

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **AGRIFLU<sup>MD</sup>**

(vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface)

### **ATC : J07BB02**

Suspension stérile pour injection

Agent immunisant actif pour la prévention de l'influenza

Souches d'influenza recommandées pour la saison grippale 2020-2021:

A/Victoria/2454/2019 IVR-207 (une souche virale de type A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09,

A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208 (une souche virale de type A/Hong Kong/2671/2019 [H3N2]),  
B/Victoria/705/2018 BVR-11 (une souche virale de type B/Washington/02/2019)

Fabriqué par :  
Seqirus UK Limited  
29 Market Street,  
Maidenhead, SL6 8AA

Date de rédaction :  
06 Avril 2020

Distribué par :  
Seqirus Canada Inc.  
16766, route Transcanadienne, bureau 504  
Kirkland (Québec) H9H 4M7  
[www.seqirus.ca](http://www.seqirus.ca)

**N° de contrôle : 238258**

**Date d'approbation : 21 Avril 2020**

AGRIFLU est une marque déposée de Seqirus UK Limited ou ses filiales.

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
DESCRIPTION .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	13
SURDOSAGE .....	15
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
TOXICOLOGIE .....	24
RÉFÉRENCES .....	25
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>26</b>

## AGRIFLU<sup>MD</sup>

(vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface)

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Injection intramusculaire	Préparation parentérale; une dose de 0,5 mL renferme 15 mcg d'antigènes de surface (hémagglutinine) du virus de l'influenza de chacune des 3 souches virales, de types A et B (voir DESCRIPTION).	Thimérosal (dans les flacons multidoses seulement) et quantités traces de néomycine, de kanamycine, d'hydrocortisone, de protéines d'œufs, de formaldéhyde, de polysorbate 80 et de bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB).  <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

#### DESCRIPTION

AGRIFLU<sup>MD</sup> est un vaccin antigrippal trivalent inactivé à antigènes de surface, préparé à partir de virus cultivés dans la cavité allantoïdienne d'œufs de poule embryonnés dans lesquels on a injecté un type spécifique de suspension de virus influenza contenant de la kanamycine, du sulfate de néomycine et de l'hydrocortisone (l'hydrocortisone est ajoutée à la souche B seulement). Chacune des souches virales d'influenza est cultivée et clarifiée séparément par centrifugation et filtration avant d'être inactivée à l'aide de formaldéhyde. Le virus inactivé est concentré et purifié par centrifugation zonale. Les antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase) sont obtenus de la particule virale d'influenza au terme d'une autre étape de centrifugation en présence de bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB), un processus qui permet d'éliminer la plupart des protéines internes. Le CTAB est ensuite retiré de la préparation d'antigènes de surface. Du thimérosal a été ajouté comme agent de conservation dans les flacons multidoses seulement.

AGRIFLU<sup>MD</sup> est une suspension aqueuse claire stérile pour injection intramusculaire, qui a été formulée de manière à contenir au moins 15 mcg d'hémagglutinine (HA)/dose de 0,5 mL de chacune des 3 souches suivantes d'influenza recommandées pour la saison grippale 2020-2021: une souche virale de type A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus, une souche virale de type A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus,

une souche virale de type B/Washington/02/2019-like virus, conformément aux recommandations annuelles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la vaccination antigrippale.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

AGRIFLU<sup>MD</sup> est un vaccin antigrippal inactivé indiqué dans l'immunisation active des personnes âgées de 6 mois ou plus pour les protéger contre la grippe causée par les virus de l'influenza des sous-types A et B contenus dans le vaccin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).

**Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande la vaccination annuelle à tous les Canadiens, en l'absence de contre-indication.**

Il faut offrir de vacciner les enfants et les adultes jusqu'à ce que l'activité grippale soit documentée dans une collectivité et même après.

## **CONTRE-INDICATIONS**

AGRIFLU<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients contenus dans le vaccin, au thimérosal, aux œufs, aux protéines d'œufs, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, à l'hydrocortisone, au bariure, au formaldéhyde, au polysorbate 80 et au bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB). Il est également contre-indiqué d'administrer ce vaccin à toute personne ayant déjà manifesté une réaction menaçant le pronostic vital après l'administration d'un vaccin antigrippal.

L'hypersensibilité à AGRIFLU<sup>MD</sup> ou à l'un des composants de ce vaccin ou de son contenant constitue également une contre-indication. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

AGRIFLU<sup>MD</sup> ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Les seringues préremplies ne doivent être utilisées qu'une seule fois. S'il faut administrer une demi-dose (0,25 mL) à un nourrisson ou à un enfant, vider la seringue de moitié (jusqu'au trait sur le corps de la seringue) avant l'injection.

Avant d'administrer AGRIFLU<sup>MD</sup>, on doit se renseigner auprès de la personne vaccinée sur ses antécédents personnels et familiaux ainsi que sur son dossier médical récent, y compris les antécédents d'immunisation, l'état de santé actuel, les principales allergies et toute réaction défavorable reliée à une immunisation antérieure.

Avant d'injecter un produit biologique, le professionnel de la santé responsable de l'administration doit prendre toutes les précautions d'usage pour prévenir les réactions allergiques ou autres. Comme dans le cas de tout autre vaccin injectable, on doit s'assurer de surveiller étroitement le patient et d'être en mesure d'administrer un traitement médical advenant l'apparition, quoique rare, d'une réaction anaphylactique à la suite de l'administration du vaccin.

L'administration d'AGRIFLU<sup>MD</sup> doit être reportée chez les sujets présentant une maladie fébrile ou une infection aiguë.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins, il se peut qu'AGRIFLU<sup>MD</sup> ne protège pas 100 % des individus vaccinés contre la grippe.

### **Fonction hématologique**

Comme c'est le cas pour tout autre agent injecté par voie intramusculaire, AGRIFLU<sup>MD</sup> doit être administré avec prudence aux patients atteints de troubles hémorragiques d'importance clinique.

### **Système immunitaire**

Chez les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire à AGRIFLU<sup>MD</sup> pourrait être inférieure à celle qu'on observe chez les sujets immunocompétents. Il est possible que la réponse des anticorps soit insuffisante chez les patients qui présentent une immunodépression congénitale ou acquise.

### **Fonction neurologique**

Chez les personnes ayant eu des antécédents de syndrome de Guillain-Barré survenu au cours des 6 semaines qui ont suivi une vaccination contre la grippe, la décision d'administrer AGRIFLU<sup>MD</sup> doit être fondée sur une évaluation rigoureuse des bienfaits et des risques

potentiels.

### **Populations particulières**

#### **Enfants (de 6 mois à 17 ans) :**

Les résultats d'études cliniques réalisées chez des enfants dont l'âge variait entre 6 mois et 17 ans ont démontré qu'AGRIFLU<sup>MD</sup> était bien toléré et immunogène. On dispose de peu de données sur l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin chez les enfants âgés de 6 à 35 mois (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES). Cependant, une étude clinique post-commercialisation a été entreprise auprès d'enfants de 6 à 72 mois.

Depuis septembre 2011, le CCNI recommande que les enfants de 6 à 35 mois reçoivent la dose complète du vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) (0,5 mL) au lieu de la demi-dose antérieurement recommandée (0,25 mL). Cette recommandation du CCNI s'applique que l'on administre une ou deux doses du VTI à l'enfant.

#### **Personnes âgées (plus de 65 ans)**

Les résultats d'études cliniques menées auprès d'adultes âgés en bonne santé ont révélé qu'AGRIFLU<sup>MD</sup> était bien toléré. Les réponses immunitaires obtenues au sein d'une population de personnes âgées étaient généralement moins fortes que celles observées chez les adultes de plus jeune âge, mais elles ont atteint des niveaux acceptables (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).

