

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^DINFLUVAC[®]
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 de chacune des souches virales recommandées par l'OMS et le CCNI.

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 :
01 mai 2018

Numéro de contrôle : 212659

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

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.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
MICROBIOLOGIE.....	24
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

DINFLUVAC®

vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intramusculaire ou injection sous-cutanée profonde	Seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale dans une suspension	INFLUVAC peut contenir des traces d'œufs (comme de l'ovalbumine, des protéines de poulet), du formaldéhyde, du bromure de cétyltriméthylammonium, du polysorbate 80 ou de la gentamicine, qui sont utilisés lors de la fabrication. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est un vaccin antigrippal sous-unité trivalent. 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 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). Les souches virales utilisées dans le vaccin pour 2018/2019 sont :

- souche virale de type A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09;
- souche virale de type A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2);
- souche virale de type B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage).

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

INFLUVAC (vaccin antigrippal, 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 les enfants âgés de 3 ans et plus.

Veillez consulter le Guide canadien d'immunisation pour obtenir les plus récentes recommandations :

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/guide-canadien-immunisation.html>

CONTRE-INDICATIONS

Le virus de la grippe qui entre dans la fabrication d'INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est propagé dans des œufs de poule. Par conséquent, ce vaccin ne doit pas être administré à quiconque présente des antécédents d'hypersensibilité (allergie) et surtout de réactions anaphylactiques aux œufs ou aux produits qui en sont dérivés.

Les réactions allergiques sont extrêmement rares et en général attribuées à une sensibilité extrême à certains composants du vaccin, probablement aux infimes quantités résiduelles de protéines d'œuf.

INFLUVAC ne doit pas être administré aux personnes qui présentent une hypersensibilité à ses substances actives, à l'un ou l'autre de ses excipients, de même qu'à n'importe quel ingrédient pouvant être présent à l'état de traces, comme les œufs, les protéines de poulet (comme l'ovalbumine), le formaldéhyde, le bromure de cétyltriméthylammonium, le polysorbate 80 ou la gentamicine. Pour obtenir une liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

Les réactions allergiques ou anaphylactiques à une dose antérieure de vaccin antigrippal sont des contre-indications à la vaccination.

L'immunisation avec INFLUVAC doit être reportée en présence de toute maladie aiguë, y compris une maladie neurologique aiguë ou instable, une maladie fébrile ou une infection évolutive.

Une maladie fébrile mineure, comme une infection bénigne des voies respiratoires supérieures, ne constitue pas, en général, une raison de reporter l'immunisation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Si INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est administré à des personnes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, notamment une corticothérapie, la réponse immunologique escomptée peut être atténuée. La réponse immunitaire chez les patients qui présentent une immunosuppression endogène ou iatrogène peut se révéler insuffisante.

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.

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 avant; il s'agit de réactions psychogènes à l'injection par aiguille. Ces réactions peuvent s'accompagner de plusieurs signes neurologiques, comme des troubles de la vision transitoires, une paresthésie et des mouvements tonico-cloniques, durant la période de récupération. Il est important d'avoir des mesures en place afin d'éviter les blessures en cas d'évanouissement.

INFLUVAC 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.

INFLUVAC ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

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 extra-hospitalier, 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.

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.

Les vaccins antipneumococciques et antigrippaux peuvent être administrés au cours d'une même visite, mais en des points distincts, au moyen d'aiguilles et de seringues stériles distinctes, sans effets indésirables accrus. Le vaccin antigrippal doit être administré une fois par année, mais le vaccin antipneumococcique est généralement administré une fois seulement aux adultes.

Le virus de la grippe subit parfois des changements antigéniques importants. C'est pourquoi des vaccins différents sont fabriqués chaque année. INFLUVAC, 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.

L'utilisation de doses fractionnées pour tenter de réduire l'intensité des réactions indésirables ne peut être recommandée, parce qu'on ne dispose pas de preuves suffisantes sur l'innocuité ou l'efficacité de ces doses moindres.

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

Hématologie

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Système nerveux

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Sensibilité/résistance

Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les vaccins antigrippaux inactivés, comme INFLUVAC, 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.

Femmes qui allaitent :

Des données permettent d'indiquer que le vaccin antigrippal est sûr chez les mères qui allaitent.

Fertilité :

On ne dispose d'aucune donnée sur la fertilité.

Pédiatrie :

INFLUVAC est indiqué chez les enfants âgés de 3 ans et plus. L'innocuité et l'efficacité d'INFLUVAC chez les enfants de moins de 3 ans n'a pas été établie. (Voir les sections **ESSAIS CLINIQUES** et **RÉFÉRENCES**).

Gériatrie (personnes > 65 ans) :

INFLUVAC est indiqué chez les personnes de 65 ans et plus (voir la section **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

Surveillance et essais de laboratoire

Après un vaccin antigrippal, des résultats faussement positifs ont été observés lors des tests sérologiques à l'aide de la méthode ELISA visant à détecter les anticorps dirigés contre le VIH-1, l'hépatite C et particulièrement le HTLV1. La technique appelée Western Blot réfute les résultats. Les réactions faussement positives transitoires peuvent être attribuables à une réaction de l'IgM au vaccin.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La vaccination au moyen d'INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) ne peut pas provoquer la grippe, parce que le vaccin ne renferme pas de virus vivant.

Les réactions locales comprennent : rougeur, enflure, démangeaisons, chaleur, douleur, restriction de la mobilité du bras, induration et ecchymoses. La réaction locale la plus fréquente

est une sensibilité au point d'injection qui peut durer jusqu'à deux jours chez les adultes, mais qui interfère rarement avec les activités normales. L'acétaminophène à titre prophylactique peut réduire la fréquence de la douleur au point d'injection.

Réactions systémiques : fièvre, sudation accrue, céphalées, malaises, frissons, myalgies, arthralgie et fatigue. La réaction systémique la plus fréquente est la céphalée.

