001**

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

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

Le rapport des moyennes géométriques ajustées et l'intervalle de confiance à 95 % ont été calculés selon l'analyse de la variance (ANOVA) des valeurs des titres transformées en log à la visite du 22<sup>e</sup> jour et comptaient le groupe d'âge, le pays, le centre et le groupe de vaccins en tant que facteurs du modèle.

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

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

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

b Données pour B Vic

c Données pour B Yam

d VAT(Vic)/VAQ

e VAT(Yam)/VAQ

### Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité

L'objectif secondaire d'évaluation de l'efficacité de l'étude INFQ3001 consistait à démontrer la supériorité du VAQ comparativement au VAT en ce qui concerne l'immunogénicité induite contre les souches B de lignée alternative. Cet objectif a été évalué par la comparaison des moyennes géométriques post-vaccination des titres d'anticorps IH contre les souches B de lignée alternative entre le VAQ et les deux VAT (voir le tableau 6).

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

**Tableau 6. - Supériorité du VAQ comparativement au VAT contre les souches B de lignée alternative en fonction de la moyenne géométrique post-vaccination des titres d'anticorps IH chez les adultes de 18 ans et plus – Échantillon pour analyse intégrale – Étude INFQ3001**

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

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

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

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

### Immunogénicité chez les enfants et les adolescents

L'étude INFQ3002 était une étude d'immunogénicité à répartition aléatoire, contrôlée par substance active, menée en double insu auprès d'enfants et d'adolescents de 3 à 17 ans. Elle recrutait des sujets primovaccinés, c.-à-d., des enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans, ainsi que ceux âgés de 3 à 8 ans ayant reçu  $\geq$  deux doses d'un vaccin contre la grippe saisonnière à intervalle d'au moins un mois; et des sujets non primovaccinés, c.-à-d., des enfants âgés de 3 à 8 ans qui n'avait pas reçu  $\geq$  deux doses d'un vaccin contre la grippe saisonnière à intervalle d'au

moins un mois. Les sujets primovaccinés ont reçu une dose unique. Les sujets non primovaccinés ont reçu deux doses à 4 semaines d'intervalle. En tout, 1 200 sujets ont été vaccinés (804 sujets primovaccinés et 396 sujets non primovaccinés) : 402 VAQ, 404 VAT<sub>(Vic)</sub>, 394 VAT<sub>(Yam)</sub>.

Principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité

La noninfériorité du VAQ comparativement au VAT en ce qui concerne l'immunogénicité induite contre les souches communes a été vérifiée par une comparaison des moyennes géométriques post-vaccination des titres d'anticorps IH contre ces souches entre le vaccin quadrivalent et les vaccins trivalents au jour 29 (sujets primovaccinés) ou au jour 57 (sujets non primovaccinés). La noninfériorité a été examinée en calculant, pour chacune des quatre souches, un intervalle de confiance bilatérale à 95 % des rapports des moyennes géométriques (RMG) pour comparer le VAT au VAQ, à l'aide du modèle d'analyse des variances (ANOVA) des valeurs des titres transformées en log.

Pour les quatre souches, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le rapport des moyennes géométriques (RMG; VAT versus VAQ) a chuté en-deçà de la marge de noninfériorité prédéfinie de 1,5, signifiant que la noninfériorité du VAQ par rapport au VAT était démontrée (voir Tableau 7).

**Tableau 7. - Noninfériorité du VAQ comparativement au VAT contre les souches communes, en fonction des moyennes géométriques des titres d'anticorps IH chez les enfants et les adolescents de 3 à 17 ans – Échantillon selon le protocole – Étude INFQ3002**

Souche	VAQ		VAT <sup>a</sup>		VAT <sup>a</sup> /VAQ
	N	MGT	N	MGT	RMG ajusté (IC à 95 %)
A (H1N1)	388	548,9	774	622,2	1,1 (0,98, 1,30)
A (H3N2)	388	1150	774	1194 TIV <sub>(Vic)</sub>	1,0 (0,90, 1,19) TIV <sub>(Vic)</sub> /QIV
B-Victoria	388	302,6	393	364,0 TIV <sub>(Yam)</sub>	1,2 (0,98, 1,46) TIV <sub>(Yam)</sub> /QIV
B-Yamagata	388	277,6	381	270,7	1,0 (0,81, 1,19)