#### **Femmes enceintes :**

D'après les données de toxicité pour l'appareil reproducteur recueillies chez le lapin, on ne s'attend pas à ce qu'AGRIFLU<sup>MD</sup> augmente le risque d'anomalies du développement. On dispose de données limitées sur l'administration d'AGRIFLU<sup>MD</sup> à des femmes enceintes.

D'après le CCNI, l'administration d'un vaccin antigrippal durant la grossesse ne présente aucun danger. Le CCNI recommande aux femmes enceintes à haut risque de se faire vacciner contre la grippe, quel que soit le stade de la grossesse.

#### **Allaitement :**

On ne possède aucune donnée sur l'administration du vaccin AGRIFLU<sup>MD</sup> à des femmes qui allaitent. On ne s'attend pas à ce que l'exposition à AGRIFLU<sup>MD</sup> influe sur la quantité ou sur la qualité du lait maternel produit, ni à ce qu'il passe dans le lait maternel ou produise des effets chez l'enfant allaité.

## **Adultes exposés à un risque**

Le CCNI recommande aux adultes atteints de problèmes de santé chroniques de se faire vacciner contre la grippe.

Un groupe de 180 sujets adultes âgés de 18 à 60 ans et présentant une affection respiratoire chronique ou une maladie cardiovasculaire ou métabolique sous-jacentes ont reçu AGRIFLU<sup>MD</sup> dans le cadre d'un essai clinique comparatif avec répartition aléatoire, mené à l'insu de l'observateur durant la saison grippale 2006-2007 de l'hémisphère nord. Le profil d'innocuité d'AGRIFLU<sup>MD</sup> dans cette population à risque est conforme à celui qu'on observe chez des adultes en bonne santé.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Après la vaccination antigrippale, des résultats faussement positifs ont été observés lors de tests sérologiques faisant appel à la méthode ELISA pour détecter les anticorps produits contre le VIH-1, l'hépatite C et surtout le HTLV-1. Ces résultats ont été infirmés par la technique du transfert Western. Les réactions transitoires faussement positives semblent dues à la réponse de l'IgM induite par le vaccin.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'information relative aux effets indésirables est dérivée d'essais cliniques comparatifs et non comparatifs, de même que de l'expérience acquise après la commercialisation du produit à l'échelle mondiale.

Comme AGRIFLU<sup>MD</sup> ne contient pas de virus vivant, il ne peut pas causer la grippe.

Les réactions immédiates de type allergique, telles qu'urticaire, asthme allergique ou anaphylaxie générale, surviennent extrêmement rarement. Ces réactions sont probablement le résultat d'une sensibilité à l'une des composantes du vaccin, vraisemblablement un résidu de protéine d'œuf (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les réactions indésirables le plus souvent associées à AGRIFLU<sup>MD</sup> sont la douleur au point d'injection et les céphalées. Ces réactions sont généralement légères et de durée limitée. L'administration d'acétaminophène à des fins prophylactiques peut réduire la fréquence de certains effets secondaires chez les adultes.

## **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

Le profil d'innocuité d'AGRIFLU<sup>MD</sup> chez les adultes, les personnes âgées, les enfants et les adolescents est fondé sur les données provenant de 11 études (5 études comparatives et 6 études non comparatives menées essentiellement dans le but de mettre à jour la composition [souches annuelles] requise dans les pays d'Europe où AGRIFLU<sup>MD</sup> est actuellement commercialisé; voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES). Dans le cadre de toutes les études, les réactions surveillées locales (point d'injection) et générales ont été recueillies auprès des sujets ou parents de sujets ayant rempli un journal des symptômes durant au moins 4 jours après la vaccination.

### **Adultes âgés de 18 à 64 ans**

Les données d'innocuité recueillies chez des adultes âgés de 18 à 64 ans proviennent de 10 essais cliniques, dont 6 réalisés en mode ouvert et comptant un seul groupe et 4 (études C, E, G et J) comportant un vaccin expérimental comme agent de comparaison. Les données de réactogénicité sont présentées individuellement, par étude, au Tableau 2.

Les effets indésirables locaux surveillés le plus souvent signalés au cours des 4 jours suivant la vaccination ont été la douleur au point d'injection, suivie de l'induration, de l'érythème et de l'enflure. Tous les effets indésirables locaux surveillés ont été d'intensité légère ou modérée et généralement passagers, exception faite de la douleur intense signalée par moins de 1 % des sujets.

Les effets indésirables généraux surveillés le plus souvent signalés ont été les céphalées, la myalgie, le malaise et la fatigue. La majorité des réactions générales surveillées ont été rapportées comme étant légères ou modérées et généralement passagères; le taux d'effets indésirables généraux surveillés graves a été de 2 % ou moins dans l'ensemble des études.



**Tableau 2 : Pourcentage de sujets âgés de 18 à 64 ans ayant signalé un effet indésirable surveillé au cours des 4 jours ayant suivi la vaccination par AGRIFLU<sup>MD</sup>**

	Pourcentage de sujets ayant manifesté des effets indésirables									
	Étude A 2003-04	Étude B 2004-05	Étude C 2004-05 <sup>1</sup>	Étude D 2004-05	Étude E 2005-06 <sup>1</sup>	Étude F 2005-06	Étude G 2005-06 <sup>1</sup>	Étude H 2006-07	Étude I 2007-08	Étude J 2007-08 <sup>1</sup>
	N = 79	N = 67	N = 841	N = 80	N = 662	N = 64	N = 171	N = 92	N = 68	N = 460
<b>Réactions locales</b>										
Douleur au point d'injection	18	31	15	13	16	20	8	22	21	25
Érythème	0	9	15	11	11	3	18	1	4	6
Induration	6	15	6	8	6	5	11	7	10	8
Enflure	3	9	4	4	3	5	8	3	0	6
Ecchymose	1	3	3	5	4	2	6	0	3	5
<b>Effets généraux</b>										
Fatigue	6	13	11	10	7	6	11	11	4	10
Malaise	5	6	10	9	6	3	12	5	7	12
Frissons	0	3	4	3	1	3	7	2	0	5
Fièvre ( $\geq 38$ °C)	0	0	< 1	0	1	0	2	1	0	2
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>										
Myalgie	3	12	7	11	7	9	5	7	9	14
Arthralgie	4	9	4	8	3	6	1	2	4	7
<b>Troubles du système nerveux</b>										
Céphalées	10	10	10	14	5	5	9	11	10	23
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>										
Transpiration	3	9	4	8	3	9	3	5	9	5

<sup>1</sup> essais comparatifs avec témoin actif

### Adultes âgés de 65 ans ou plus

Les données d'innocuité recueillies chez des adultes âgés de 65 ans ou plus proviennent de 8 essais cliniques, dont 6 réalisés en mode ouvert et comptant un seul groupe et 2 (études C et E) comportant un vaccin expérimental comme agent de comparaison.

Les données de réactogénicité sont présentées individuellement, par étude (Tableau 3).

Les effets indésirables locaux surveillés le plus souvent signalés au cours des 4 jours suivant la vaccination ont été la douleur au point d'injection, suivie de l'érythème, de l'induration et de l'enflure. Tous les effets indésirables locaux surveillés ont été d'intensité légère ou modérée et généralement passagers. Il n'y a eu aucun rapport d'effet indésirable local surveillé grave dans l'ensemble des études.

Les effets indésirables généraux surveillés le plus souvent signalés ont été la fatigue, les céphalées, le malaise, l'arthralgie et la transpiration. La majorité des réactions générales

surveillées ont été rapportées comme étant légères ou modérées et généralement passagères; le taux d'effets indésirables généraux surveillés graves a été de 2 % ou moins dans l'ensemble des études.