Les réactions allergiques au vaccin antigrippal, qui dans de rares cas pourraient entraîner un choc anaphylactique, sont probablement une conséquence de l'hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants du vaccin.

Les troubles neurologiques qui ont été signalés après l'administration d'un vaccin antigrippal sont notamment : la névrite, l'encéphalomyélite, les convulsions fébriles et la paresthésie.

De rares cas de vasculite systémique ont été signalés chez des personnes après une vaccination antigrippale, mais la relation de cause à effet n'a pas été établie.

Effets indésirables du 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.

En tout, 1 856 patients ont reçu INFLUVAC avec thimérosal ou INFLUVAC sans thimérosal lors des essais cliniques. L'innocuité d'INFLUVAC a été évaluée lors des essais cliniques suivants : mises à jour annuelles obligatoires de la composition des souches portant sur au moins 50 adultes âgés de 18 à 60 ans et sur au moins 50 sujets âgés de 60 ans ou plus menées entre 1993 et 2002 au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal; une étude comparant INFLUVAC sans thimérosal et INFLUVAC avec thimérosal; une étude sur INFLUVAC sans thimérosal; et une étude menée auprès de 52 enfants à haut risque (âgés de six mois à quatre ans) vaccinés au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal.

Les évaluations d'innocuité (c.-à-d., réactogénicité locale et systémique) sont effectuées au cours des trois premiers jours suivant la vaccination.

Les effets indésirables qui suivent ont été observés au cours des essais cliniques aux fréquences indiquées ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1. Résumé des effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Système organique	Fréquents $\geq 1/100$, $< 1/10$
Troubles du système nerveux	Céphalées*
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Sudation*
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Myalgie, arthralgie*
Troubles généraux et atteintes au point d'injection	Fièvre, malaises, frissons, fatigue Réactions locales : rougeur, enflure, douleur, ecchymoses, induration*

*Ces réactions disparaissent habituellement après 1 ou 2 jours sans traitement.

Les données sur la réactogénicité se trouvent au Tableau 2.

Tableau 2. Réactions locales et systémiques au cours des trois jours suivant la vaccination au moyen d'INFLUVAC sans thimérosal (n = 197)

Total N = 197	Adultes N = 144 (âgés de 18 à 59 ans) % (n)	Sujets âgés N = 53 (âgés de 60 ans et plus) % (n)
Réactions locales		
Rougeurs	17,4 (25)	3,8 (2)
Enflure	11,8 (17)	3,8 (2)
Démangeaisons	3,5 (5)	7,5 (4)
Chaleur	7,6 (11)	5,7 (3)
Douleur au toucher	41,7 (60)	5,7 (3)
Douleur persistante	3,5 (5)	1,9 (1)
Restriction de la mobilité du bras	13,2 (19)	3,8 (2)
Induration	16,7 (24)	1,9 (1)
Ecchymoses	4,2 (6)	3,8 (2)
Réactions systémiques		
Sudation accrue	3,5 (5)	3,8 (2)
Céphalées	11,8 (17)	1,9 (1)
Malaises	2,8 (4)	3,8 (2)
Insomnie	3,5 (5)	3,8 (2)
Frissons	2,1 (3)	0,0 (0)

Les données tirées d'études cliniques sur INFLUVAC sans thimérosal montrent que les réactions locales sont survenues le plus souvent le premier jour suivant la vaccination (37,1 %) et ont diminué au cours des deuxième et troisième jours, pour atteindre 30,5 % et 14,7 %, respectivement. Pour ce qui est des réactions systémiques, peu de participants à l'étude ont fait état de réactions systémiques et les chiffres signalés sont demeurés stables au cours des trois premiers jours (8,6 %, 7,6 % et 5,1 %, respectivement).

Comme le résume le Tableau 3, les réactions, tant locales que systémiques, associées aux deux préparations sont comparables. La réaction locale la plus fréquente a été la douleur au toucher (31 % et 32 % pour le vaccin avec et sans thimérosal, respectivement), et la réaction systémique la plus fréquente a été la céphalée (11 % et 9 % pour le vaccin avec et sans thimérosal, respectivement).

Tableau 3. Comparaison de la réactogénicité au vaccin INFLUVAC sans thimérosal versus avec thimérosal

Paramètre d'évaluation	INFLUVAC sans thimérosal n = 197 % (n)	INFLUVAC avec thimérosal n = 1 692 % (n)
Douleur au toucher au point d'injection	32 % (63)	31 % (52)
Céphalées	9 % (18)	11 % (19)
Tout symptôme local	45 % (89)	45 % (76)
Tout symptôme systémique	14 % (28)	19 % (32)
Inconfort modéré ou sévère	0 % (0)	3 % (51)

Innocuité chez des enfants à haut risque

Une étude clinique regroupant des enfants à haut risque atteints de maladie respiratoire

chronique ou de maladie cardiaque congénitale, âgés de six mois à quatre ans, à qui on a administré INFLUVAC avec thimérosal (Tableau 4), a révélé que le vaccin était bien toléré. Après chacune des deux vaccinations, l'incidence des réactions locales (23 %) et systémiques (48 %), quelles qu'elles soient dans ce groupe en particulier, a été jugée comparable à celle qui avait été signalée chez des adultes en bonne santé. Ces enfants ont reçu deux vaccinations distinctes et on mesurait en outre chez eux les paramètres de perte d'appétit et d'exacerbation des pleurs et de l'irritabilité. Toutes les réactions ont été consignées dans le questionnaire par le parent/tuteur (plutôt que d'être signalées directement). Les réactions consignées se sont révélées de nature relativement mineure et ont disparu en l'espace de quelques jours.

