

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> et FLUAD<sup>®</sup>**

(Vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1)

**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  
Point, 29 Market Street  
Maidenhead, UK SL6 8AA

Date de rédaction :  
23 Octobre 2020

Distribué par :

Seqirus Canada inc.  
16766TransCanada  
Hwy, Suite 504  
Kirkland, Quebec, H9H 4M7

**No de contrôle : 238242**

**Approuvé le 23 Avril 2020**

\* FLUAD Pédiatrique, FLUAD et AGRIFLU sont des marques déposées de Seqirus UK Limited ou de ses filiales

*Page 1 de 41*

---

*FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup>*

*Vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1*

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE .....	18
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	23
TOXICOLOGIE.....	36
RÉFÉRENCES .....	37
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>38</b>

## FLUAD Pédiatrique® et FLUAD®

(Vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1)

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection intramusculaire	Préparation parentérale : une dose de 0,25 mL contient 7,5 µg d'antigènes de surface (hémagglutinine) du virus de l'influenza de chacune des trois souches virales, de types A et B (voir DESCRIPTION)	Polysorbate 80  <i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>
	Préparation parentérale : une dose de 0,5 mL contient 15 µg d'antigènes de surface (hémagglutinine) du virus de l'influenza de chacune des trois souches virales, de types A et B (voir DESCRIPTION)	

#### DESCRIPTION

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® est un vaccin antigrippal inactivé trivalent à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1.

Chacune des souches virales d'influenza est cultivée séparément dans la cavité allantoïdienne d'œufs de poule embryonnés dans lesquels on a injecté un type particulier de suspension de virus influenza contenant de la kanamycine, du sulfate de néomycine et hydrocortisone (pour les souches B seulement). Chacune des souches virales d'influenza est récoltée et clarifiée séparément par centrifugation et filtration avant d'être inactivée avec du 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.

L'adjuvant MF59C.1 contenu dans FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> est une émulsion de type huile dans l'eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par les surfactants polysorbate 80 et trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate.

FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> est une suspension stérile d'un blanc laiteux pour injection intramusculaire, dans une seringue préremplie, qui a été formulée de manière à contenir au total au moins 7,5 µg d'hémagglutinine (HA) par dose de 0,25 mL ou 15 µg d'HA par dose de 0,5 mL des trois 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

FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> est un vaccin antigrippal inactivé indiqué pour l'immunisation active contre la grippe causée par les sous-types de virus grippaux A et B contenus dans le vaccin pour la population pédiatrique (âgés de 6 mois à moins de 2 ans) et chez les personnes âgées (de 65 ans ou plus) (voir Partie II ESSAIS CLINIQUES).

FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> est destiné aux enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans. Il est administré en une injection de 0,25 mL.

FLUAD<sup>®</sup> est destiné aux personnes âgées de 65 ans et plus. Il est administré en une injection de 0,5 mL.

Voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION pour de plus amples renseignements.

FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> a conféré une réponse immunitaire supérieure à des souches hétérovariantes (non appariées sur le plan antigénique) et homologues (appariées sur le plan antigénique) dans les populations décrites précédemment (enfants et personnes âgées), et ce, de

manière soutenue. Chez les personnes âgées, la différence observée entre FLUAD<sup>®</sup> et l'agent de comparaison quant à la production d'anticorps était statistiquement significative dans le cas de certaines souches et/ou de certains paramètres.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) encourage la vaccination annuelle de tous les Canadiens qui ne présentent pas de contre-indication (RMTC 2009).

Le vaccin doit être offert aux personnes âgées et aux enfants jusqu'à ce que l'activité du virus de la grippe soit documentée dans la collectivité et même après.

## **CONTRE-INDICATIONS**

FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</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 ou encore aux œufs, aux protéines de poulet, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, hydrocortisone, auformaldéhyde, et au bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB). Il est également contre-indiqué d'administrer ce vaccin à toute personne ayant déjà eu une réaction menaçant le pronostic vital après l'administration d'un vaccin antigrippal.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients entrant dans la préparation vaccinale et des constituants du contenant, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> ne doit en aucun cas être administré par une autre voie que la voie intramusculaire.

Il est possible que la production d'anticorps soit insuffisante chez les patients qui présentent une immunodépression congénitale ou acquise.

Avant d'administrer FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup>, on doit se renseigner auprès de la personne vaccinée sur ses antécédents personnels et familiaux ainsi que sur son état de santé récente et actuelle, y compris les antécédents d'immunisation, les principales allergies et tout événement indésirable relié 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 il en est pour 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 de FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® doit être remise à plus tard en présence de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

### **Fonction hématologique**

À l'instar de tout autre agent injecté par voie intramusculaire, FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® doit être administré avec prudence aux patients atteints de troubles hémorragiques d'importance clinique.

### **Système immunitaire**

Chez les personnes immunodéprimées, notamment celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire à FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® pourrait être inférieure à celle qu'on observe chez les sujets immunocompétents. Il est possible que la production d'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 six semaines qui ont suivi une vaccination contre la grippe, la décision d'administrer FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® doit être fondée sur une évaluation rigoureuse des bienfaits et des risques potentiels.

### **Surveillance et analyses 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 être dues à la réponse de l'IgM induite par le vaccin.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Survol 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 FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® ne contient pas de virus vivant, il ne peut pas causer la grippe. La survenue d'affections respiratoires après l'administration du vaccin est une coïncidence sans lien avec la vaccination.

Les réactions de type allergique, telles que l'urticaire, le bronchospasme allergique ou l'anaphylaxie générale, surviennent dans des cas extrêmement rares.

Chez les enfants, les réactions indésirables locales le plus fréquemment liées au vaccin sont l'érythème et la sensibilité. Dans l'ensemble, le pourcentage d'enfants chez qui on a signalé une réaction générale surveillée (toutes réactions confondues) était légèrement plus élevé avec FLUAD Pédiatrique® qu'avec l'agent de comparaison (42 % vs 38 %).

Chez les personnes âgées, les réactions indésirables locales le plus fréquemment liées à l'administration de FLUAD® sont la douleur au point d'injection, la chaleur au point d'injection et l'érythème. Dans l'ensemble, la fréquence déclarée des réactions indésirables générales surveillées était un peu plus élevée chez les sujets recevant FLUAD® que dans le groupe témoin (17 % vs 12 %). Ces réactions sont généralement légères ou modérées, 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.*

### **Enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans**

On a évalué l'innocuité de FLUAD Pédiatrique® dans le cadre de six essais cliniques à répartition aléatoire regroupant 4091 nourrissons et enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans (FLUAD Pédiatrique® :1800; agents de comparaison – vaccin trivalent sans adjuvant classique et vaccin antigrippal quadrivalent expérimental : 2083; autres vaccins non antigrippaux : 208).

Les réactions locales surveillées signalées le plus souvent après l'administration de chaque vaccin ont été, en ordre de fréquence, l'érythème et la sensibilité. La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère ou modérée; pas plus de 1 % des sujets ont eu une réaction grave.