**Tableau 3 : Pourcentage de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant signalé un effet indésirable surveillé au cours des 4 jours ayant suivi la vaccination par AGRIFLU<sup>MD</sup>**

	Pourcentage de sujets ayant manifesté des effets indésirables							
	Étude A 2003-2004	Étude B 2004-2005	Étude C 2004-2005 <sup>1</sup>	Étude D 2004-2005	Étude E 2005-2006 <sup>1</sup>	Étude F 2005-2006	Étude H 2006-2007	Étude I 2007-2008
	N = 33	N = 52	N = 483	N = 49	N = 469	N = 46	N = 32	N = 57
<b>Réactions locales</b>								
Douleur au point d'injection	0	6	3	6	5	0	9	5
Érythème	0	2	10	4	5	2	0	0
Induration	0	6	4	6	2	4	0	2
Enflure	0	8	2	4	1	2	0	0
Ecchymose	0	2	4	0	6	4	3	2
<b>Effets généraux</b>								
Fatigue	0	6	11	4	6	2	0	7
Malaise	0	2	8	6	6	7	3	4
Frissons	0	2	2	4	1	2	0	5
Fièvre (≥ 38 °C)	3	0	< 1	0	< 1	0	0	4
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>								
Myalgie	0	4	6	0	2	9	3	7
Arthralgie	0	2	5	6	3	9	0	12
<b>Troubles du système nerveux</b>								
Céphalées	3	4	9	6	7	4	3	5
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>								
Transpiration	0	0	7	8	3	2	0	9

<sup>1</sup> essais comparatifs avec témoin actif

### Enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 17 ans)

Les données d'innocuité recueillies chez des enfants proviennent de 2 essais comparatifs. Les données de réactogénicité sont présentées individuellement, par étude, au Tableau 4.

L'étude K, un essai comparatif avec témoin actif, a été réalisée chez de jeunes enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant, âgés de 6 mois à moins de 36 mois, à qui on a administré 2 demi-doses de vaccin (c.-à-d. 7,5 µg HA/souche) à 4 semaines d'intervalle.

Les effets indésirables local et général surveillés le plus souvent observés chez les jeunes enfants ont été, respectivement, la sensibilité et l'irritabilité (Tableau 4). Les réactions locales et générales surveillées ont été de courte durée, et leur intensité était généralement légère ou modérée. Peu d'effets indésirables surveillés ont été signalés comme étant graves (par 1 % des sujets ou moins).

En plus de sa population adulte, l'étude J a porté sur 802 enfants et adolescents ayant reçu AGRIFLU<sup>MD</sup> (402 patients âgés de 3 à 8 ans et 400 sujets âgés de 9 à 17 ans; voir ESSAIS CLINIQUES). AGRIFLU<sup>MD</sup> a été généralement bien toléré dans ces groupes d'âge, et son profil d'innocuité s'est révélé conforme à celui ayant été observé auprès des adultes en bonne santé, la douleur, les céphalées et la myalgie ayant été les réactions locales et systémiques surveillées le plus souvent signalées. Un pour cent ou moins des sujets ont fait état de réactions locales ou générales surveillées d'intensité grave, et celles-ci étaient généralement passagères.

**Tableau 4 : Résumé des réactions locales et générales surveillées (du 1<sup>er</sup> au 4<sup>e</sup> jour après la vaccination) – Enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans (études K et J)**

Type de réaction	Pourcentage de sujets ayant manifesté des effets indésirables					
	Étude K 2005-2006			Étude J 2007-2008		
	Enfants âgés de 6 à < 36 mois			Enfants âgés de 3 à 8 ans		Adolescents âgés de 9 à 17 ans
	1 <sup>er</sup> vaccin	2 <sup>e</sup> vaccin		1 <sup>er</sup> vaccin	2 <sup>e</sup> vaccin	
	N = 93	N = 89		N = 402	N = 396	N = 400
<b>Réactions locales</b>						
Ecchymose	2	0	Ecchymose	4	3	2
Érythème	9	4	Érythème	2	1	2
Induration	0	1	Induration	2	3	7
Enflure	0	1	Enflure	5	3	7
Sensibilité	19	17	Douleur	17	14	29
<b>Réactions générales<sup>a</sup></b>						
Modification des habitudes alimentaires	10	9	Céphalées	6	3	13
Somnolence	10	9	Malaise	3	4	4
Irritabilité	25	15	Fatigue	3	2	6
Pleurs inhabituels	4	3	Myalgie	4	5	8
Vomissements	1	0	Frissons	2	1	4
Diarrhée	2	6	Arthralgie	1	1	2
Fièvre ≥ 38 °C	2	2	Transpiration	1	1	1
			Fièvre ≥ 38 °C	2	1	< 1

<sup>a</sup>catégories présentes/non présentes

## **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**

AGRIFLU<sup>MD</sup> a d'abord été homologué en Italie, en 1986, en vue d'être administré à des personnes âgées de 6 mois ou plus. Son homologation s'est étendue à d'autres pays de l'Union européenne en 1998. À l'heure actuelle, AGRIFLU<sup>MD</sup> est inscrit en vue d'une autorisation de commercialisation dans de nombreux pays à travers le monde. La préparation initiale contenait du thimérosal, un agent de conservation, et le thimérosal était également utilisé au cours du processus de fabrication. La présentation d'AGRIFLU<sup>MD</sup> en seringue préremplie ne renferme plus de thimérosal depuis 2003 (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

On a acquis une vaste expérience avec AGRIFLU<sup>MD</sup> après sa commercialisation. Étant donné que, dans le cadre de la pharmacovigilance, les effets indésirables sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin.

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été ajoutés à la liste des effets relevés car a) ils constituent des réactions dont on sait qu'elles surviennent après les immunisations en général ou les immunisations contre la grippe en particulier; b) ils sont potentiellement graves; ou c) la fréquence à laquelle ils ont été signalés le justifie. Les réactions indésirables ci-dessous ont fait l'objet de rapports spontanés durant l'emploi post-commercialisation d'AGRIFLU<sup>MD</sup>, depuis 2003.

### *Troubles généraux et anomalies au point d'injection :*

Réactions locales au point d'injection incluant la douleur limitant le mouvement du membre, la lymphadénopathie locale, l'asthénie, l'œdème facial, réaction au point d'injection similaire à la cellulite (certains cas d'enflure, de douleur et de rougeur qui s'étend plus de 10 cm et dure plus de 1 semaine), et enflure marquée du membre où le vaccin a été injecté durant plus de 1 semaine.

### *Troubles du système immunitaire :*

Réactions d'hypersensibilité (incluant œdème de la gorge et/ou de la bouche, anaphylaxie et choc anaphylactique).

### *Troubles vasculaires :*

Vasculite (dans de rares cas associée à une atteinte rénale transitoire), bouffées vasomotrices.

### *Troubles gastro-intestinaux :*

Douleurs abdominales.

### *Troubles du sang et du système lymphatique :*

Thrombocytopénie (y compris de très rares cas graves, < 0,01 %, avec une numération plaquettaire de moins de 5000 par mm<sup>3</sup>).

### *Troubles oculaires :*

Conjonctivite, œdème palpébral, rougeur de l'œil.

*Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :*

Myasthénie.

*Troubles du système nerveux :*

Présyncope, syncope survenant peu de temps après la vaccination, étourdissements, névralgie, paresthésie, convulsions, myélite (y compris encéphalomyélite et myélite transverse), neuropathie (y compris névrite et neuropathie du plexus brachial), paralysie (y compris paralysie de Bell et autres paralysies des nerfs crâniens), syndrome de Guillain-Barré.