Tableau 4. Réactions au vaccin signalées après l'administration (72 heures) d'INFLUVAC avec thimérosal chez des enfants à haut risque âgés de 6 mois à 4 ans

	Répartition des réactions après :											
	1 ^{re} vaccination				2 ^e vaccination				Toute vaccination			
	Oui		Non		Oui		Non		Oui		Non	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Réactions locales de tous types	8	15	44	85	7	14	44	86	12	23	40	77
Réactions systémiques de tous types	17	33	35	67	12	24	39	76	25	48	27	52
Toutes réactions	23	44	29	56	14	27	37	73	29	56	23	44

Bien qu'en tout 15 réactions indésirables graves aient été signalées chez 13 des enfants (définies par l'hospitalisation), elles se sont révélées relativement mineures. En raison de la maladie respiratoire chronique ou de la maladie cardiaque congénitale sous-jacente chez ces patients et du fait de leur jeune âge, on comprend que leurs médecins les aient hospitalisés, même en présence de réactions mineures au vaccin qui, autrement, auraient pu être traitées à domicile. Quatre de ces réactions indésirables graves sont survenues lors d'admissions prévues (pour cathétérisme cardiaque [3] ou biopsie jéjunale).

Seules deux de ces réactions indésirables graves (chez deux sujets) ont été jugées par les investigateurs comme étant possiblement reliées à l'administration du vaccin : « toux et diarrhée plus marquées » et « pyrexie, écoulement nasal et toux ».

Innocuité chez les enfants asthmatiques

Les données d'innocuité sur INFLUVAC avec thimérosal ont été présentées lors d'une récente publication faisant état d'une étude contrôlée par placebo menée à l'initiative d'un investigateur chez des enfants asthmatiques de 6 à 18 ans qui avaient pris des antiasthmatiques au cours de l'année précédant l'étude. L'étude a été effectuée au cours de deux saisons grippales consécutives (1999-2000 et 2000-2001), mais les patients ne pouvaient y participer qu'au cours d'une seule des saisons. En tout, 696 enfants ont pris part à l'étude et 347 d'entre eux ont été vaccinés au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal. Les exacerbations de l'asthme lié à la grippe ont été comparables en termes de nombre et de gravité dans le groupe vacciné et dans le groupe sous placebo. On a découvert que la durée des exacerbations était de trois jours plus courte dans

le groupe vacciné avec INFLUVAC. Aucune réaction indésirable grave au vaccin n'a été observée lors de cette étude.

Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

En plus des effets indésirables aussi observés durant les essais cliniques, on a rapporté lors de la surveillance post-commercialisation les effets indésirables suivants :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire.

Troubles du système immunitaire :

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

Troubles du système nerveux :

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

Troubles vasculaires :

Vasculite, avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

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

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

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

À ce jour, rien n'indique que le vaccin antigrippal prédisposerait au syndrome de Reye.

Le syndrome oculorespiratoire (SOR) a été signalé de façon sporadique au Canada, aux États-Unis et en Europe après une immunisation antigrippale. Depuis la saison 2000-2001, le SOR se définit comme l'apparition de rougeurs oculaires bilatérales et [ou] de symptômes respiratoires

(toux, respiration sifflante, sensation d'oppression thoracique, difficulté respiratoire, problèmes de déglutition, enrouement ou maux de gorge) et [ou] d'une enflure du visage dans les 24 heures qui suivent l'administration du vaccin antigrippal. Le mécanisme pathophysiologique qui sous-tend le SOR demeure inconnu.

Après la saison de la grippe 2000-2001, un nombre moins important de cas de SOR ont été signalés à Santé Canada.

Veillez consulter *le Guide canadien d'immunisation* pour obtenir plus de détails sur l'administration du vaccin et le traitement des effets indésirables.

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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

On ne connaît l'existence d'aucune interaction entre INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) et d'autres vaccins ou médicaments.

Interactions médicament-médicament

INFLUVAC peut être 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.

Théophylline et anticoagulants

Le vaccin antigrippal peut entraver la clairance de la théophylline et d'anticoagulants comme la warfarine. Toutefois, les études cliniques n'ont montré aucun effet indésirable pouvant être attribué à ces médicaments chez les patients recevant un vaccin antigrippal.

Interactions médicament-aliment

Inconnues.

Interactions médicament-herbe médicinale

Inconnues.

Effets du médicament sur les résultats d'essais de laboratoire

Après un vaccin antigrippal, des résultats faussement positifs ont été observés lors des tests sérologiques à l'aide de la méthode ELISA visant à déceler les anticorps dirigés contre le VIH-1, l'hépatite C et particulièrement le HTLV1. 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.

Effets du médicament sur le style de vie

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'INFLUVAC chez les adultes et les enfants âgés de 3 ans et plus est de 0,5 mL. Chez les enfants, pour ceux qui n'ont pas été vaccinés précédemment, une deuxième dose doit être administrée à au moins 4 semaines d'intervalle.

Administration

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.

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.

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

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

INFLUVAC doit atteindre la température ambiante (15 et 25°C) avant d'être administré.

Pour les seringues sans aiguille, retirer le capuchon et y fixer une aiguille.

Il faut agiter la seringue préremplie afin de distribuer uniformément la suspension avant son administration.

Retirer le capuchon de l'aiguille, expulser l'air que pourrait contenir la seringue en tenant l'aiguille à la verticale vers le haut et en enfonçant lentement le piston.

Ne pas administrer par voie intravasculaire.

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

Reconstitution : INFLUVAC est présenté sous forme de suspension prête pour l'injection en doses de 0,5 mL.

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est un vaccin sous-unité trivalent contenant un virus de la grippe inactivé, mis en croissance dans un œuf à partir des antigènes de surface isolés des souches de myxovirus influenzae A et B. L'inoculation de l'antigène préparé à partir d'un virus de la grippe inactivé stimule la production d'anticorps spécifiques. Une protection n'est conférée que contre les souches de virus à partir desquelles le vaccin a été préparé ou contre des souches étroitement apparentées.