Les réactions générales surveillées signalées le plus souvent après l'administration de chaque vaccin ont été, en ordre de fréquence, l'irritabilité, la somnolence et la fièvre (température corporelle  $\geq 38$  °C). La plupart des réactions générales étaient d'intensité légère ou modérée; moins de 1 % des sujets ont eu une réaction grave. Après l'administration de la première dose de FLUAD Pédiatrique®, 17 % des sujets ont fait de la fièvre (température corporelle  $\geq 38$  °C),

comparativement à entre 12 % et 16 % de ceux qui ont reçu une première dose de l'agent de comparaison (vaccin antigrippal sans adjuvant).

Les données regroupées sur la réactogénicité sont présentées au Tableau 1.

**Tableaux 1 Réactions surveillées (toutes confondues) survenues après l'administration de la première et de la deuxième dose du vaccin chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans**

	Pourcentage de sujets ayant présenté une quelconque <sup>a</sup> réaction surveillée <sup>b</sup>					
	Après la première dose du vaccin			Après la deuxième dose du vaccin		
	FLUAD Pédiatrique <sup>®</sup>	Comp. 1	Comp. 2	FLUAD Pédiatrique <sup>®</sup>	Comp. 1	Comp. 2
	N = 1799	N = 1457	N = 622	N = 1704	N = 1379	N = 606
<b>Réactions locales surveillées</b>						
Érythème	19 %	17 %	13 %	21 %	17 %	11 %
Sensibilité	13 %	11 %	5 %	11 %	9 %	4 %
Induration	7 %	5 %	3 %	9 %	5 %	2 %
Ecchymose	5 %	5 %	4 %	5 %	5 %	2 %
Enflure	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %	< 1 %
<b>Réactions générales surveillées<sup>c</sup></b>						
Irritabilité	23 %	22 %	16 %	18 %	17 %	9 %
Fièvre (≥ 38 °C)	17 % N = 1798	16 %	12 %	19 %	16 %	13 %
Somnolence	19 %	16 %	14 %	14 %	12 %	6 %
Modification de l'appétit	15 %	16 %	12 %	12 %	10 %	6 %
Diarrhée	15 %	15 %	14 %	12 %	9 %	12 %
Pleurs persistants	11 % N = 829	11 % N = 560	10 % N = 557	7 % N = 809	6 % N = 539	5 % N = 545
Vomissements	7 %	7 %	5 %	5 %	4 %	5 %

<sup>a</sup> De 0 à < 1 % des sujets ont eu des réactions graves.

<sup>b</sup> N = nombre total de sujets exposés durant la période d'observation (de 30 minutes à 7 jours) suivant la vaccination

<sup>c</sup> Après le premier vaccin : FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> N = 1800, Comp. 1 N = 1458, et Comp. 2 N = 622. Après le deuxième vaccin : FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> N = 1704, Comp. 1 N = 1379, et Comp. 2 N = 606

Comp. = agent de comparaison; Comp. 1 = Agrippal, Influsplit, Fluzone et Vaxigrip; Comp. 2 = AGRIFLU\* et vaccin témoin quadrivalent

Lors des essais cliniques portant sur FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>, la rhinite, la toux, l'inflammation des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite ont été signalées à titre d'effets indésirables non surveillés circonstanciels chez des enfants des deux groupes d'âge. On a également signalé les effets indésirables non surveillés (mais d'intérêt) suivants au cours des trois semaines suivant la vaccination, lesquels sont à tout le moins possiblement liés à celle-ci : 1 cas de convulsion fébrile, 13 cas d'éruption cutanée et 1 cas de réaction anaphylactique.

### **Adultes âgés de 65 ans et plus**

Le profil d'innocuité de FLUAD<sup>®</sup> chez les adultes d'au moins 65 ans est fondé sur les données provenant de 39 études. En tout, 12 889 sujets ont reçu au moins une dose de FLUAD<sup>®</sup>. Un an plus tard, 492 de ces personnes ont reçu une deuxième dose de FLUAD\* et 150 de celles-ci ont également reçu une troisième dose l'année suivante. Durant une des études, les sujets ont reçu deux doses de FLUAD<sup>®</sup> à quatre semaines d'intervalle. Les réactions locales (point d'injection) et générales surveillées ont été consignées dans un journal des symptômes tenu durant au moins quatre jours après la vaccination par les participants de 38 de ces études.

Les données sur l'innocuité recueillies après la première vaccination des sujets d'au moins 65 ans proviennent de 31 essais cliniques, les données recueillies après la deuxième vaccination successive, de cinq essais, et les données recueillies après la troisième vaccination successive, de deux essais.

Les données regroupées sur la réactogénicité sont présentées aux Tableaux 2, 3 et 4.

Les effets indésirables locaux surveillés le plus fréquemment signalés au cours des quatre jours suivant la vaccination étaient, en ordre de fréquence, la douleur au point d'injection, la chaleur (tiédeur ou chaleur) au point d'injection et l'érythème. Les réactions au point d'injection (douleur et chaleur) étaient plus fréquentes chez les sujets qui avaient reçu le vaccin contenant l'adjuvant MF59 plutôt que le vaccin sans adjuvant. La fréquence de la douleur s'est établie à 26 % et 14 % respectivement dans le groupe recevant FLUAD<sup>®</sup> et le groupe témoin. La fréquence de la chaleur au point d'injection était de 18 % et 11 % respectivement dans le groupe recevant FLUAD<sup>®</sup> et le groupe témoin. Dans l'ensemble, les réactions locales surveillées étaient légères ou modérées, et se sont généralement atténuées en deux ou trois jours; pas plus de 3 % des sujets ont eu une réaction locale grave.

Les effets indésirables généraux surveillés le plus fréquemment signalés étaient les céphalées, la fatigue, les malaises et la myalgie. La plupart des réactions générales surveillées se sont révélées légères ou modérées et généralement passagères; pas plus de 1 % des participants à l'ensemble des études ont eu des réactions générales graves.

Dans le sous-groupe de sujets qui ont reçu une deuxième et une troisième doses de FLUAD<sup>®</sup> ou du vaccin de comparaison, le pourcentage de sujets rapportant la survenue de chacune des réactions locales tendait à être plus élevé au cours des trois jours suivant l'administration de la deuxième dose qu'après celle de la première dose, tant dans le groupe recevant FLUAD<sup>®</sup> que

dans le groupe recevant le vaccin de comparaison. Toutefois, ce pourcentage n'a pas augmenté davantage après la troisième vaccination. Dans l'ensemble, les fréquences (%) des réactions générales rapportées étaient comparables après l'administration des première, deuxième et troisième doses de FLUAD<sup>®</sup> et du vaccin de comparaison.