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :*

Dyspnée, douleur thoracique, toux, mal de gorge.

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

Angio-Œdème de Quincke, érythème polymorphe, prurit, urticaire, éruption cutanée (non spécifique, maculopapuleuse et vésico-bulleuse), vascularite leucocytoclasique.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Il n'existe aucune interaction connue entre AGRIFLU<sup>MD</sup> et d'autres vaccins ou médicaments.

### **Interactions médicament-médicament**

AGRIFLU<sup>MD</sup> peut être administré en même temps que d'autres vaccins. AGRIFLU<sup>MD</sup> ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec un autre vaccin. L'inoculation doit être faite dans des membres différents. Il est à noter que les réactions indésirables générales peuvent être intensifiées.

La réponse immunitaire peut être diminuée chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

Bien qu'une interaction possible entre le vaccin antigrippal et l'emploi de warfarine et de théophylline soit évoquée dans la littérature, les études cliniques n'ont pas démontré l'existence d'un quelconque effet indésirable attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent le vaccin.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et réglage posologique**

Le schéma posologique recommandé est présenté au Tableau 5.

**Tableau 5 : Posologie recommandée du vaccin antigrippal, selon le groupe d'âge**

Groupe d'âge	Dose	Nombre de doses
6 à 35 mois	0,25 mL <sup>a</sup> ou 0,5 mL <sup>b</sup>	1 ou 2 <sup>c</sup>
3 à 8 ans	0,5 mL	1 ou 2 <sup>c</sup>
9 ans et plus	0,5 mL	1

<sup>a</sup> Au cours des études cliniques menées par Novartis, les enfants de 6 à 35 mois ont reçu la dose de 0,25 mL.

<sup>b</sup> Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande l'administration d'une dose complète (0,5 mL) du vaccin antigrippal chez les enfants de 6 à 35 mois.

<sup>c</sup> Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans n'ayant jamais reçu le vaccin doivent recevoir 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle.

### **Administration**

Avant l'administration, agiter chaque seringue ou flacon pour faciliter l'examen du vaccin et voir s'il contient des particules en suspension. On doit agiter le flacon multidose avant chaque prélèvement d'une dose du vaccin. Une fois agitée, la solution AGRIFLU<sup>MD</sup> devrait être claire.

Si le vaccin contient des particules visibles, le laisser atteindre la température ambiante avant de l'utiliser, en prenant soin de l'agiter avant l'emploi (AGRIFLU<sup>MD</sup> peut être conservé à la température ambiante [entre 20 et 25 C] pendant un maximum de 2 heures avant l'administration).

Ne pas utiliser si la solution contient des particules, a changé de couleur ou a été congelée.

Seringue préremplie :

**S'il faut administrer une demi-dose (0,25 mL), vider la seringue de moitié (jusqu'au trait sur le corps de la seringue) avant l'injection.**

Flacon multidose :

Le flacon multidose doit être utilisé entièrement dans les 28 jours suivant le prélèvement de la première dose (première insertion de l'aiguille dans le flacon) et maintenu dans les conditions d'entreposage recommandées (entre 2 et 8 °C) entre les utilisations. On ne doit pas dépasser 10 insertions d'aiguille dans un même flacon multidose. Il faut utiliser une nouvelle seringue et une nouvelle aiguille stériles à chaque injection afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'une personne à une autre. On recommande l'emploi de petites seringues (0,5 mL ou 1 mL) pour réduire au minimum la perte de médicament.

Avant d'administrer le vaccin, nettoyer la peau à l'endroit où sera faite l'injection à l'aide d'un germicide adéquat.

Ne pas administrer par injection intravasculaire. AGRIFLU<sup>MD</sup> doit être injecté dans le muscle. Le point d'injection recommandé est le muscle deltoïde chez les adultes et les enfants plus âgés, et la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et les jeunes enfants. Le vaccin ne doit pas être injecté dans la région fessière ni aux endroits où il peut y avoir un important tronc nerveux.

Retirer la bulle d'air de la seringue avant d'administrer la solution.

#### **Administration avec d'autres vaccins**

AGRIFLU<sup>MD</sup> ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins. Si l'on administre plus d'un vaccin au cours d'une même visite, les injections doivent être faites dans différents membres.

### **SURDOSAGE**

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

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

La grippe et ses complications surviennent à la suite d'une infection à virus influenza. Des variantes antigéniques sont décelées chaque année par le réseau mondial de surveillance de l'influenza. Par exemple, depuis 1977, des variantes antigéniques des virus influenza A (H1N1 et H3N2) et influenza B circulent dans le monde entier. On n'a pas établi de corrélation entre des valeurs précises des titres d'anticorps inhibant l'hémagglutination (HI) induits par l'administration d'un vaccin à virus influenza inactivé et la protection contre la grippe. Dans certaines études menées chez l'être humain, des titres d'anticorps HI de 1:40 ou plus ont été associés à une protection contre la grippe chez jusqu'à 50 % des sujets.

Les anticorps dirigés contre un type ou sous-type de virus influenza confèrent peu ou pas de protection contre les virus d'autres types ou sous-types. De plus, les anticorps dirigés contre une variante antigénique du virus influenza ne protègent pas nécessairement contre les nouvelles variantes antigéniques du même type ou sous-type. Les variantes antigéniques qui apparaissent constamment par suite de la dérive antigénique constituent la base virologique des épidémies saisonnières; c'est pour cela que, chaque année, une ou plusieurs souches nouvelles de virus sont intégrées au vaccin antigrippal. Par conséquent, la composition des vaccins antigrippaux inactivés est standardisée de manière à inclure l'hémagglutinine des souches de virus influenza (habituellement, 2 de type A et 1 de type B) représentant les virus de la grippe qui seront probablement en circulation au Canada pendant la saison grippale à venir, sur la base des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Comité consultatif

national de l'immunisation (CCNI).

On recommande de recevoir chaque année le nouveau vaccin contre la grippe car l'immunité diminue au cours de l'année qui suit la vaccination, et parce que les souches en circulation du virus influenza changent d'une année à l'autre.

### **Pharmacodynamie**

La séroprotection est généralement atteinte au cours des 2 à 3 semaines qui suivent la vaccination.

### **Durée de l'effet**

La durée de l'immunité postvaccinale vis-à-vis de souches homologues ou très proches des souches du vaccin est variable. Selon les données issues des études cliniques sur AGRIFLU<sup>MD</sup>, un niveau acceptable de réponse immunitaire a été maintenu jusqu'à 12 mois après l'administration du vaccin.

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Conserver AGRIFLU<sup>MD</sup> entre +2 C et +8°C. Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière. Lorsqu'il est maintenu dans ces conditions d'entreposage, AGRIFLU<sup>MD</sup> a une durée de conservation recommandée de 1 an. Ne pas utiliser le vaccin au-delà de sa date de péremption.

AGRIFLU<sup>MD</sup> peut être laissé à une température de 8 à 25 C pendant 2 heures avant d'être administré, mais il ne s'agit pas là d'une recommandation quant à sa conservation.

Le flacon multidose doit être utilisé entièrement dans les 28 jours suivant le prélèvement de la première dose (première insertion de l'aiguille dans le flacon) et maintenu dans les conditions d'entreposage recommandées (entre 2 et 8 °C) entre les utilisations. On ne doit pas dépasser 10 insertions d'aiguille dans un même flacon multidose



## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Présentation

AGRIFLU<sup>MD</sup> est une suspension aqueuse claire stérile pour injection intramusculaire.