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. Bien que les virus de la grippe B se soient montrés plus stables sur le plan antigénique comparativement aux virus de la grippe A, on observe néanmoins une variation antigénique. C'est pourquoi on assiste encore de nos jours à d'importantes épidémies de maladies respiratoires causées par des variantes de la grippe. Les caractéristiques antigéniques des souches du virus de la grippe actuelles et émergentes forment la base à partir de laquelle sont sélectionnées les souches virales qui entrent dans la fabrication de chaque vaccin annuel.

Chaque vaccin antigrippal annuel renferme trois souches virales, représentant les virus de la grippe les plus susceptibles de circuler au Canada sur la base des recommandations formulées par l'OMS pour l'hémisphère Nord.

Pharmacodynamie

Les taux d'anticorps protecteurs sont généralement atteints en l'espace de deux à trois semaines suivant la vaccination.

Pharmacocinétique

Étant donné qu'il s'agit d'un produit vaccinal, les études de pharmacocinétique ne s'appliquent pas.

Durée de l'effet

Les titres d'anticorps protecteurs durent généralement au moins six mois et peuvent persister jusqu'à un an ou plus. De nouveaux vaccins antigrippaux sont fabriqués chaque année, conformément aux recommandations de l'OMS. Il faut donc s'attendre à ce que les patients vaccinés peu de temps avant le début de l'activité grippale prévue (novembre, dans l'hémisphère Nord) soient protégés contre la grippe ou ses complications durant toute la saison de la grippe (de novembre à avril).

Les données sérologiques couvrant une période de 52 semaines à partir de la vaccination de sujets adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans ont montré une diminution substantielle des titres d'anticorps, phénomène prévisible en ce qui concerne les vaccins antigrippaux. Pourtant, les moyennes géométriques de titres (MGT) à 52 semaines sont nettement supérieures aux valeurs prévacinales. Le déclin des MGT observé au cours d'une période d'un an a été d'environ 50-70 % pour les deux souches. Les taux soutenus de titres d'anticorps protecteurs concordent avec la protection attendue durant une saison grippale, soit jusqu'à six mois après la vaccination.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) doit être conservé entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler. Conserver dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

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

Étant donné qu'aucune étude de compatibilité n'a été menée, ce produit ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) doit atteindre la température ambiante (15 et 25°C) avant d'être utilisé. S'assurer de retourner le produit au réfrigérateur dans les 24 heures si non utilisé.

Bien agiter avant l'utilisation. Inspecter visuellement avant l'injection.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) est présenté dans une seringue préremplie de suspension pour injection (verre, type I) avec / sans aiguille.

Composition

Une dose unique (0,5 mL) contient ce qui suit :

Ingrédients actifs

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

- souche virale de type A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180);
- souche virale de type A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104);
- souche virale de type B/Colorado/06/2017 (souche B/Victoria/2/87) (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A).

Autres ingrédients

Excipients

Chlorure de potassium	0,1 mg
Phosphate monobasique de potassium	0,1 mg
Phosphate disodique déshydraté	0,67 mg
Chlorure de sodium	4,0 mg
Chlorure de calcium déshydraté	0,067 mg
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,05 mg
Eau pour injection	Jusqu'à 0,5 mL

Reliquats du procédé de fabrication

INFLUVAC peut renfermer également d'infimes quantités résiduelles d'œuf, de protéines de poulet, de formaldéhyde, de bromure de cétyltriméthylammonium, de polysorbate 80 et de gentamicine.

INFLUVAC ne contient ni thimérosal, ni mercure, ni agent de conservation.

Conditionnement

INFLUVAC est présenté en seringues de verre préremplies avec / sans aiguille de 0,5 mL de suspension pour injection. Les seringues sont faites de verre neutre de type 1. Le système récipient-fermeture utilisé pour INFLUVAC est exempt de latex.

INFLUVAC est présenté dans les formats suivants :

Emballage simple – la seringue est emballée dans une boîte de carton munie d'un sceau d'inviolabilité.

Emballage de dix – les seringues sont emballées dans une boîte de carton munie d'un sceau

d'inviolabilité prévue pour 10 seringues.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : Vaccin sous-unité contre le virus de la grippe (antigène de surface inactivé).
- Nom chimique : Stock monovalent renfermant les antigènes de surface hémagglutinine et neuraminidase inactivés des souches du virus de la grippe recommandées par l’OMS/CCNI.
- Propriétés physicochimiques : Le stock monovalent est un liquide de limpide à légèrement opalescent. Le pH du stock monovalent est de 6,9 à 7,5.

Caractéristiques du produit

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

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

- souche virale de type A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)
- souche virale de type A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104);
- souche virale de type B/Colorado/06/2017 (souche B/Victoria/2/87) (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A).

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

Le virus de travail est dilué dans une suspension principale qui est ensuite inoculée à des œufs embryonnés. Les œufs inoculés sont mis en incubation pendant environ trois jours. Après l’incubation, ils sont refroidis jusqu’à 5 ± 3 °C pendant 12 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 trois stocks monovalents et sur la dilution de la substance médicamenteuse qui joue le rôle de tampon afin de produire le stock final (= trivalent). 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.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation des essais

L'analyse des données inclut 24 études de vaccination effectuée au moyen d'INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) avec thimérosal durant la période allant de 1993 à 2002, une étude comparant INFLUVAC (vaccin antigrippal, antigène de surface, inactivé) sans thimérosal et INFLUVAC avec thimérosal et une étude de mise à jour annuelle avec INFLUVAC sans thimérosal. Un aperçu de l'exposition et des données démographiques est donné aux Tableaux 5 à 6. En tout, 1 659 sujets âgés de six mois et plus ont été vaccinés au moyen de doses standard d'INFLUVAC avec thimérosal : 1 010 adultes en bonne santé (18 à 60 ans), 597 sujets âgés (> 60 ans), 85 adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans, lors d'un essai comparatif, et 52 enfants à haut risque (6 mois à 4 ans) (Tableau 6). En tout, 197 sujets de 18 ans et plus ont été vaccinés au moyen de doses standard d'INFLUVAC sans thimérosal (Tableau 5) : 84 sujets âgés de 18 à 60 ans dans le cadre d'un essai comparatif, 60 sujets en bonne santé âgés de 18 à 60 ans dans le cadre d'une étude de mise à jour annuelle des souches et 53 sujets âgés de 60 ans et plus dans le cadre d'une étude de mise à jour annuelle des souches.