**Tableau 2 Réactions locales et générales (graves<sup>a</sup>) survenues chez des sujets âgés de ≥65 ans durant les trois jours suivant l'injection d'une dose de vaccin – Données regroupées**

Réaction	Pourcentage de sujets ayant eu une des réactions (graves <sup>a</sup> ) surveillées	
	FLUAD <sup>®</sup>	Vaccin de comparaison
	N = 3713	N = 1656
<b>Sujets ayant eu une des réactions locales surveillées</b>	<b>37%</b>	<b>30%</b>
Douleur au point d'injection	26 % (< 1 %) N = 3712	14 % (< 1 %)
Chaleur au point d'injection	18 % (1 %) N = 2265	11 % (1 %) N = 1438
Ecchymose	3 % (< 1 %) N = 1272	2 % (0) N = 44
Induration	11 % (1 %) N = 3712	9 % (1 %) N = 1655
Érythème	14 % (1 %) N = 3712	14 % (1 %) N = 1655
Enflure	5 % (1 %) N = 1447	6 % (1 %) N = 218
<b>Sujets ayant eu une des réactions générales à surveiller</b>	<b>17 %</b>	<b>12 %</b>
Frissons	3 % (< 1 %) N = 3712	2 % (< 1 %) N = 1655
Fatigue	6 % (< 1 %) N = 1493	7 % (1 %) N = 264
Céphalées	6 % (< 1 %) N = 3712	5 % (1 %) N = 1655
Malaise	6 % (< 1 %) N = 3712	5 % (< 1 %) N = 1655
Myalgie	7 % (< 1 %) N = 3712	3 % (< 1 %) N = 1655
Nausées	2 % (< 1 %) N = 2581	2 % (< 1 %) N = 1655
Éruption cutanée	< 1 % (< 1 %) N = 2230	< 1 % (< 1 %) N = 1365
Transpiration	3 % (0) N = 1447	3 % (< 1 %) N = 218
Arthralgie	4 % (< 1 %) N = 3666	2 % (< 1 %) N = 1609
Fièvre (≥38°C/≥ 40 °C)	1 % (0) N = 3675	< 1 % (0) N = 1652

<sup>a</sup> Par définition, ecchymose, érythème, induration et enflure de diamètre supérieur à 50 mm; chaleur au point d'injection; éruption de type urticaire.

**Tableau 3 Réactions locales et générales (graves<sup>a</sup>) survenues chez des sujets âgés de ≥65 ans durant les trois jours suivant l'injection de deux doses consécutives de FLUAD\* à un an d'intervalle – par dose**

	Pourcentage de sujets ayant eu une des réactions (graves <sup>a</sup> ) surveillées			
	1 <sup>re</sup> dose		2 <sup>e</sup> dose	
	FLUAD <sup>®</sup> N = 487	Vaccin de comparaison N = 329	FLUAD <sup>®</sup> N = 487	Vaccin de comparaison N = 329
<b>Réactions locales surveillées</b>				
Douleur au point d'injection	19 % (1 %)	7 % (0)	27 % (1 %)	21 % (< 1 %)
Chaleur au point d'injection	6 % (2 %)	4 % (1 %)	15 % (3 %)	12 % (2 %)
Induration	9 % (1 %)	6 % (1 %)	13 % (1 %)	10 % (< 1 %)
Érythème	9 % (1 %)	6 % (0)	23 % (2 %)	20 % (3 %)
<b>Réactions générales surveillées</b>				
Frissons	4 % (< 1 %)	4 % (< 1 %)	3 % (0)	2 % (0)
Fatigue	15 % (0) N = 39	0 N = 35	0 N = 39	3 % (0) N = 35
Céphalées	5 % (< 1 %)	5 % (< 1 %)	8 % (0)	5 % (0)
Malaise	7 % (< 1 %)	6 % (0)	8 % (0)	6 % (< 1 %)
Myalgie	4 % (< 1 %)	2 % (< 1 %)	3 % (0)	2 % (0)
Nausées	3 % (0)	2 % (0)	2 % (0)	3 % (< 1 %)
Éruption cutanée	< 1 % (< 1 %) N = 306	< 1 % (0) N = 222	< 1 % (< 1 %)	< 1 % (0)
Arthralgie	2 % (< 1 %) N = 448	1 % (< 1 %) N = 294	1 % (0)	2 % (0)
Fièvre (≥38°C/≥ 40 °C)	1 % (0)	0	1 % (0)	1 % (0)

<sup>a</sup>Par définition, induration, érythème et enflure de diamètre supérieur à 50 mm; chaleur au point d'injection; éruption de type urticaire

**Tableau 4 Réactions locales et générales (graves<sup>a</sup>) survenues chez des sujets âgés de ≥65 ans durant les trois jours suivant l'injection de trois doses consécutives de FLUAD\* à un an d'intervalle – par dose**

Réaction	Pourcentage de sujets ayant eu une des réactions (graves <sup>a</sup> ) surveillées					
	1 <sup>re</sup> dose		2 <sup>e</sup> dose		3 <sup>e</sup> dose	
	FLUAD <sup>®</sup> N = 149	Vaccin de comp. N = 87	FLUAD <sup>®</sup> N = 150	Vaccin de comp. N = 87	FLUAD <sup>®</sup> N = 150	Vaccin de comp. N = 87
<b>Réactions locales surveillées</b>						
Douleur au point d'injection	28 % (1 %)	5 % (0)	29 % (1 %)	15 % (0)	28 % (1 %)	16 % (0)
Chaleur au point d'injection	4 % (1 %)	5 % (0)	7 % (1 %)	2 % (1 %)	12 % (1 %)	7 % (0)
Induration	8 % (0)	5 % (0)	12 % (1 %)	6 % (0)	13 % (1 %)	6 % (0)
Érythème	9 % (0)	6 % (0)	14 % (1 %)	7 % (1 %)	22 % (3 %)	9 % (0)
<b>Réactions générales surveillées</b>						
Frissons	4 % (0)	6 % (1 %)	1 % (0)	2 % (0)	3 % (0)	0
Fatigue	17 % (0)	0	0 (N = 35)	3 % (N = 32)	- (N = 0)	- (N = 0)
Céphalées	4 % (0)	2 % (0)	8 % (0)	5 % (0)	4 % (1 %)	3 % (0)
Malaise	7 % (0)	3 % (0)	5 % (0)	3 % (0)	7 % (0)	3 % (0)
Myalgie	3 % (0)	1 % (1 %)	5 % (0)	2 % (0)	1 % (0)	2 % (0)
Nausées	2 % (0)	0	3 % (0)	2 % (0)	3 % (0)	2 % (0)
Éruption cutanée	- (N = 0)	- (N = 0)	0 (N = 115)	0 (N = 55)	0	0
Arthralgie	2 % (0)	2 % (2 %)	1 % (0)	3 % (0)	1 % (0)	3 % (0)
Fièvre (≥38 °C)	0	0	1 % (0)	0	1 % (0)	0

<sup>a</sup>Par définition, induration, érythème et enflure de diamètre supérieur à 50 mm; chaleur au point d'injection; éruption de type urticaire; Comp. = vaccin de comparaison

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

FLUAD<sup>®</sup> a d'abord été homologué en Italie, en 1997. Cette homologation s'est étendue à d'autres pays de l'Union européenne par le truchement d'une procédure de reconnaissance mutuelle menée à terme en 2000 et présentement, FLUAD<sup>®</sup> est autorisé pour la commercialisation dans de nombreux pays du monde. La préparation initiale contenait du thimérosal, un agent de conservation, et le thimérosal était également utilisé dans le processus de fabrication. FLUAD<sup>®</sup> ne renferme plus de thimérosal depuis 2003 (voir Renseignements pharmaceutiques).