### Composition

Ingrédients actifs :

Chaque dose de 0,5 mL contient :

15 microgrammes (mcg) d'hémagglutinine (HA) par souche du virus influenza, pour chacune des souches suivantes :

A/Victoria/2454/2019 IVR-207 (une souche virale de type A/Guangdong-

Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus;

A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208 (une souche virale de type A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus);

B/Victoria/705/2018 BVR-11 (une souche virale de type a B/Washington/02/2019-like virus).

Autres ingrédients :

*Excipients :*

Chlorure de sodium	4,0 mg
Chlorure de potassium	0,1 mg
Phosphate acide de potassium	0,1 mg
Phosphate disodique dihydraté	0,66 mg
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,05 mg
Chlorure de calcium dihydraté	0,06 mg
Eau pour injection	selon le volume
Thimérosal (flacon multidose seul.)	50 mcg

### *Résidus du processus de fabrication*

Le vaccin peut contenir en quantités traces les ingrédients suivants :

néomycine (trace);

kanamycine (trace);

hydrocortisone (trace);

protéines d'œuf (résidu);

ovalbumine (résidu);

formaldéhyde (résidu);

polysorbate 80 ou bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB; résidu);

barium (résidu);

citrates (résidu).

Le piston de la seringue et le bouchon du flacon sont exempts de latex. L'emploi d'AGRIFLU\* est jugé sûr chez les personnes allergiques à cette substance.

## **Conditionnement**

AGRIFLU<sup>MD</sup> est offert sans aiguilles, en boîtes de :

1 seringue préremplie (Type 1) contenant une dose unique de 0,5 mL

10 seringues préremplies (Type 1) contenant une dose unique de 0,5 mL

On peut aussi utiliser la seringue avec un système de raccord Luer Lock.

Le corps de la seringue comporte un trait indiquant 0,25 mL pour permettre de vider facilement la seringue de moitié lorsqu'une demi-dose doit être administrée.

1 flacon multidose en verre contenant 5,0 mL de solution (Type 1)

10 flacons multidoses en verre contenant 5,0 mL de solution (Type 1)

Les flacons sont munis d'un bouchon gris en caoutchouc butyl bromé siliconisé (Type 1).

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Dénomination commune : Vaccin antigrippal (inactivé à antigènes de surface)

Nom chimique : stock trivalent contenant les antigènes de surface purifiés hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) de chacune des trois souches de virus influenza des types A et B recommandées annuellement (voir Caractéristiques du produit ci-dessous)

#### **Caractéristiques du produit**

AGRIFLU<sup>MD</sup> est un vaccin antigrippal trivalent inactivé à antigènes de surface, préparé à partir de virus cultivés dans la cavité allantoïdienne d'œufs de poule embryonnés dans lesquels on a injecté un type spécifique de suspension de virus influenza contenant de la kanamycine, du sulfate de néomycine et de l'hydrocortisone (l'hydrocortisone est ajoutée à la souche B seulement). Chacune des souches virales d'influenza est cultivée et clarifiée séparément par centrifugation et filtration avant d'être inactivée à l'aide de formaldéhyde. Le virus inactivé est concentré et purifié par centrifugation zonale. Les antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase) sont obtenus de la particule virale d'influenza au terme d'une autre étape de centrifugation en présence de bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB), un processus qui permet d'éliminer la plupart des protéines internes. Le CTAB est ensuite retiré de la préparation d'antigènes de surface. Du thimérosal a été ajouté comme agent de conservation dans les flacons multidoses seulement.

AGRIFLU<sup>MD</sup> est une suspension aqueuse claire stérile pour injection intramusculaire, qui a été formulée de manière à contenir au total au moins 15 mcg d'hémagglutinine (HA)/dose de 0,5 mL de chacune des 3 souches suivantes d'influenza recommandées pour la saison grippale 2020- 2021: A/Victoria/2454/2019 IVR-207 (une souche virale de type A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus), A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208 (une A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus), B/Victoria/705/2018 BVR-11 (une souche virale de type B/Washington/02/2019-like virus), conformément aux recommandations annuelles de l'Organisation mondiale de la santé et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la vaccination antigrippale.

Excipients contenus dans le vaccin : chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate acide de potassium, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté et eau pour injection.

## ESSAIS CLINIQUES

### Caractéristiques démographiques des participants et méthodologie des essais

Le profil d'innocuité et d'immunogénicité d'AGRIFLU<sup>MD</sup> chez les adultes, personnes âgées, enfants et adolescents repose sur des données provenant de 11 études (Tableau 6).

**Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques**

N° de code de l'étude	Modalités	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets admis*	Groupe d'âge	Sexe Homme/Femme (n)
<b>Étude A 2003-04</b>	Mode ouvert	0,5 mL, voie i.m.	n = 79 n = 33	18-64 ans ≥ 65 ans	34/45 18/15
<b>Étude B 2004-05</b>	Mode ouvert	0,5 mL, voie i.m.	n = 67 n = 52	18-64 ans ≥ 65 ans	27/40 30/22
<b>Étude C 2004-05</b>	Avec répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur	0,5 mL, voie i.m.	n = 841 n = 483	18-64 ans ≥ 65 ans	357/484 221/262
<b>Étude D 2004-05</b>	Mode ouvert	0,5 mL, voie i.m.	n = 81 n = 49	18-64 ans ≥ 65 ans	27/54 23/26
<b>Étude E 2005-06</b>	Avec répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur	0,5 mL, voie i.m.	n = 662 n = 469	18-64 ans ≥ 65 ans	269/393 199/270
<b>Étude F 2005-06</b>	Mode ouvert	0,5 mL, voie i.m.	n = 64 n = 46	18-64 ans ≥ 65 ans	24/40 21/25
<b>Étude G 2005-06</b>	Avec répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur	0,5 mL, voie i.m.	n = 171	18-64 ans	63/108
<b>Étude H 2006-07</b>	Mode ouvert	0,5 mL, voie i.m.	n = 92 n = 32	18-64 ans ≥ 65 ans	31/61 18/14
<b>Étude I 2007-08</b>	Mode ouvert	0,5 mL, voie i.m.	n = 68 n = 57	18-64 ans ≥ 65 ans	21/47 31/26
<b>Étude J 2007-08</b>	Avec répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur	0,5 mL, voie i.m. 2 doses admin. à 4 sem. d'intervalle (enfants âgés de 3 à 8 ans)  0,5 mL, voie i.m. Dose unique chez les adolescents et les adultes (âgés de 9 ans ou plus)	n = 402 n = 400 n = 460	3-8 ans 9-17 ans 18-64 ans	230/172 178/222 167/293
<b>Étude K 2005</b>	Avec répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur	0,25 mL, voie i.m. 2 doses admin. à 4 sem. d'intervalle	n = 93	6 à < 36 mois	44/49

\* Nombre de sujets admis dans le groupe du vaccin AGRIFLU<sup>MD</sup>

Les résultats d'immunogénicité, mesurée d'après le dosage des anticorps HI dans 4 études menées auprès de tous les groupes d'âge pour lesquels le vaccin est indiqué (adultes âgés de 18 à 64 ans, personnes âgées de 65 ans ou plus et enfants âgés de 6 mois ou plus) et comportant l'administration d'AGRIFLU<sup>MD</sup>, sont présentés ci-dessous (Tableau 7). Les réponses immunitaires, et plus particulièrement les titres d'anticorps HI dirigés contre chacune des souches virales contenues dans le vaccin, ont été évaluées à partir de sérum recueilli 21 jours après l'administration de la dose unique (enfants âgés de 9 à 17 ans, adultes et personnes âgées) ou de la seconde dose (enfants âgés de 6 à moins de 36 mois et de 3 à 8 ans) d'AGRIFLU<sup>MD</sup>.