Tableau 5. Résumé des données démographiques sur les patients ayant reçu INFLUVAC sans thimérosal

Numéro de l'essai	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets vaccinés	Âge moyen (valeurs extrêmes)	Sexe N _{homme} /N _{femme}
25 ¹	À double insu, randomisé, avec groupes parallèles	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	84	38.3 (18-59)	44/40
26 ² (sujets adultes)	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	60	29.8 (18-59)	16/44
26 ² (sujets âgés)	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,5 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 3 semaines	53	68.2 (60-79)	26/27

¹ Étude parallèle, comparative, à double insu avec INFLUVAC sans thimérosal et INFLUVAC standard. Ici, seules les données relatives à INFLUVAC sans thimérosal ont été incluses.

² Autrefois, les études de mise à jour annuelle étaient effectuées chez de jeunes adultes (≥ 18 et ≤ 60 ans) et chez des sujets âgés (> 60 ans); lors des études récentes de mise à jour annuelle, les deux groupes d'âge participaient au même protocole.

³ En 2003, aucune étude de mise à jour annuelle distincte n'a été nécessaire, étant donné que la composition des souches n'avait pas changé depuis la saison grippale antérieure.

Tableau 6. Résumé des données démographiques sur les enfants à haut risque âgés de 6 mois à 4 ans ayant reçu INFLUVAC avec thimérosal

Numéro de l'essai	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets vaccinés	Âge moyen (valeurs extrêmes)	Sexe N _{homme} /N _{femme}
27	Ouvert, par rapport aux valeurs de départ	seringue préremplie de 0,25 mL renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine par souche virale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée profonde, et 4 semaines	52 ¹	19,5 mois (6-48 mois)	25/27

¹ 52 enfants qui ont débuté l'étude, dont 51 ont terminé l'étude.

Résultats de l'étude

Immunogénicité

Les données d'immunogénicité étaient les titres pré- et post-vaccination par sujet et souche vaccinale, déterminés par duplication. Après transformation logarithmique, les paramètres d'immunogénicité demandés par le CPMP (Tableau 7) ont été calculés selon chaque étude. L'ordre moyen d'augmentation (OMA), le nombre de sujets obtenant des titres protecteurs de plus de 40 après la vaccination (séroprotection [SP_{post}]) et les nombres d'augmentation des titres équivalant au moins au quadruple (séroconversion [SC]). De plus, la moyenne géométrique des titres (MGT) pré- et post-vaccination et les nombres de sujets obtenant un titre protecteur de plus de 40 avant la vaccination (SP_{pré}), ont été déterminés.

Tableau 7. Critères d'évaluation des vaccins antigrippaux, selon le CPMP

Tranche d'âge	Paramètres sérologiques	Critères
Adultes de 18 à 60 ans	OMA	> 2,5 fois
	SP (% de sujets obtenant un titre > 40)	> 70 %
	SC (% de sujets séroconvertis ou ayant une élévation des titres équivalant au moins au quadruple)	> 40 %
Adultes ≥60 ans (sujets âgés)	OMA	> 2,0 fois
	SP (% de sujets obtenant un titre > 40)	> 60 %
	SC (% de sujets séroconvertis ou ayant une élévation des titres équivalant au moins au quadruple)	> 30 %

Dans l'ensemble des 26 études menées chez les adultes jeunes et âgés, les critères actuels du CPMP pour une immunogénicité suffisante (répondant à au moins l'un des critères pour chacune des trois souches) ont été atteints. En fait, dans 24 études sur 26, les trois critères ont été atteints pour toutes les souches vaccinales. L'absence de thimérosal n'a pas affecté l'immunogénicité du vaccin puisque les trois critères du CPMP pour les trois souches ont été atteints et aucune différence n'a été notée comparativement au produit avec thimérosal.

Étant donné qu'il n'y a pas de critères du CPMP pour les enfants, les critères du CPMP fixés pour les sujets adultes ont été utilisés pour évaluer les données observées chez les enfants à haut risque. Les critères du CPMP pour l'immunogénicité ont été atteints auprès de cette population spécifique de jeunes enfants à risque.

Les Tableaux 8 à 9 montrent les paramètres sérologiques pour toutes les études chez les adultes/sujets âgés, selon les types et les sous-types. La réponse sérologique, mesurée par un certain nombre de paramètres, s'est révélée excellente dans la plupart des cas, ce qui confirme les observations antérieures.

Pour INFLUVAC avec thimérosal, les 74 valeurs d'OMA et de SC ont excédé les critères du CPMP, de même que 71 des 74 valeurs de SP_{post}. Dans 44 cas, les valeurs de SP_{post} étaient supérieures à 90 %. Dans trois études, les valeurs de SP_{post} de certaines souches n'ont pas atteint la valeur requise par le CPMP : l'étude n° 2 (sujets âgés) pour les souches virales A-H₁N₁ et B et l'étude n° 9 (jeunes adultes) pour la souche virale A-H₃N₂. Le critère global du CPMP a néanmoins été atteint dans ces trois études (c.-à-d., les autres critères du CPMP pour ces souches ont été atteints). Pour INFLUVAC sans thimérosal, les critères du CPMP sur le plan des OMA, SC et SP_{post} ont été atteints avec les trois souches utilisées.