On a acquis une vaste expérience avec FLUAD<sup>®</sup> depuis 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 énumérées ci-dessous ont fait l'objet de rapports spontanés durant l'emploi post-commercialisation de FLUAD<sup>®</sup> depuis 2003.

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

Réactions locales au point d'injection, notamment la rougeur, l'enflure, la douleur au point d'injection, les ecchymoses et l'induration. Réaction au point d'injection similaire à la cellulite (certains cas d'enflure, de douleur et de rougeur qui s'étend sur plus de 10 cm et dure plus d'une semaine). Enflure marquée du membre où le vaccin a été injecté durant plus d'une semaine.

*Troubles du système immunitaire :*

Réactions allergiques menant dans de rares cas au choc, œdème de Quincke.

*Troubles vasculaires :*

Vasculite (liée dans de rares cas à une atteinte rénale transitoire) érythème polymorphe exsudatif.

*Troubles du sang et du système lymphatique :*

Thrombocytopénie (y compris de très rares cas graves, < 0,01 %, avec une numération plaquettaire de moins de 5 000 par mm<sup>3</sup>), lymphadénopathie.

*Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :*

Faiblesse musculaire

*Troubles du système nerveux :*

Névralgie, paresthésie, convulsions, myélite (y compris encéphalomyélite et myélite transverse), neuropathie et syndrome de Guillain-Barré

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

Réactions cutanées généralisées, notamment prurit, urticaire et éruption cutanée non précisée.

On n'a pas recueilli de données sur l'emploi de FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> chez les nourrissons et les enfants depuis la commercialisation du vaccin.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Survol**

Il n'existe aucune interaction connue entre FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> et d'autres vaccins ou médicaments.

## **Interactions médicament-médicament**

FLUAD<sup>®</sup> peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'administration concomitante de FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> et d'autres vaccins. FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec un autre vaccin. L'administration du vaccin doit être faite dans des membres différents. Il est à noter que les réactions indésirables peuvent être intensifiées.

Bien qu'une interaction possible entre le vaccin antigrippal et la warfarine ainsi que la théophylline soit évoquée dans la littérature, les résultats d'études cliniques n'ont pas fait état de l'existence d'un quelconque effet indésirable attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent le vaccin. Aucune étude n'a tenté d'évaluer l'existence d'interactions entre FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> et d'autres médicaments.

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

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

#### Enfants (âgés de 6 mois à moins de 2 ans)

	Enfants recevant un vaccin antigrippal pour la première fois ou Enfants ayant reçu un vaccin antigrippal ( <i>une seule</i> dose) pour la première fois lors de la dernière saison grippale	Enfants ayant déjà reçu deux doses de n'importe quel vaccin antigrippal lors d'une saison grippale antérieure
Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans :	Deux doses de 0,25 mL, à quatre semaines d'intervalle.	Une dose de 0,25 mL

S'il faut administrer FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> en deux doses, il est recommandé d'utiliser le même agent à la même dose dans les deux cas. Il n'existe aucune donnée permettant d'appuyer l'administration de FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> comme première dose, puis d'un autre vaccin antigrippal comme deuxième dose. Si FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> n'est pas disponible au moment d'administrer la deuxième dose, le clinicien devra user de son jugement pour compléter la vaccination.

On considère que les enfants qui ont reçu toutes les doses prescrites de FLUAD Pédiatrique® ou d'un autre vaccin antigrippal sont sensibilisés. Ces enfants peuvent recevoir une seule dose, établie selon l'âge, de vaccin antigrippal avant la prochaine saison grippale. Les données sur l'emploi de FLUAD Pédiatrique® pendant plus d'une saison grippale sont limitées, mais indiquent que l'emploi répété de FLUAD Pédiatrique® est possible.

#### Personnes âgées (adultes âgés d'au moins 65 ans)

Une dose unique de 0,5 mL administrée une fois par année.

FLUAD® ne doit en aucun cas être administré par une autre voie que la voie intramusculaire.

#### **Administration**

Agiter doucement le contenu de chaque seringue pour faciliter l'examen du vaccin et voir s'il contient des particules en suspension. Une fois agitée, la solution FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® aura un aspect laiteux.

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 (FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® 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.

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

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® doit être injecté par voie intramusculaire en dose unique de préférence dans le muscle deltoïde (partie supérieure du bras). Le vaccin ne doit pas être injecté dans la région fessière ni aux endroits où il peut y avoir un important tronc nerveux.

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® ne doit en aucun cas être administré par une autre voie que la voie intramusculaire.

#### **Administration en même temps que d'autres vaccins**

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® 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 des membres différents.

## **SURDOSAGE**

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

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

## **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'héماغglutination (HI) induits par l'administration d'un vaccin à virus influenza inactivé et la protection contre la grippe. Les résultats de certaines études portant sur l'influenza, dont des études de provocation menées chez l'humain après la vaccination, incitent à penser que la présence de titres d'anticorps HI allant de 1:15 à 1:65 pourrait protéger 50 % des sujets contre la grippe, et que des titres plus élevés encore confèreraient une protection plus étendue (CBER Guidance, mai 2007).

Les anticorps dirigés contre un type ou sous-type de virus influenza ne peuvent conférer que 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. L'apparition fréquente de variantes antigéniques à la suite de glissements antigéniques explique les épidémies saisonnières d'infections virales; 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'héماغglutinine des souches de virus influenza (habituellement, deux de type A et un de type B) représentant les virus de la grippe qui seront probablement en circulation au Canada pendant la saison grippale à venir, suivant les recommandations de l'OMS et du 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 du virus influenza en circulation changent d'une année à l'autre (MMWR).

### **Pharmacodynamie**

La formation d'anticorps est plus importante après l'injection de FLUAD<sup>®</sup> que celle de vaccins sans adjuvant, et la production d'anticorps dirigés contre les antigènes des souches B et A/H3N2 du virus influenza est particulièrement prononcée. La séroprotection est généralement atteinte au cours des deux à trois semaines qui suivent la vaccination.

De même, chez les enfants qui ont déjà été vaccinés contre la grippe, on obtient généralement des titres d'anticorps séroprotecteurs en l'espace de deux à trois semaines suivant l'administration d'une dose unique. Chez ceux qui n'ont pas été vaccinés auparavant, ces titres sont obtenus dans les deux à trois semaines qui suivent la deuxième dose.

La formation plus importante d'anticorps s'observe surtout chez le sujet âgé ayant de faibles titres avant la vaccination et/ou atteint de maladies sous-jacentes (diabète, affections cardiovasculaires et respiratoires) qui l'exposent davantage aux complications de l'influenza. L'administration d'une deuxième et d'une troisième dose de FLUAD<sup>®</sup> a donné lieu à un tableau d'immunogénicité semblable.

De même, après l'injection de FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD\*, on a invariablement observé des titres numériquement plus élevés d'anticorps dirigés contre des souches homologues et hétérovariantes. Chez les personnes âgées, la différence observée entre FLUAD<sup>®</sup> et l'agent de comparaison quant à la production d'anticorps était statistiquement significative dans le cas de certaines souches et/ou de certains paramètres.

### **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, mais d'habitude elle va de six à douze mois.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser le vaccin s'il a été congelé. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser le vaccin au-delà de sa date de péremption.