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

Le RMG ajusté et l'IC à 95 % était calculés à l'aide de l'ANOVA des valeurs des titres transformées en log au 22<sup>e</sup> jour avec les groupes d'âge, le pays, le centre et le groupe de vaccin comme facteurs du modèle.  
N = Nombre de sujets sans données manquantes; IC = intervalle de confiance; ; MGT = moyenne géométrique des titres; RMG = rapport des moyennes géométriques; IH = inhibition de l'hémagglutinine; Vic = souche B/Victoria; Yam = souche B/Yamagata.

La noninfériorité du VAQ par rapport au VAT pouvait être conclue si, pour les quatre souches, la limite supérieure de l'IC à 95 % chutait en-deçà de 1,5.

a Les données sur les titres de l'IH des deux préparations trivalentes étaient regroupées pour les deux souches de type A.  
b Données pour B Vic  
c Données pour B Yam  
d VAT<sub>(Vic)</sub>/VAQ  
e VAT<sub>(Yam)</sub>/VAQ

### Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité

La supériorité du VAQ comparativement au VAT en ce qui concerne l'immunogénicité induite contre les souches B de lignée alternative a été évaluée en comparant les moyennes géométriques post-vaccination des titres d'anticorps IH contre les souches B de lignée alternative entre le VAQ et le VAT au jour 29 (sujets primovaccinés), ou au jour 57 (sujets non primovaccinés), à l'aide du même modèle ANOVA que pour l'analyse primaire. Les deux comparaisons ont été effectuées au seuil de signification bilatéral de 0,05.

Les réponses des anticorps IH obtenues avec les antigènes des souches B étaient supérieures aux réponses obtenues avec les antigènes de réactivité croisée des souches B de lignées alternatives chez les sujets de 3 à 17 ans (voir Tableau 8). Les résultats provenant de l'échantillonnage selon le protocole étaient semblables aux résultats provenant de l'échantillonnage pour l'analyse intégrale.

**Tableau 8. - Supériorité du VAQ comparativement au VAT contre les souches B de lignée alternative en fonction de la moyenne géométrique post-vaccination des titres d'anticorps IH chez les enfants et les adolescents de 3 à 17 ans – Échantillon pour analyse intégrale – Étude INFQ3002**

Souche	VAQ		VAT		VAT/VAT	
	N	MGT	N	MGT	RMG ajusté (IC à 95 %)	Valeur P
B-Victoria	396	306,7	389	VAT <sub>(Yam)</sub> 104,5	VAT <sub>(Yam)</sub> /VAQ 2,9 (2,36, 3,64)	< 0,0001
B-Yamagata	396	280,8	399	VAT <sub>(Vic)</sub> 38,3	VAT <sub>(Vic)</sub> /VAQ 7,3 (5,83, 9,03)	< 0,0001

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

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

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

### Efficacité d'INFLUVAC® TETRA chez les enfants de 6 - 35 mois :

L'efficacité d'INFLUVAC® TETRA a été évaluée dans une étude à répartition aléatoire, contrôlée par un vaccin non-antigrippale, menée à l'insu de l'observateur (INFQ3003) sur 3 saisons de la grippe, soit de 2017 à 2019 en Europe et en Asie. L'étude a été stratifiée par groupes d'âge de 6-11, 12-18, 19-24, et 25-35 mois. Des sujets sains âgés de 6 - 35 mois ont reçu deux doses d'INFLUVAC® TETRA (N=1 005) ou d'un vaccin non antigrippal témoin (N=995) à environ 28 jours d'intervalle. L'efficacité d'INFLUVAC® TETRA a été évaluée pour la prévention de l'amplification en chaîne par la polymérase après transcription inverse (RT-PCR) confirmée de la grippe A et/ou la grippe B liée à toute souche de la grippe. Tous les spécimens présentant un résultat RT-PCR positif étaient soumis à d'autres tests pour la viabilité en culture cellulaire et pour

déterminer si les souches virales circulantes concordaient avec celles comprises dans le vaccin. L'efficacité vaccinale d'INFLUVAC® TETRA dans la prévention de l'infection symptomatique de la grippe comparativement à un vaccin non antigrippal (VNA) chez des enfants âgés de 6 à 35 mois a été démontrée avec une efficacité globale de 54 % pour toutes les souches et de 68 % pour les souches contenues dans le vaccin (Voir le tableau 9).