## Résultats des essais

**Tableau 7 Résumé des résultats d'immunogénicité**

Souche <sup>a</sup>		Sujets 6 à < 36 mois	Sujets 3-8 ans	Sujets 9-17 ans	Sujets 18-64 ans			Sujets ≥ 65 ans
		Étude K 2005/2006 (50 <sup>e</sup> jour) (N = 79)	Étude J 2007/2008 (50 <sup>e</sup> jour) (N = 296)	Étude J 2007/2008 (22 <sup>e</sup> jour) (N = 393)	Étude J 2007/2008 (22 <sup>e</sup> jour) N = 424	Étude C 2004/2005 (22 <sup>e</sup> jour) N = 837	Étude G 2005/2006 (22 <sup>e</sup> jour) N = 168	Étude C 2004/2005 (22 <sup>e</sup> jour) N = 481
A/H1N1	Séroprotection <sup>b</sup>	43 (32-55)	97 (94-99)	99 (97-100)	93 (90-95)	90 (88-92)	95 (91-98)	85 (82-88)
	Séroconversion <sup>c</sup>	43 (32-55)	95 (91-97)	92 (88-94)	74 (69-78)	65 (61-68)	77 (70-83)	55 (51-60)
	Ratio des TMG <sup>d</sup>	4,66 (3,68-5,9)	20 (18-23)	28 (24-32)	12 (10-14)	9,63 (8,62-11)	16 (13-20)	5,6 (4,94-6,35)
A/H3N2	Séroprotection <sup>b</sup>	76 (65-85)	100 (99-100)	100 (99-100)	96 (94-98)	99 (98-99)	96 (92-99)	98 (96-99)
	Séroconversion <sup>c</sup>	76 (65-85)	86 (82-90)	67 (62-72)	72 (68-76)	65 (61-68)	88 (82-93)	64 (60-69)
	Ratio des TMG <sup>d</sup>	11 (9,02-14)	11 (9,55-13)	6,25 (5,46-7,15)	9,93 (8,58-11)	7,36 (6,68-8,12)	17 (14-21)	8,35 (7,3-9,55)
B	Séroprotection <sup>b</sup>	28 (18-39)	85 (80-89)	93 (90-95)	91 (87-93)	90 (87-92)	88 (82-92)	90 (87-93)
	Séroconversion <sup>c</sup>	28 (18-39)	83 (78-87)	81 (76-84)	77 (72-81)	79 (76-82)	70 (63-77)	74 (69-77)
	Ratio des TMG <sup>d</sup>	3,05 (2,42-3,84)	15 (13-18)	13 (11-15)	12 (10-13)	11 (10-12)	8,29 (6,86-10)	9,18 (8,17-10)

<sup>a</sup> Les 4 études cliniques ont été réalisées au cours de 3 saisons grippales, durant lesquelles AGRIFLU<sup>MD</sup> a été formulé de manière à contenir les souches virales saisonnières recommandées par l'OMS. <sup>b</sup> Séroprotection = pourcentage de sujets ayant atteint un titre d'anticorps HI  $\geq$  1:40; <sup>c</sup> Séroconversion = sujets ayant présenté avant la vaccination (au départ) un titre HI < 1:10 et après la vaccination un titre HI  $\geq$  1:40; augmentation significative = augmentation du titre d'anticorps HI de  $\geq$  1:10 avant la vaccination à au moins 4 fois plus après la vaccination; <sup>d</sup> ratio des TMG = ratio des titres moyens géométriques (TMG) observés après la vaccination/avant la vaccination.

Un résumé des critères d'immunogénicité pour l'évaluation des vaccins antigrippaux proposés par le Comité européen des produits médicinaux à utilisation humaine (CHMP) et le US Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) est présenté ci-dessous (Tableau 8).

**Tableau 8 Critères d'évaluation des vaccins antigrippaux du CHMP (en Europe) et du CBER (aux États-Unis)**

<b>Critères du CHMP</b>	<b>Adultes 18–60 ans</b>	<b>Adultes ≥ 61 ans</b>
Séroprotection <sup>a</sup>	> 70 %	> 60 %
Ratio des titres moyens géométriques <sup>b</sup>	> 2,5	> 2,0
Séroconversion ou augmentation significative <sup>c</sup>	> 40 %	> 30 %
<b>Critères du CBER</b>	<b>Sujets âgés de moins de 65 ans</b>	<b>Adultes ≥ 65 ans</b>
Limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la séroprotection <sup>a</sup>	≥ 70 %	≥ 60 %
Limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la séroconversion <sup>d</sup>	≥ 40 %	≥ 30 %

<sup>a</sup> Séroprotection = pourcentage de sujets ayant atteint un titre d'anticorps HI ≥ 40; <sup>b</sup> ratio des TMG = ratio des titres moyens géométriques (TMG) observés après la vaccination/avant la vaccination; <sup>c</sup> séroconversion = sujets ayant présenté avant la vaccination (au départ) un titre HI < 10 et après la vaccination un titre HI ≥ 40; augmentation significative = augmentation du titre d'anticorps HI de ≥ 10 avant la vaccination à au moins 4 fois plus après la vaccination; <sup>d</sup> la définition de la séroconversion du CBER correspond à celle du CHMP pour la séroconversion/augmentation significative, c.-à-d. sujets ayant présenté avant la vaccination (au départ) un titre HI < 10 et après la vaccination un titre HI ≥ 40, ou une augmentation du titre d'anticorps HI de ≥ 10 avant la vaccination à au moins 4 fois plus après la vaccination.

Les critères du CBER pour la séroprotection et la séroconversion ont été satisfaits pour chacune des 3 souches virales contenues dans AGRIFLU<sup>MD</sup>, et ce, dans toutes les études réalisées chez les adolescents âgés de 9 à 17 ans, les adultes âgés de 18 à 64 ans et les adultes âgés de 65 ans ou plus. Dans la population des enfants âgés de 3 à 8 ans, les critères du CBER pour la séroprotection et la séroconversion ont été satisfaits pour chacune des 3 souches virales après l'administration de 2 doses complètes de vaccin.

Chez les plus jeunes enfants, âgés de 6 à moins de 36 mois, AGRIFLU<sup>MD</sup> a répondu à l'exigence voulant qu'au moins un critère du CHMP soit satisfait pour chacune des souches virales. En ce qui a trait aux critères du CBER et aux souches utilisées durant la saison grippale 2005-2006, seul le taux de séroconversion pour une souche (A/H3N2) a été atteint. On sait que les réponses aux vaccins grippaux peuvent varier d'une saison à une autre. Comme dans le cas des autres vaccins antigrippaux, des réponses immunitaires plus faibles ont été observées chez les enfants comparativement aux adultes et aux adolescents.

Des données sur l'innocuité sont présentées à la Partie I, EFFETS INDÉSIRABLES.

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicologie non cliniques

**Tableau 9** Résumé des études de toxicologie non cliniques

Type d'étude, sexe et espèce	Voie d'administration et schéma posologique <sup>a</sup>	Résultats
<b>Toxicité de doses répétées</b> lapins mâles et femelles	Deux doses de 0,5 mL d'AGRIFLU <sup>MD</sup> administrées par voie intramusculaire à 1 ou 2 semaines d'intervalle	Pas d'effets indésirables généraux et bonne tolérabilité locale avec AGRIFLU <sup>MD</sup> .
<b>Toxicité pour la reproduction et le développement</b> lapins femelles	Trois doses de 0,5 mL d'AGRIFLU <sup>MD</sup> administrées par voie intramusculaire avant l'accouplement, et 2 autres doses de 0,5 mL administrées durant la gestation	<p>Pas de toxicité générale chez les mères. AGRIFLU<sup>MD</sup> n'a été associé à aucun cas de toxicité embryofœtale, d'effets sur le développement ni de tératogénicité.</p> <p>Une tendance vers un indice de gestation moins élevé et un moindre nombre d'animaux ayant donné naissance à des portées qui ont survécu a été relevée dans les groupes AGRIFLU<sup>MD</sup> comparativement aux groupes témoins, mais celle-ci n'a pas franchi le seuil de signification statistique et n'a pas été considérée comme étant liée à une toxicité du vaccin. La pertinence clinique de cette observation, s'il y en a une, n'est pas connue car, sur la base du poids corporel, chaque dose administrée à des lapins correspondait à 15 fois environ la dose reçue par un être humain, et aucune étude n'a été réalisée chez les femmes enceintes.</p>

<sup>a</sup> Sur la base du poids corporel, chaque dose administrée à des lapins correspondait à 15 fois environ la dose reçue par un être humain.