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques**

FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> est une suspension stérile d'un blanc laiteux pour injection intramusculaire, dans une seringue préremplie de 1 mL contenant une dose de 0,25 mL.

FLUAD<sup>®</sup> est une suspension stérile d'un blanc laiteux pour injection intramusculaire, offerte en seringue préremplie de 1 mL contenant une dose de 0,5 mL.

## Composition

- Ingrédients actifs :

– hémagglutinine (HA) et neuraminidase de chacune des trois souches suivantes du virus influenza :

	<i>Dose de 0,25 mL</i>	<i>Dose de 0,5 mL</i>
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus;	7,5 µg (HA)	15 µg (HA)
A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus);	7,5 µg (HA)	15 µg (HA)
B/Washington/02/2019-like virus).	7,5 µg (HA)	15 µg (HA)

- Autres ingrédients :

– <i>Adjuvant</i> : MF59C.1	<i>Dose de 0,25 mL</i>	<i>Dose de 0,5 mL</i>
squalène	4,875 mg	9,75 mg
polysorbate 80	0,5875 mg	1,175 mg
trioléate de sorbitan	0,5875 mg	1,175 mg
citrate de sodium	0,33 mg	0,66 mg
acide citrique	0,02 mg	0,04 mg
eau pour injection		
– <i>Excipients</i> :		
chlorure de sodium	2,00 mg	4,00 mg
chlorure de potassium	0,05 mg	0,10 mg
phosphate acide monopotassique	0,05 mg	0,10 mg
phosphate disodique dihydraté	0,335 mg	0,67 mg
dichlorure de magnésium hexahydrate	0,025 mg	0,05 mg
chlorure de calcium dihydraté	0,03 mg	0,06 mg
eau pour injection	volume	volume
	de remplissage	de remplissage

– *Résidus du processus de fabrication :*

Le vaccin peut contenir les ingrédients suivants en quantités infimes :

néomycine (trace)

kanamycine (trace)

hydrocortisone (trace)

ovalbumine (protéine d'œuf, résidu)

formaldéhyde (résidu)

bromure d'hexadécyltriméthylammonium (résidu)

barium (résidu)

Le piston de la seringue est exempt de latex; l'administration de FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> est considérée comme étant sans danger pour les personnes allergiques au latex.

### **Conditionnement**

FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup>/FLUAD<sup>®</sup> est offert en boîtes d'une ou de dix seringues en verre préremplies (type I) contenant une dose unique, sans aiguilles.

Tous les formats ne sont pas nécessairement offerts sur le marché.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : antigènes de surface purifiés hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) de chacune des trois souches de virus influenza de types A et B recommandées annuellement par l'OMS et le CCNI pour la vaccination antigrippale.

Nom chimique : même que ci-dessus

#### Caractéristiques du produit

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® est un vaccin antigrippal inactivé trivalent à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1.

Chacune des souches virales d'influenza est cultivée séparément dans la cavité allantoïdienne d'œufs de poule embryonnés dans lesquels on a injecté un type particulier de suspension de virus influenza contenant de la kanamycine, du sulfate de néomycine et hydrocortisone (pour les souches B seulement). Chacune des souches virales d'influenza est récoltée et clarifiée séparément par centrifugation et filtration avant d'être inactivée avec du 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.

L'adjuvant MF59C.1 contenu dans FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® est une émulsion de type huile dans l'eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par les surfactants polysorbate 80 et trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate.

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® est une suspension stérile d'un blanc laiteux pour injection intramusculaire, dans une seringue préremplie, Elle a été formulée de manière à contenir au total au moins 7,5 µg d'hémagglutinine (HA) par dose de 0,25 mL ou 15 µg HA par dose de 0,5 mL de chacune des trois 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 souche virale de type 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 (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la vaccination antigrippale.

FLUAD Pédiatrique® est destiné aux enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans. Il est administré en une injection de 0,25 mL.

FLUAD® est destiné aux personnes âgées de 65 ans et plus. Il est administré en une injection de 0,5 mL.

Voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION pour de plus amples renseignements.

## ESSAIS CLINIQUES

### Caractéristiques démographiques des participants et méthodologie des essais

#### Enfants

On a évalué l'immunogénicité de FLUAD Pédiatrique® lors d'une étude multicentrique comparative à simple insu (observateur) où 6 100 sujets ont reçu, après répartition aléatoire, deux doses (à quatre semaines d'intervalle) de FLUAD Pédiatrique® (3 136 sujets) ou de VTI 1 (vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi; 1 478 sujets) ou de VTI 2 (vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; 1 485 sujets).

#### Personnes âgées

Les cinq études déterminantes étayant l'immunogénicité de FLUAD® sont des études cliniques avec répartition aléatoire, menées à l'insu de l'observateur et comportant une comparaison entre FLUAD® et des vaccins antigrippaux classiques sans adjuvant. De plus, les résultats d'une autre étude relatifs à l'immunogénicité appuient la réactivité croisée conférée par FLUAD® pour des souches hétérovariantes du virus influenza. La réponse immunitaire, nommément les titres d'anticorps HI dirigés contre chaque souche virale comprise dans le vaccin, a été évaluée par analyse sérologique menée 28 jours après l'administration d'une seule dose de FLUAD®.

Durant les cinq études déterminantes et l'étude portant sur la réponse immunitaire aux souches hétérovariantes, 212, 204, 154, 150, 448 et 46 sujets d'au moins 65 ans ont été recrutés pour recevoir FLUAD®.

La composition des groupes de vaccination de chaque étude et entre études était équilibrée en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques et initiales. Dans l'ensemble, l'âge moyen des participants allait de 72 à 79,1 ans, le rapport entre les hommes et les femmes était généralement équilibré sauf pour une des études où les femmes dominaient (72 % à 75 %), et les sujets de race blanche formaient le plus important groupe ethnique représenté. Comme prévu dans les populations comprenant une forte proportion de sujets ayant déjà été vaccinés contre la grippe (de 63 % à 97 % des participants aux études et des membres des groupes de vaccination), le pourcentage de sujets immunisés au départ était relativement élevé.

## Résultats des essais

### Enfants

Lors de l'essai déterminant, la production d'anticorps observée chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans, trois semaines après l'injection de la deuxième dose de FLUAD Pédiatrique®, n'était pas inférieure à celle qu'on a constatée avec deux autres vaccins antigrippaux homologués.

Trois semaines après l'administration de la deuxième dose (50<sup>e</sup> jour), la production d'anticorps – mesurée grâce aux titres moyens géométriques (TMG) et aux taux de séroconversion – dirigés contre l'ensemble des trois antigènes homologues du virus influenza contenus dans le vaccin FLUAD Pédiatrique® était plus élevée que celle qu'on a obtenue avec les vaccins de comparaison. Toujours trois semaines après l'injection de la deuxième dose, le pourcentage de sujets ayant des titres d'anticorps HI  $\geq$  40 contre l'ensemble des trois souches homologues du virus influenza dans le groupe vacciné par FLUAD Pédiatrique® était égal ou supérieur à celui qu'on a relevé dans les groupes qui avaient reçu les vaccins de comparaison (Tableau 5). Dans la population âgée, la différence entre les sujets ayant reçu FLUAD® et le vaccin de comparaison quant à la production d'anticorps était significative pour certaines souches et/ou certains paramètres.