Une étude comparative a analysé l'effet de l'absence de l'agent de conservation thimérosal sur l'immunogénicité du vaccin. Les résultats obtenus au cours de cette étude (Tableaux 8 et 9), montrent que l'absence d'un agent de conservation n'exerce aucun effet sur l'efficacité du vaccin.

Dans l'étude auprès des enfants à risque élevé âgés de 6 mois à 4 ans (Tableau 10), le vaccin a donné lieu à une forte réaction immunogène contre les trois antigènes hémagglutinine. En fait, les critères du CPMP applicables aux sujets adultes et âgés ont également été atteints pour ce groupe spécifique.

Tableau 8. Paramètres sérologiques pour INFLUVAC sans thimérosal – pré- et post-MGT, OMA, pré- et post-SP et SC

N° de l'étude	Sous-type	N	MGT _{pré} * [†]		MGT _{post} * [†]		OMA*		SP _{pré} * [†]		SP _{post} * [†]		SC*	
25 ¹	A-H ₃ N ₂	84	13,4	(10,4 – 17,3)	254,8	(207,0 – 313,7)	19,0	(14,1 – 25,7)	23	(14 – 32)	98	(94 – 100)	85	(77 – 92)
	A-H ₁ N ₁	59 ²	7,5	(5,8 – 9,6)	307,5	(263,1 – 359,5)	41,0	(30,7 – 54,9)	12	(5 – 23)	100	(94 – 100)	93	(84 – 98)
	B	59 ²	14,5	(10,6 – 19,8)	250,5	(217,3 – 288,9)	17,3	(13,2 – 22,7)	34	(22 – 47)	100	(94 – 100)	97	(88 – 100)
26 ² adultes	A-H ₃ N ₂	59 ²	30,9	(21,3 – 44,8)	385,5	(337,4 – 440,4)	12,5	(8,3 – 18,8)	58	(44 – 70)	100	(94 – 100)	75	(62 – 85)
	A-H ₁ N ₁	59 ²	7,5	(5,8 – 9,6)	307,5	(263,1 – 359,5)	41,0	(30,7 – 54,9)	12	(5 – 23)	100	(94 – 100)	93	(84 – 98)
	B	59 ²	14,5	(10,6 – 19,8)	250,5	(217,3 – 288,9)	17,3	(13,2 – 22,7)	34	(22 – 47)	100	(94 – 100)	97	(88 – 100)
26 ² sujets âgés	A-H ₃ N ₂	53	34,5	(22,6 – 52,6)	262,2	(205,4 – 334,8)	7,6	(5,0 – 11,5)	53	(39 – 67)	96	(87 – 100)	64	(50 – 77)
	A-H ₁ N ₁	53	13,5	(9,8 – 18,5)	106,8	(84,7 – 134,7)	7,9	(5,3 – 11,9)	32	(20 – 46)	96	(87 – 100)	62	(48 – 75)
	B	53	20,9	(14,8 – 29,6)	182,9	(152,8 – 219,0)	8,7	(6,1 – 12,5)	42	(28 – 56)	98	(90 – 100)	75	(62 – 86)

* Moyennes géométriques et intervalles de confiance à 95 %.

¹ Sujets vaccinés au moyen d'INFLUVAC sans thimérosal dans l'étude S201.3.118.

² Mise à jour annuelle de 2004 (protocole S201.3.120) portant sur des populations adultes et âgées dans un protocole. Provenant de 60 sujets de 18 à 60 ans, les données relatives à un sujet ont été exclues lors de l'échantillonnage sérologique en raison d'une infection concomitante au cours de l'étude.

[†] Proportion (x 100 %) et intervalles de confiance à 95 %.

MGT = moyenne géométrique des titres; OMA = ordre moyen d'augmentation; SP = séroprotection; SC = séroconversion

Tableau 9. Paramètres sérologiques pour INFLUVAC avec et sans thimérosal – pré- et post-MGT, OMA, pré- et post SP et SC

N° de l'étude	Sous-type	N	MGT _{pré} * [†]		MGT _{post} * [†]		OMA*		SP _{pré} * [†]		SP _{post} * [†]		SC*	
25 ¹	A-H ₃ N ₂	84	13,4	(10,4 – 17,3)	254,8	(207,0 – 313,7)	19,0	(14,1 – 25,7)	23	(14 – 32)	98	(94 – 100)	85	(77 – 92)
	A-H ₁ N ₁	84	5,8	(5,1 – 6,6)	131,2	(99,7 – 172,5)	22,7	(17,2 – 29,9)	4	(0 – 8)	86	(78 – 93)	82	(74 – 90)
	B	84	5,1	(4,9 – 5,4)	71,2	(53,9 – 94,0)	13,9	(10,6 – 18,3)	0		77	(68 – 86)	77	(68 – 86)
25**	A-H ₃ N ₂	83	18,6	(14,1 – 24,5)	231,5	(185,8 – 288,4)	12,4	(8,8 – 17,6)	35	(25 – 45)	98	(94 – 100)	70	(60 – 80)
	A-H ₁ N ₁	83	5,9	(5,2 – 6,6)	107,9	(82,1 – 142,0)	18,3	(13,9 – 24,2)	4	(0 – 8)	84	(77 – 92)	82	(74 – 90)
	B	83	5,9	(5,3 – 6,6)	61,3	(45,1 – 83,5)	10,3	(7,6 – 14,2)	2	(0 – 6)	72	(63 – 82)	67	(57 – 78)

¹ Sujets vaccinés au moyen d'INFLUVAC sans thimérosal dans l'étude S201.3.118.