AGRIFLU<sup>MD</sup> n'a pas fait l'objet d'études visant à évaluer son potentiel carcinogène ou mutagène, ni son potentiel d'altération de la fertilité chez le mâle.



## RÉFÉRENCES

- 1 Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014. *RMTC* 2013;39 (DCC -4):1-42.
- 2 Comité consultatif national de l'immunisation : Guide canadien d'immunisation, septième édition. Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada; 2006. p. 80-9, 107-46, 209-20.
- 3 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2013. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR* 2013; 62 (RR07): 1-43.
- 4 Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), 15 novembre 2001; vol. 27.
- 5 Colombo *et al.*, *Rev. Epidemiol. Santé Publique* 2001; 49 (2): 157-162.
- 6 Glathe H., Lange W. Influenza Vaccination in Older Patients *Drugs Aging* 1995; 6 (5): 368-87.
- 7 Gross P.A., Hermogenes A.W., Sacks H.S., *et al.* The Efficacy of Influenza Vaccine in Elderly Persons - A Meta-analysis and Review of the Literature. *Ann Intern Med* 1995; 123 (7): 518-27.
- 8 FDA Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. CBER, mai 2007.
- 9 Hamdy RC, Micklewright M, Beecham VF, Moore SW. Influenza vaccine may enhance theophylline toxicity. A case report and review of the literature. *Journal of the Tennessee Medical Association* 1995; 88: 463-4.
- 10 Monto S.A. Influenza: Quantifying Morbidity and Mortality. *Am J Med* juin 1987; 82 (6A): 20-5.
- 11 Spila-Alegiani *et al.*, Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. *Vaccine* 1999; 17: 1898-904.
- 12 Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Mateo J, Sureda A, Fontcuberta J. Influenza immunization is a safe procedure in patients undergoing long-term anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1589-92.
- 13 Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96 12 mars 1997.
- 14 Jefferson T *et al.*, Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365:773-80.

## PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### AGRIFLU<sup>MD</sup>

(vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface)

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'AGRIFLU<sup>MD</sup> et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet d'AGRIFLU<sup>MD</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE VACCIN

##### Les raisons d'utiliser ce vaccin :

AGRIFLU<sup>MD</sup> est un vaccin antigrippal inactivé indiqué dans l'immunisation active des personnes âgées de 6 mois ou plus pour les protéger contre la grippe causée par les virus de l'influenza des sous-types A et B contenus dans le vaccin.

##### Les effets de ce vaccin :

AGRIFLU<sup>MD</sup> offre une immunisation active contre la grippe aux personnes âgées de 6 mois et plus, chez qui il prévient l'infection par le virus de l'influenza (la grippe) ou atténue les symptômes grippaux.

AGRIFLU<sup>MD</sup> déclenche la production par l'organisme d'anticorps dirigés contre le virus, comme le font les autres vaccins antigrippaux. Ainsi, lorsque votre organisme est exposé au virus de la grippe, il est en mesure de se défendre. Les anticorps freinent l'attaque du virus. Le vaccin ne peut pas donner la grippe, car il ne contient que des portions de virus, et non le virus vivant complet. Après la vaccination, votre organisme met de 2 à 3 semaines pour produire des anticorps. Par conséquent, si vous êtes exposé à l'influenza immédiatement avant ou après avoir reçu le vaccin, vous pouvez contracter la maladie. Le vaccin n'offre pas de protection contre le rhume, même si certains des symptômes du rhume sont semblables à ceux de la grippe. Les virus influenza changent constamment, et c'est pourquoi de nouveaux vaccins sont produits chaque année. Pour maintenir une protection contre l'influenza, il faut se faire vacciner chaque année avant l'arrivée de la saison hivernale.

Il est particulièrement important pour certains groupes de personnes de se faire vacciner. Cela comprend les personnes atteintes de certains troubles médicaux, les personnes âgées, les personnes susceptibles d'être exposées au virus et celles qui prennent certains médicaments. Si vous ne savez pas si vous devez ou non vous faire vacciner, parlez-en à votre professionnel de la santé.

La composition d'AGRIFLU<sup>MD</sup> est conforme aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la vaccination dans l'hémisphère nord durant la saison 2020-2021.

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

AGRIFLU<sup>MD</sup> ne doit pas être utilisé chez les personnes qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux protéines d'œufs, à d'autres composants du vaccin ou à l'un de ses excipients, de même que chez toute personne ayant déjà manifesté une réaction ayant mis sa vie en danger après avoir reçu un vaccin antigrippal. Pour obtenir une liste complète des composants du vaccin, veuillez consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement de la monographie.

##### Les ingrédients médicinaux :

Vaccin (inactivé à antigènes de surface) contre le virus influenza des sous-types A et B (saison 2020-2021)

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

une souche virale de type A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus, 15 microgrammes d'HA<sup>s</sup>

une souche virale de type A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus, 15 microgrammes d'HA<sup>s</sup>

une souche virale de type B/Washington/02/2019-like virus, 15 microgrammes d'HA<sup>s</sup>

Par dose de 0,5 mL

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère nord) pour la saison 2020-2021.

##### Les ingrédients non médicinaux importants :

Chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate acide de potassium, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté, eau pour injection et thimérosal (dans les flacons multidoses seulement).

Le vaccin peut contenir en quantités traces les ingrédients suivants :

Néomycine, kanamycine, protéines d'œufs, ovalbumine (résidu), hydrocortisone, baryum, formaldéhyde, polysorbate 80 ou bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB), baryum (résidu) ou citrates (résidu).

*Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie I de la monographie du vaccin.*

##### Les formes posologiques :

###### Seringue préremplie :

Suspension stérile pour injection intramusculaire présentée en seringue préremplie, en boîtes de 1 ou de 10 seringues en verre préremplies (Type 1), sans aiguilles, contenant une dose unique de vaccin. On peut aussi utiliser la seringue avec un système de raccord Luer Lock.

Les seringues préremplies AGRIFLU<sup>MD</sup> ne contiennent pas de thimérosal ni d'autres agents de conservation.

###### Flacon multidose :

En boîtes de 1 ou de 10 flacons multidoses en verre (Type 1) munis d'un

bouchon gris en caoutchouc butyl bromé siliconisé (Type 1).

Les flacons multidoses AGRIFLU<sup>MD</sup> contiennent du thimérosal comme agent de conservation.

Comme le piston de la seringue et le bouchon du flacon sont exempts de latex, l'emploi d'AGRIFLU<sup>MD</sup> est jugé sûr chez les personnes allergiques à cette substance.

AGRIFLU<sup>MD</sup> ne contient pas de thimérosal ni d'autre agent de conservation.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AGRIFLU<sup>MD</sup> ne doit pas être administré aux personnes qui présentent une allergie connue aux œufs ou aux produits dérivés des œufs, ou à l'un des ingrédients du vaccin, de même qu'à toute personne ayant déjà manifesté une réaction ayant mis sa vie en danger après avoir reçu un vaccin antigrippal.