**Tableau 5 Immunogénicité (souches homologues) de FLUAD Pédiatrique® chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans le 50<sup>e</sup> jour**

	<b>FLUAD Pédiatrique® (aVTI) N = 266</b>	<b>VTI 1 N = 387</b>	<b>VTI 2 N = 389</b>	<b>Ratios ou différences entre les groupes</b>
<b>A/H1N1</b>				
Ratio des TMG <sup>a</sup> (IC à 95 %)	96 (78-118)	18 (15-21)	28 (24-34)	aVTI: VTI 1= <b>5,3 (4,07-6,91)</b> aVTI: VTI 2= <b>3,37 (2,59-4,39)</b>
% $\geq$ 40 <sup>b</sup> (IC à 95 %)	99,25 (97,31-99,91)	82,43 (78,26-86,09)	87,40 (83,69-90,53)	aVTI- VTI 1 = <b>16,82 % (13,10-21,00)</b> aVTI- VTI 2 = <b>11,84 % (8,60-15,60)</b>
% SC <sup>c</sup> (IC à 95 %)	95,49 (92,25-97,65)	77,78 (73,30-81,82)	85,09 (81,16-88,48)	aVTI- VTI 1 = <b>17,71 % (12,87-22,55)</b> aVTI- VTI 2 = <b>10,40 % (6,07-14,73)</b>
<b>A/H3N2</b>				
Ratio des TMG <sup>a</sup> (IC à 95 %)	112 (93-134)	33 (29-39)	50 (43-58)	aVTI : VTI 1 = <b>3,35 (2,65-4,24)</b> aVTI : VTI 2 = <b>2,25 (1,78-2,84)</b>
% $\geq$ 40 <sup>b</sup> (IC à 95 %)	99,62 (97,92-99,99)	99,22 (97,75-99,84)	99,74 (98,58-99,99)	aVTI- VTI 1 = 0,40 % (-1,30-1,90) aVTI- VTI 2 = -0,12 % (-1,80-1,10)
% SC <sup>c</sup> (IC à 95 %)	98,12 (95,67-99,39)	92,51 (89,42-94,92)	95,63 (93,09-97,43)	aVTI- VTI 1 = <b>5,61 % (2,52-8,70)</b> aVTI- VTI 2 = <b>2,49 % (-0,12-5,10)</b>

<b>B</b>				
Ratio des TMG <sup>a</sup> (IC à 95 %)	78 (67-90)	14 (13-16)	17 (15-19)	aVTI : VTI 1 = <b>5,52</b> <b>(4,56-6,68)</b> aVTI : VTI 2 = <b>4,72 (3,9-5,71)</b>
% ≥ 40 <sup>b</sup> (IC à 95 %)	98,87 (96,74-99,77)	81,40 (77,15-85,15)	87,92 (84,26-90,99)	aVTI- VTI 1 = <b>17,48 %</b> <b>(13,60-21,70)</b> aVTI- VTI 2 = <b>10,95 %</b> <b>(7,60-14,70)</b>
% SC <sup>c</sup> (IC à 95 %)	98,12 (95,67-99,39)	79,33 (74,95-83,25)	85,35 (81,44-88,71)	aVTI- VTI 1 = <b>18,79 %</b> <b>(14,44-23,14)</b> aVTI- VTI 2 = <b>12,77 %</b> <b>(8,90-16,65)</b>

<sup>a</sup>TMG = titres moyens géométriques = Ratio des TMG du 50<sup>e</sup> jour et du 1<sup>er</sup> jour; <sup>b</sup>≥ 40 = pourcentage de sujets ayant des titres d'HI ≥ 40; <sup>c</sup>SC = séroconversion/augmentation significative = pourcentage de sujets ayant présenté avant la vaccination (au départ) un titre HI < 10 (sujets séro-négatifs) et après la vaccination un titre d'HI ≥ 40, ou une augmentation du titre d'anticorps HI de ≥ 10 avant la vaccination à ≥ 4 fois. Les ratios sont corrigés en fonction des titres de départ. Les valeurs en **gras** indiquent une production d'anticorps supérieure avec Flud Pediatric<sup>®</sup>. VTI 1 = vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; VTI 2 = vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi.

Le pourcentage d'enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans ayant présenté des titres d'anticorps HI croissants environ trois semaines après la deuxième dose du vaccin était plus élevé dans le groupe FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> que dans ceux qui ont reçu les vaccins antigrippaux de comparaison (Tableau 6). Cela dit, on n'a pas établi les seuils d'anticorps HI qui sont associés à une protection contre la grippe chez l'enfant.

Toujours chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans, après 6 mois, des TMG et les pourcentages d'enfants ayant des titres d'anticorps HI ≥ 40 contre les souches homologues du virus influenza sont demeurés plus élevés dans le groupe vacciné par FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup> que dans ceux qui ont reçu les vaccins de comparaison.

**Tableau 6 Pourcentages (IC à 95 %) d'enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans ayant des titres d'anticorps HI ≥ 40, ≥ 110, ≥ 330 et ≥ 629 le 50<sup>e</sup> jour (environ trois semaines après l'injection de la deuxième dose du vaccin)**

	<b>FLUAD Pédiatrique<sup>®</sup></b> (aVTI) N = 266	<b>VTI 1</b> N = 387	<b>VTI 2</b> N = 389	<b>Différence entre les groupes</b> (aVTI – VTI 1)	<b>Différence entre les groupes</b> (aVTI – VTI 2)
<b>Titre ≥ 40</b>					
A/H1N1	99,25 % (97,31-99,91)	82,43 % (78,26-86,09)	87,40 % (83,69-90,53)	16,82 % (13,10-21,00)	11,84 % (8,60-15,60)
A/H3N2	99,62 % (97,92-99,99)	99,22 % (97,75-99,84)	99,74 % (98,58-99,99)	0,40 % (-1,30-1,90)	-0,12 % (-1,80-1,10)
<b>B</b>	98,87 % (96,74-99,77)	81,40 % (77,15-85,15)	87,92 % (84,26-90,99)	17,48 % (13,60-21,70)	10,95 % (7,60-14,70)
<b>Titre ≥ 110</b>					
A/H1N1	99,25 % (97,31-99,91)	72,87 % (68,15-77,24)	80,21 % (75,89-84,05)	26,38 % (22,00-31,10)	19,04 % (15,20-23,30)
A/H3N2	99,25 % (97,31-99,91)	92,51 % (89,42-94,92)	96,66 % (94,35-98,21)	6,74 % (4,10-9,90)	2,59 % (0,40-4,90)