** Sujets vaccinés au moyen d'INFLUVAC avec thimérosal dans l'étude S201.3.118.

MGT = moyenne géométrique des titres; OMA = ordre moyen d'augmentation; SP = séroprotection; SC = séroconversion

Tableau 10. Paramètres sérologiques pour INFLUVAC avec thimérosal – pré- et post-MGT, OMA, pré- et post SP et SC; enfants à risque élevé âgés de 6 mois à 4 ans

N° de l'étude	Sous-type	N	MGT _{pré} *		MGT _{post} *		OMA*		SP _{pré} †	SP _{post} †	SC†
27	A-H ₃ N ₂	51	13,1	(8,7 – 19,6)	76,2	(40,9 – 142,2)	5,8	(4,3 – 7,9)	25 (14 – 40)	55** (40 – 69)	55 (40 – 69)
	A-H ₁ N ₁	51	5,2	(4,8 – 5,6)	56,0	(38,1 – 82,3)	10,8	(7,5 – 15,4)	2 (0 – 11)	71 (56 – 83)	71 (56 – 81)
	B	51	6,2	(5,1 – 7,6)	65,3	(44,3 – 96,4)	10,5	(7,4 – 14,8)	6 (1 – 17)	71 (56 – 83)	69 (54 – 81)

* Moyennes géométriques et intervalles de confiance à 95 %.

† Proportion (x 100 %) et intervalles de confiance à 95 %.

** Comparativement aux critères du CPMP pour les adultes et les sujets âgés, les taux de séroprotection post-vaccinale ont été atteints pour les souches A-H₁N₁ et B. La souche A-H₃N₂ a donné lieu à une réponse relativement moindre, bien qu'elle ait néanmoins conféré une protection chez un nombre important de sujets vaccinés.

MGT = moyenne géométrique des titres; OMA = ordre moyen d'augmentation; SP = séroprotection; SC = séroconversion

Études chez des enfants

L'indication pédiatrique d'INFLUVAC est appuyée par des études publiées entre 1997 et 2014 chez des enfants en bonne santé et à haut risque âgés de 3 à 17 ans (voir la section **RÉFÉRENCES**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée pour INFLUVAC.

MICROBIOLOGIE

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée pour INFLUVAC.

TOXICOLOGIE

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée pour INFLUVAC.

RÉFÉRENCES

1. Armstrong PK, et al. Epidemiological study of severe febrile reactions in young children in Western Australia caused by a 2010 trivalent inactivated influenza vaccine. *BMJ Open*. 30 mai 2011; 1(1):e000016.
2. Blyth CC, et al. Trivalent influenza vaccine and febrile adverse events in Australia, 2010: clinical features and potential mechanisms. *Vaccine*. 18 juillet 2011; 29(32):5107-13.
3. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machala M, Klukowska A, Laguna P, Sikorska-Fic B [Brydak 1998a]. Efficacy of subunit trivalent influenza vaccine in previously vaccinated children suffering from hemophilia. *Clin Microbiol Infect*. 1998; 4(10):589-593.
4. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machala M, Jackowska T, Sikorska Fic B [Brydak 1998b]. Immunogenicity of subunit trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(2):125-9.
5. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machala M, Jackowska T. Studies on the humoral immune response to hemagglutinin of influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy treatment. *Int J. Pediatr Hem. Oncol*. 2000;7(11):29-40.
6. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial [2004a]. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 février 2004; 169(4):488-93 (supplément de données en ligne dans : www.atsjournals.org).
7. Bueving HJ, van der Wouden JC, Raat H, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Molken MR, Thomas S [2004b]. Influenza vaccination in asthmatic children: effects on quality of life and symptoms. *Eur Respir J*. 2004; 24(6):925-31.
8. Daubeney P, Taylor CJ, McGaw J et al. Immunogenicity and tolerability of a trivalent influenza subunit vaccine (Influvac®) in high-risk children aged 6 months to 4 years. *Br J Clin Pract*. 1997; 51(2):87-90.
9. Davies JR, Grilli EA. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect* 1989; 1 02:325-333.
10. Eyubova AA, Nasrullayeva GM. Combination of Influvac® vaccine and immunomodulator IRS-19 in the prophylaxis and treatment of virus respiratory infection. *Azerbaijan Metabolizm Jumali* 2001; 27-30.

11. Ghendon YZ, Kaira AN, Elshina GA. The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly. *Epidemiol Infect.* 2006;134(1):71-78.
12. Jansen AGSC, Sanders EAM, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. I. *J Pediatr.* 2008; 153(6):764-770.e2.
13. Kelly H, et al. Quantifying benefits and risks of vaccinating Australian children aged six months to four years with trivalent inactivated seasonal influenza vaccine in 2010. *Euro Surveill.* 2010; 15(37).
14. Klukowska A, Brydak LB, Laguna P, Machala M, Sikorska-Fic B, Rokicka-Milewska, R. Immunological response to influenza vaccination of hemophiliac children. [Odpowiedz immunologiczna na szczepienia przeciw grypie u dzieci chorych na hemofili;]; *Ac Hematol Pol* 1998; 29(1):115-20.
15. Petousis-Harris H, Poole T, Turner N, Reynolds G. Febrile events including convulsions following the administration of four brands of 2010 and 2011 inactivated seasonal influenza vaccine in NZ infants and children: The importance of routine active safety surveillance. *Vaccine.* 2012; 30(33):4945-52.
16. Rokicka-Milewska R, Brydak LB, Machala M, et Klukowska A. Antibody response to influenza vaccine in children with severe and mild hemophilia. *Int J Ped Hematol/Oncol.* vol. 2000; 7(1):21-27.
17. Schaad UB, Biilmann U, Burger R et al. Comparison of immunogenicity and safety of a virosome influenza vaccine with those of a subunit influenza vaccine in pediatric patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1163-7.
18. Shahgholi E, Ehsani MA, Salamati P, Maysamie A, Sotoudeh K, Mokhtariazad T. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy. *Pediatric Blood and Cancer.* 2010; 54(5):716-720.
19. Stokes, B, 2010. Ministerial Review into the Public Health Response into the Adverse Events to the Seasonal Influenza Vaccine. Final Report to the Minister for Health. Government of Western Australia (WA). Department of Health. http://www.health.wa.gov.au/publications/documents/Stokes_Report.pdf
20. Uchaykin VF, Schamscheva OV, Novikova IN, Arzamasteva YY. Use of ribomunil as combination prophylaxis of influenza and acute respiratory diseases in children. *Pediatriya* 2000(6).
21. Wood NJ, Blyth CC, Willis GA, et al. The safety of seasonal influenza vaccines in Australian children in 2013. *Med J Aust.* 2014; 201(10):596-600.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^DINFLUVAC[®]