**Tableau 9 – Efficacité chez les enfants de 6 à 35 mois**

	<b>INFLUVAC® TETRA N=1005</b>	<b>Vaccin non antigrippal témoin N=995</b>	<b>Efficacité du vaccin (IC à 95 %)</b>
Grippe confirmée par le laboratoire comme étant causée par :	n	n	
- Toute souche A ou B de la grippe	59	117	0.54 (0.37 - 0.66)
- Culture confirmant que les souches de vaccin concordent	19	56	0.68 (0.45 - 0.81)
L'efficacité vaccinale (EV) dans la prévention de l'infection symptomatique de la grippe causée par toute souche circulante de grippe saisonnière est définie en tant que 1-RR, avec RR le risque relatif d'infection de la grippe pour les enfants qui ont reçu un vaccin antigrippal quadrivalent (VAQ). Le risque relatif est estimé d'après le rapport de risque, au moyen du modèle des risques proportionnels de Cox. L'intervalle de confiance à 95 % pour l'EV est estimé en utilisant 1 moins les limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport de risque. Les groupes d'âge (6-11 mois, 12-18 mois, 19-24 mois, 25-35 mois et 6-24 mois), les cohortes et le pays, ainsi que le groupe de vaccin (VAQ ou VNA) sont des facteurs figurant dans le modèle de risques proportionnels de Cox.			
N=nombre de sujets vaccinés n=nombre des cas de grippe IC=intervalle de confiance			

On a évalué l'immunogénicité d'INFLUVAC® TETRA en termes de titre géométrique moyen d'anticorps IH (inhibant l'hémagglutinine) environ 28 jours après la deuxième vaccination pour les 3 saisons de la grippe.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbienne n'est requise pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

La toxicité à des doses répétées a été vérifiée chez des lapins mâles et femelles à l'aide d'un vaccin antigrippal saisonnier monovalent (trivalent) qui renfermait également un vaccin antigrippal avec adjuvant. La conclusion générale de cette étude a été que le vaccin antigrippal saisonnier utilisé pour cette étude n'a démontré aucune toxicité systémique lorsqu'il a été administré en 3 vaccinations subséquentes sur une période de 4 semaines.

**Toxicologie reproductive et développementale :** La toxicité sur la reproduction et le développement a été vérifiée à l'aide d'un vaccin saisonnier trivalent. Aucun résultat inhabituel n'a été obtenu et l'innocuité du vaccin a été confirmée pour cet aspect. Étant donné la similitude du

vaccin quadrivalent avec le vaccin trivalent (ou monovalent) utilisé pour ces études, une extrapolation des résultats du vaccin trivalent au vaccin quadrivalent est jugée justifiée.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

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

### INFLUVAC® TETRA

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

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir INFLUVAC® TETRA. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'INFLUVAC® TETRA.

#### Mises en garde et précautions importantes

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

Pourquoi INFLUVAC® TETRA est-il utilisé?

- INFLUVAC® TETRA est un vaccin utilisé pour empêcher les adultes et les enfants de 6 mois et plus de contracter la grippe.

Comment INFLUVAC® TETRA agit-il?

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

Il est particulièrement important pour certains groupes de gens d'être vaccinés. Ces groupes sont, notamment, les gens atteints de certaines maladies, les gens âgés, les personnes qui sont

plus susceptibles d'être exposées à l'infection ou qui prennent certains médicaments. En cas de doute sur la nécessité de vous faire vacciner, adressez-vous aux professionnels de la santé de votre région.

Quels sont les ingrédients d'INFLUVAC® TETRA?

Ingrédients médicinaux : INFLUVAC® TETRA est conforme aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la vaccination dans l'hémisphère nord pour la saison 2021/2022.

Chaque seringue pour injection préremplie de 0,5 mL contient de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine de chacune des souches suivantes :

- un virus de type A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09;
- un virus de type A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2);
- un virus de type B/Washington/02/2019 (lignée B/Victoria); et
- un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata).