L'administration d'AGRIFLU<sup>MD</sup> doit être reportée chez les personnes présentant une maladie accompagnée de fièvre ou une infection aiguë.

Chez les personnes qui ont déjà présenté un syndrome de Guillain-Barré au cours des 6 semaines qui ont suivi une vaccination antérieure contre la grippe, la décision d'administrer AGRIFLU<sup>MD</sup> doit être prise après avoir soigneusement évalué les bienfaits et les risques potentiels du vaccin.

Chez les personnes immunodéprimées, la réponse immunitaire à AGRIFLU<sup>MD</sup> pourrait être diminuée. Il est possible que la réponse des anticorps soit insuffisante chez les patients qui présentent une immunodépression congénitale ou acquise.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser AGRIFLU<sup>MD</sup> si vous présentez l'un ou l'autre des états suivants :

- Vous êtes allergique aux œufs, aux produits dérivés des œufs ou aux protéines de poulet;
- Vous êtes allergique à l'une de ces substances : kanamycine et sulfate de néomycine, hydrocortisone, baryum, formaldéhyde, bromure d'hexadécyltriméthylammonium ou polysorbate 80;
- Vous faites de la fièvre ou vous pensez être fébrile;
- Vous avez déjà présenté une réaction grave à un vaccin antigrippal dans le passé;
- Vous avez des allergies connues;
- Vous avez éprouvé des problèmes de santé;
- Vous êtes enceinte : demandez conseil à votre médecin;
- Vous prenez actuellement des médicaments (immunosuppresseur, théophylline, anticoagulant tel que la warfarine).

AGRIFLU<sup>MD</sup> peut être administré en même temps que d'autres vaccins, mais il ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec un autre vaccin.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins, il se peut qu'AGRIFLU<sup>MD</sup> ne protège pas 100 % des individus vaccinés contre la grippe.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Il n'existe aucune interaction connue entre AGRIFLU<sup>MD</sup> et d'autres vaccins ou médicaments.

## Interactions médicament-médicament

AGRIFLU<sup>MD</sup> peut être administré en même temps que d'autres vaccins, mais il ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec un autre vaccin. Les injections doivent être faites dans des membres différents. Il est à noter que les réactions indésirables générales peuvent être intensifiées.

La réponse immunitaire peut être diminuée chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

Bien qu'une interaction possible entre le vaccin antigrippal et l'emploi de warfarine et de théophylline soit mentionnée dans la littérature médicale, les études cliniques n'ont pas démontré l'existence d'un quelconque effet indésirable attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent le vaccin.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose habituelle :

Groupe d'âge	Dose	Nombre de doses
6 à 35 mois	0,25 mL ou 0,5 mL	1 ou 2
3 à 8 ans	0,5 mL	1 ou 2
9 ans et plus	0,5 mL	1

S'il faut administrer une demi-dose (0,25 mL), vider la seringue de moitié (jusqu'au trait sur le corps de la seringue) avant l'injection.

Le CCNI recommande que les enfants de 6 à 35 mois reçoivent la dose complète du vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) (0,5 mL) au lieu de la demi-dose antérieurement recommandée (0,25 mL). Cette recommandation du CCNI s'applique que l'on administre une ou deux doses du VTI à l'enfant.

Le vaccin doit être administré par injection dans le muscle.

Comme pour tout autre vaccin injectable, il faut surveiller le patient et se tenir prêt à lui administrer un traitement médical approprié en cas de réaction anaphylactique pouvant survenir, quoique rarement, après l'administration du vaccin.

Surdosage :

**En cas de surdose du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.**

Dose manquée : En cas d'oubli de la deuxième dose chez l'enfant, celle-ci peut être administrée à n'importe quel moment.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme AGRIFLU<sup>MD</sup> (vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface) ne contient pas de virus vivant, il ne peut pas causer la grippe.

Il peut arriver chez certaines personnes que les vaccins antigrippaux provoquent des effets secondaires. Les plus fréquents sont la fièvre, une sensation de malaise, les frissons, la fatigue, les maux de tête, la transpiration, les douleurs musculaires aux articulations et la chaleur. Les réactions cutanées comprennent la rougeur, l'enflure, la douleur, l'ecchymose (un bleu) et un durcissement de la peau au point d'injection

et des démangeaisons. Ces réactions disparaissent normalement sans traitement après une journée ou deux.

Rarement, les effets suivants ont été signalés après la vaccination antigrippale : névralgie (douleur aux nerfs), paresthésie (engourdissement et picotements), convulsions (crises), thrombocytopenie (trouble du sang) et réactions allergiques (incluant, sans s'y limiter, la difficulté à respirer ou à avaler ou l'enflure du visage ou de la peau). Dans de rares cas, les réactions allergiques peuvent entraîner un choc.

Très rarement, les effets suivants ont été signalés après la vaccination antigrippale : vasculite (inflammation des vaisseaux sanguins) atteignant temporairement les reins et troubles neurologiques (touchant les nerfs et le cerveau), par exemple l'encéphalomyélite et la névrite.

Les réactions indésirables locales le plus souvent observées ( $\geq 10\%$ ) lors des études cliniques ont été la douleur, le durcissement de la peau et l'érythème au point d'injection.

Les réactions indésirables générales le plus souvent observées ( $\geq 10\%$ ) lors des études cliniques ont été les maux de tête, la myalgie (douleurs musculaires) et le malaise.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec AGRIFLU<sup>MD</sup>.*

## COMMENT CONSERVER LE VACCIN

AGRIFLU<sup>MD</sup> doit être conservé au réfrigérateur, à une température variant entre 2 et 8 °C. Il ne doit pas être congelé. La seringue et le flacon doivent être laissés dans leur boîte pour les garder à l'abri de la lumière. Le flacon multidose doit être utilisé entièrement dans les 28 jours suivant le prélèvement de la première dose (première insertion de l'aiguille dans le flacon) et maintenu dans les conditions d'entreposage recommandées entre les utilisations. On ne doit pas dépasser 10 insertions d'aiguille dans un même flacon multidose.

AGRIFLU<sup>MD</sup> peut être laissé à une température de 8 à 25°C pendant 2 heures avant d'être administré, mais il ne s'agit pas là d'une recommandation quant à sa conservation.

Le vaccin a une durée de conservation de 1 an.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

L'Agence de la santé publique du Canada recueille les déclarations d'effets indésirables suivant l'immunisation afin d'assurer l'innocuité des vaccins.

#### Pour les professionnels de la santé :

Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de **votre province ou territoire**.

#### Pour la population en général :

Si vous souffrez d'un effet secondaire suivant l'immunisation, demandez à votre médecin, à une infirmière ou à un pharmacien de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Si vous avez des questions ou de la difficulté à joindre votre centre local de services de santé, veuillez communiquer avec la Section de l'innocuité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018

par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931

par courriel : [caeffi@phac-aspc.gc.ca](mailto:caeffi@phac-aspc.gc.ca)

par le site Web : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

par courrier :

Agence de la santé publique du Canada

Section de l'innocuité des vaccins

130, chemin Colonnade

IA 6502A

Ottawa ON K1A 0K9

**REMARQUE** : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux. .

Ce dépliant a été rédigé par Seqirus UK Limited, 29 Market Street, Maidenhead, SL6 8AA (R.-U.)

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.seqirus.ca>

ou en communiquant Seqirus au 1-855-358-8966.

Distribué par :

Seqirus Canada Inc.

16766, route

Transcanadienne,

bureau 504

Kirkland (Québec) H9H 4M7

Dernière révision : 06 Avril 2020.