vaccin antigrippal, antigène de surface, 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 d'INFLUVAC 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 d'INFLUVAC. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

INFLUVAC est un vaccin utilisé pour empêcher les individus vaccinés de contracter la grippe ou pour atténuer les symptômes de la grippe.

Les effets de ce médicament :

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

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

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

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

Le vaccin INFLUVAC 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 ne doit pas être administré aux personnes qui sont allergiques aux principes actifs ou à l'un ou l'autre des excipients de la préparation et aux résidus d'œuf, aux protéines de poulet, au formaldéhyde, au bromure de cétyltriméthylammonium, au polysorbate 80 ou à la gentamicine. Pour obtenir une liste complète des excipients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.

Quiconque a déjà manifesté une réaction allergique lors d'une vaccination antigrippale NE DOIT PAS être vacciné au moyen d'INFLUVAC.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux est composé des antigènes de surface neuraminidase et hémagglutinine provenant des souches virales suivantes, conformément aux recommandations de l'OMS et du CCNI : un virus de type A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09, un virus de type A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) et un virus de type B/Colorado/06/2017 (souche B/Victoria/2/87).

Les autres ingrédients sont :

Chlorure de potassium, phosphate monobasique de potassium, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté et eau pour injection.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.

Les formes posologiques sont :

INFLUVAC est présenté en seringues préremplies de 0,5 mL pour injection, numéro de catalogue 0W184, renfermant de la neuraminidase et 15 mcg d'hémagglutinine de chacune des souches virales suivantes :

- souche virale de type A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180);
- souche virale de type A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104);
- souche virale de type B/Colorado/06/2017 (souche B/Victoria/2/87) (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
INFLUVAC 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.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser INFLUVAC si :

- vous êtes allergique aux œufs ou aux produits dérivés des œufs;
- vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients suivants : formaldéhyde, bromure de cétyltriméthylammonium, polysorbate 80 ou gentamicine;
- vous faites de la fièvre ou vous sentez fiévreux;
- vous avez eu une réaction grave à un vaccin antigrippal dans le passé;
- vous avez des allergies connues;
- vous avez déjà eu des problèmes de santé;
- vous êtes enceinte;
- vous prenez actuellement des médicaments (p. ex., immunosuppresseurs, théophylline, anticoagulants tels que warfarine).

Il peut arriver de s'évanouir, d'avoir l'impression que l'on va s'évanouir ou d'avoir d'autres réactions liées au stress après avoir reçu, ou même avant de recevoir, une injection effectuée à l'aide d'une aiguille. Si vous avez déjà eu ce genre de réaction lors d'une injection dans le passé, dites-le au médecin ou à l'infirmière.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec INFLUVAC englobent les immunosuppresseurs, la théophylline, les anticoagulants (tels que la warfarine).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

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

Adultes et enfants âgés de 3 ans et plus : Une seule dose de 0,5 mL. Chez les enfants, pour ceux qui n'ont pas été vaccinés précédemment, une deuxième dose doit être administrée à au moins 4 semaines d'intervalle.

INFLUVAC 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 (15 et 25°C) avant de l'administrer. S'assurer de retourner le produit au réfrigérateur dans les 24 heures si non utilisé.

Bien agiter avant l'utilisation.

Surdose :

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

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.

EFFETS INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

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

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets indésirables graves	Dans tous les cas	
Fréquent	fièvre malaises frissons fatigue maux de tête transpiration courbatures ou douleur dans les articulations	X X X X X X		

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets indésirables graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	<u>Réactions cutanées</u>		
	rougeur	X	
	enflure	X	
	douleur	X	
	ecchymoses (« bleus »)	X	
	rougeur de la peau au point d'injection	X	
	névralgie		X
	engourdissements et picotements		X
	convulsions (spasmes)		X
	thrombocytopénie transitoire (trouble sanguin)		X
	réactions allergiques		X
	inflammation des vaisseaux sanguins affectant temporairement les reins		X
	troubles du cerveau		X
	syndrome de Guillain-Barré		X

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'administration d'INFLUVAC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

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

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

Ne pas utiliser après la date de péremption.

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

L'Agence de la santé publique du Canada recueille des exposés de cas sur les effets indésirables suivant l'immunisation :

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) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de **votre province ou territoire**.

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 de remplir le Formulaire de rapport des effets indésirables suivant l'immunisation (ESSI).

Pour toute question ou si vous éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale de services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

Numéro de téléphone sans frais : 866-844-0018
Numéro de télécopieur sans frais : 866-844-5931
Courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca
Internet : www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php

Courrier :
Agence de la santé publique du Canada
Section de la sécurité des vaccins
130, chemin Colonnade, I.A. 6502A
Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets indésirables, 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 DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir la version la plus récente de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en visitant le site Web <http://www.hc-sc.gc.ca> (Base de données sur les produits pharmaceutiques) ou www.mylan.ca ou en communiquant avec BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6 au 1-844-596-9526.

Ce document a été préparé par BGP Pharma ULC.

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

Dernière révision : 01 mai 2018