Ingrédients non médicinaux : chlorure de calcium déshydraté, phosphate disodique déshydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, phosphate monobasique de potassium, chlorure de sodium, eau pour injection et peut aussi contenir d'infimes quantités résiduelles de bromure de cetyltriméthylammonium, protéines de poulet, matière à base d'œufs, formaldéhyde, sulfate de gentamicine (ou sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B), hydrocortisone, polysorbate 80, citrate de sodium, saccharose et tartrate de tylosine.

INFLUVAC® TETRA est disponible sous les formes posologiques suivantes :  
Seringues préremplies de 0,5 mL

Ne prenez pas INFLUVAC® TETRA si :

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

Consultez votre professionnel de la santé afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour en assurer la bonne utilisation si :

- vous faites de la fièvre ou vous sentez fiévreux;

- vous avez eu une réaction grave à un vaccin antigrippal dans le passé;
- vous avez déjà eu des problèmes de santé;
- vous êtes enceinte;
- vous prenez actuellement des médicaments (p. ex., immunosuppresseurs, anticoagulants tels que warfarine).
- vous vous êtes déjà évanoui, vous avez eu l'impression que vous alliez vous évanouir ou vous avez ressenti d'autres réactions liées au stress lors d'une injection dans le passé.

Comment prendre INFLUVAC® TETRA :

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

Dose habituelle :

Adultes : Une seule dose de 0,5 ml.

Enfants (6 mois et plus) : 0,5 mL. Pour les enfants de moins de 9 ans qui n'ont pas déjà été vaccinés, une deuxième dose de 0,5 mL devrait être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

L'innocuité et l'efficacité d'INFLUVAC® TETRA n'ont pas été établies chez les nourrissons de moins de 6 mois.

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

Surdosage :

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

Si vous croyez que vous, ou la personne que vous soignez, avez pris trop d'INFLUVAC® TETRA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

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

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

Il arrive que des gens manifestent des effets indésirables aux vaccins antigrippaux. Les plus fréquents de ces effets sont : fièvre, malaises, irritabilité (chez les enfants de 6 mois à 5 ans),

frissons, fatigue, maux de tête, transpiration, courbatures, douleur dans les articulations et chaleur. Les réactions cutanées sont notamment : rougeur, enflure, douleur, ecchymoses (ou « bleus »), durcissement de la peau au point d'injection et démangeaisons.

Ces réactions disparaissent généralement sans traitement en l'espace d'un à trois jours.

Plus rarement, des cas de névralgie (douleur siégeant sur le trajet des nerfs), de paresthésie (engourdissements et picotements), de convulsions (spasmes) et de thrombocytopénie (trouble sanguin) transitoire ont été signalés. Dans de rares cas, des réactions allergiques pourraient entraîner un choc anaphylactique.

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

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Fièvre	X		
Sensation de malaise	X		
Frissons	X		
Fatigue	X		
Céphalées	X		
Sudation	X		
Douleur musculaire ou articulaire	X		
Réactions cutanées			
Rougeur	X		
Enflure	X		
Douleur	X		
Ecchymoses	X		
(coloration bleue / noire de la peau)			
Rougeur de la peau au point d'injection	X		
PEU FRÉQUENT			
Névralgie		X	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Engourdissements et picotements		X	
Convulsions (spasmes)		X	
Thrombocytopénie transitoire (trouble sanguin)		X	
Réactions allergiques		X	
Inflammation des vaisseaux sanguins affectant temporairement les reins		X	
Troubles neurologiques		X	
Syndrome de Guillain-Barré		X	

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

#### Déclaration des effets secondaires soupçonnés

À l'intention du grand public :

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

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

À l'intention des professionnels de la santé :

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

Entreposage :

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

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

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Ce vaccin est efficace contre le virus de la grippe de la saison 2021/2022.

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

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

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada, sur le site Web du fabricant [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 844 596-9526.
- Cette information est actuelle jusqu'à la date de la dernière révision indiquée ci-dessous; une information plus à jour pourrait être disponible auprès du fabricant.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : 30 NOV 2021