B	96,62 % (93,67-98,44)	45,99 % (40,95-51,10)	52,19 % (47,09-57,24)	50,62 % (45,10-55,80)	44,43 % (39,00-49,70)
<b>Titre ≥ 330</b>					
A/H1N1	84,59 % (79,68-88,71)	38,24 % (33,38-43,29)	41,90 % (36,95-46,98)	46,34 % (39,60-52,50)	42,68 % (35,90-48,90)
A/H3N2	93,23 % (89,52-95,94)	52,20 % (47,09-57,27)	63,75 % (58,76-68,54)	41,04 % (35,10-46,70)	29,48 % (23,80-35,00)
B	62,78 % (56,67-68,61)	20,16 % (16,27-24,50)	19,02 % (15,24-23,28)	42,63 % (35,40-49,40)	43,76 % (36,60-50,50)
<b>Titre ≥ 629</b>					
A/H1N1	78,95 % (73,55 – 83,69)	35,92 % (31,13 – 40,92)	38,05 % (33,20 – 43,08)	43,03 % (36,00-49,50)	40,90 % (33,80-47,40)
A/H3N2	93,23 % (89,52 – 95,94)	51,68 % (46,58 – 56,76)	63,24 % (58,23 – 68,04)	41,55 % (35,60-47,20)	29,99 % (24,30-35,50)
B	60,15 % (53,99 – 66,08)	19,64 % (15,80 – 23,95)	18,77 % (15,01 – 23,01)	40,51 % (33,30-47,30)	41,38 % (34,20-48,20)

VTI 1 = vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; VTI 2 = vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi.

### ***Immunogénicité contre les souches hétérologues (variantes des souches contenues dans le vaccin)***

Trois semaines et six mois après l'administration de la deuxième dose (les 50<sup>e</sup> et 209<sup>e</sup> jours), la production d'anticorps – mesurée grâce aux ratios des TMG – dirigés contre l'ensemble des trois souches hétérologues du virus influenza a été plus élevée avec FLUAD Pédiatrique® qu'avec les vaccins de comparaison (Tableau 7 et Tableau 8).

Les taux de séroconversion (SC) contre l'ensemble des trois souches hétérologues du virus influenza ont également été plus élevés avec FLUAD Pédiatrique® qu'avec les vaccins de comparaison trois semaines après l'administration de la deuxième dose (50<sup>e</sup> jour; Tableau 7).

**Tableau 7 Immunogénicité (souches hétérologues) de FLUAD Pédiatrique® le 50<sup>e</sup> jour chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans**

	50 <sup>e</sup> jour (3 semaines après la deuxième dose)			
	FLUAD Pédiatrique® (aVTI) N = 132	VTI 1 N = 216	VTI 2 N = 214	Ratios ou différences entre les groupes
<b>H1N1</b>				
Ratio des TMG <sup>a</sup> (IC à 95 %)	3,08 (2,54-3,75)	1,83 (1,57-2,14)	1,64 (1,41-1,92)	aVTI:VTI1 = <b>1,68</b> <b>(1,31-2,16)</b> aVTI:VTI2 = <b>1,88</b> <b>(1,46-2,41)</b>

% SC <sup>b</sup> (IC à 95 %)	32 (24-40)	21 (16-27)	20 (15-26)	aVTI - VTI1 = <b>11</b> <b>(1,1-20,3)</b> aVTI - VTI2 = <b>12</b> <b>(2,8-21,9)</b>
<b>H3N2</b>				
Ratio des TMG <sup>a</sup> (IC à 95 %)	13 (10-15)	3,42 (2,93-4)	4,55 (3,9-5,32)	aVTI:VTI1 = <b>3,69</b> <b>(2,87-4,74)</b> aVTI:VTI2 = <b>2,78</b> <b>(2,16-3,57)</b>
% SC <sup>b</sup> (IC à 95 %)	90 (84-95)	38 (32-45)	47 (40-54)	aVTI - VTI1 = <b>52</b> <b>(42,9-59,4)</b> aVTI - VTI2 = <b>43</b> <b>(34-50,9)</b>
<b>B</b>				
Ratio des TMG <sup>a</sup> (IC à 95 %)	22 (18-26)	4,64 (4,03-5,34)	5,34 (4,63-6,15)	aVTI:VTI1 = <b>4,71</b> <b>(3,75-5,93)</b> aVTI:VTI2 = <b>4,1 (3,26-5,16)</b>
% SC <sup>b</sup> (IC à 95 %)	96 (91-99)	44 (38-51)	46 (39-53)	aVTI - VTI1 = <b>52</b> <b>(44,2-59)</b> aVTI - VTI2 = <b>50</b> <b>(42,1-57,1)</b>

<sup>a</sup>TMG = titres moyens géométriques = Ratio des TMG du 50<sup>e</sup> jour et du 1<sup>er</sup> jour; <sup>b</sup>SC = séroconversion/augmentation significative = pourcentage de sujets ayant présenté avant la vaccination (au départ) un titre d'HI ≥ 10 (sujets séronégatifs) et après la vaccination un titre d'HI ≥ 40, ou une augmentation du titre d'anticorps HI de < 10 avant la vaccination à ≥ 4 fois plus après la vaccination. Les ratios sont corrigés en fonction des titres de départ. Les valeurs en **gras** indiquent une production d'anticorps HI supérieure avec Fluad Pediatric<sup>®</sup>. VTI 1 = vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; VTI 2 = vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi.

**Tableau 8 Immunogénicité (souches hétérologues) de FLUAD Pédiatrique® le 209<sup>e</sup> jour chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans**

	209 <sup>e</sup> jour (6 mois après la deuxième dose)			
	FLUAD Pédiatrique® (aVTI) N = 132	VTI 1 N = 216	VTI 2 N = 214	Ratios ou différences entre les groupes
<b>H1N1</b>				
Ratio des TMG <sup>a</sup> (IC à 95 %)	1,48 (1,31-1,67)	1,33 (1,21-1,46)	1,24 (1,13-1,37)	aVTI:VTI1 = 1,11 (0,95-1,3) aVTI:VTI2 = <b>1,19</b> <b>(1,02-1,39)</b>
% SC <sup>b</sup> (IC à 95 %)	16 (10-23)	11 (7-16)	6 (3-10)	aVTI - VTI1 = 5 (-1,9-13,3) aVTI - VTI2 = <b>10</b> <b>(3,3-17,5)</b>
<b>H3N2</b>				
Ratio des TMG <sup>a</sup> (IC à 95 %)	2,36 (1,97-2,83)	1,45 (1,26-1,67)	1,67 (1,44-1,92)	aVTI:VTI1 = <b>1,63</b> <b>(1,29-2,05)</b> aVTI:VTI2 = <b>1,42</b> <b>(1,12-1,79)</b>
% SC <sup>b</sup> (IC à 95 %)	24 (17-32)	13 (9-19)	16 (12-22)	aVTI - VTI1 = <b>11</b> <b>(2,5-19,8)</b> aVTI - VTI2 = 8 (-1-17,1)
<b>B</b>				
Ratio des TMG <sup>a</sup> (IC à 95 %)	3,64 (3,18-4,17)	1,47 (1,32-1,63)	1,59 (1,43-1,77)	aVTI:VTI1 = <b>2,48</b> <b>(2,09-2,95)</b> aVTI:VTI2 = <b>2,28 (1,92-2,71)</b>
% SC <sup>b</sup> (IC à 95 %)	27 (19-35)	10 (6-15)	10 (6-15)	aVTI - VTI1 = <b>16</b> <b>(8,2-25,3)</b> aVTI - VTI2 = <b>17</b> <b>(8,5-25,6)</b>

<sup>a</sup>TMG = titres moyens géométriques = Ratio des TMG du 50<sup>e</sup> jour et du 1<sup>er</sup> jour; <sup>b</sup>SC = séroconversion/augmentation significative = pourcentage de sujets ayant présenté avant la vaccination (au départ) un titre d'HI ≥ 10 (sujets séronégatifs) et après la vaccination un titre d'HI ≥ 40, ou une augmentation du titre d'anticorps HI de < 10 avant la vaccination à ≥ 4 fois plus après la vaccination.

Les valeurs en **gras** indiquent une production d'anticorps HI supérieure avec Fluvad Pediatric®. VTI 1 = vaccin sous-unitaire commercialisé par Novartis; VTI 2 = vaccin fragmenté commercialisé par Sanofi.

## Personnes âgées

L'évaluation de l'immunogénicité du vaccin était fondée au départ sur les critères CHMP définis dans la ligne directrice CPMP/BWP/214/96. En général, les trois critères CHMP ont été remplis pour chaque souche contenue dans FLUAD<sup>®</sup> (voir Tableau 9 ci-dessous). Quand ces trois critères CHMP n'étaient pas remplis, le rapport des titres moyens géométriques (TMG) et la séroconversion ou l'élévation significative des titres d'anticorps étaient ceux qui l'ont été plus souvent dans les groupes recevant FLUAD<sup>®</sup> que dans les groupes recevant le vaccin de comparaison.

**Tableau 9 Nombre de critères CHMP remplis après l'administration d'une dose de vaccin antigrippal : souches homologues<sup>a</sup> - dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)**

	V7P5		V7P8		V7P17		V7P24		V7P34	
	FLUAD <sup>®</sup> (w)	AGRIFLU*	FLUAD <sup>®</sup> (w)	AGRIFLU*	FLUAD <sup>®</sup> (w)	AGRIFLU*	FLUAD <sup>®</sup> (c)	Flushield	FLUAD <sup>®</sup> (c)	AGRIFLU*
	N = 94	N = 97	N = 100	N = 99	N = 147	N = 150	N = 140	N = 140	N = 211	N = 106
<b>H3N2</b>	3/3	3/3	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	3/3	1/3	1/3
<b>H1N1</b>	3/3	2/3	1/3	1/3	3/3	2/3	2/3	2/3	3/3	2/3
<b>B</b>	3/3	2/3	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	2/3	3/3	2/3

Légende : FLUAD\*(w) = préparation aqueuse (FLUAD\*/MF59W.1); FLUAD\*(c) = préparation citratée (FLUAD\*/MF59C.1); Nota : seuls les résultats obtenus avec FLUAD\* (seringue unidose) sont présentés pour toutes les études; <sup>a</sup>28 jours après la vaccination.

Durant les cinq études déterminantes, l'administration de FLUAD<sup>®</sup> a invariablement entraîné des titres d'anticorps HI numériquement plus élevés (rapport entre les TMG obtenus avec FLUAD<sup>®</sup> et le vaccin de comparaison > 1, le 28<sup>e</sup> jour) et des pourcentages plus élevés de séroconversion ou d'élévation significative du titre d'anticorps HI (écart entre les taux de séroconversion [SC] obtenus avec FLUAD<sup>®</sup> et le vaccin de comparaison > 0) dirigés contre des souches homologues. Les différences observées étaient significatives pour certaines souches et/ou certains paramètres (voir les Tableaux 10 et 11). Cependant, la portée clinique de ces observations n'est pas établie.

**Tableau 10 : TMG et rapports TMG entre groupes après vaccination – dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)**

Étude	Antigène	FLUAD®		Vaccin de comparaison		Rapport entre les groupes (IC à 99,17 %) <sup>#</sup>
		N	TMG (IC à 95 %)	N	TMG (IC à 95 %)	
<b>V7P5</b>	H3N2	94	331 (271-406)	97	161 (132-196)	2,06 (1,4-3,03) §
	H1N1	94	252 (214-297)	97	179 (152-211)	1,41 (1,03-1,92) §
	B	94	137 (115-162)	97	85 (71-100)	1,62 (1,17-2,24) §
<b>V7P8</b>	H3N2	100	121 (69-210)	99	62 (37-104)	1,94 (1,25-3,01) §
	H1N1	100	179 (121-265)	99	153 (106-220)	1,17 (0,86-1,6)
	B	100	77 (52-115)	99	60 (41-86)	1,3 (0,95-1,78)
<b>V7P17</b>	H3N2	147	276 (228-335)	150	153 (127-185)	1,81 (1,25-2,61) §
	H1N1	147	367 (314-429)	150	266 (228-311)	1,38 (1,03-1,85) §
	B	147	289 (250-335)	150	206 (178-238)	1,41 (1,07-1,86) §
<b>V7P24</b>	H3N2	140	251 (213-295)	140	204 (173-240)	1,23 (0,9-1,68)
	H1N1	140	223 (183-272)	140	217 (178-266)	1,03 (0,7-1,5)
	B	140	182 (149-222)	140	133 (109-162)	1,37 (0,94-2,0)
<b>V7P34</b>	H3N2	211	243 (220-267)	106	203 (177-233)	1,19 (0,95-1,5)
	H1N1	211	203 (175-235)	106	155 (126-190)	1,31 (0,93-1,85)
	B	211	168 (147-191)	106	140 (116-168)	1,2 (0,89-1,63)

# Intervalle de confiance bilatéral à 99,17 % après correction de Bonferroni, pour chaque étude dans le cas des six comparaisons (trois souches x deux paramètres).

§Si les valeurs de l'IC ne comprennent pas 1, alors la différence est statistiquement significative.

**Tableau 11 : Nombre de cas de SC et différence entre groupes après vaccination – dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)**

Étude	Antigène	FLUAD®		Vaccin de comparaison		Différence entre les groupes (IC à 99,17 %) <sup>#</sup>
		N	SC (IC à 95 %)	N	SC (IC à 95 %)	
<b>V7P5</b>	H3N2	94	83 (74-90)	97	61 (50-71)	22 (5-38) §
	H1N1	94	32 (23-42)	97	23 (15-32)	9 (-8-26)
	B	94	52 (42-63)	97	30 (21-40)	22 (4-40) §
<b>V7P8</b>	H3N2	100	54 (44-64)	99	28 (20-38)	26 (7-42) §
	H1N1	100	23 (15-32)	99	11 (6-19)	12 (-2-26)
	B	100	35 (26-45)	99	27 (19-37)	8 (-10-25)
<b>V7P17</b>	H3N2	147	55 (47-63)	150	36 (28-44)	19 (4-33) §
	H1N1	147	35 (27-43)	150	23 (17-31)	11 (-3-25)
	B	147	48 (40-57)	150	33 (25-41)	16 (1-30) §
<b>V7P24</b>	H3N2	140	56 (48-65)	140	35 (27-44)	21 (6-36) §
	H1N1	140	26 (19-35)	140	24 (17-32)	2 (-12-16)
	B	140	41 (32-49)	140	27 (20-35)	14 (-1-28)
<b>V7P34</b>	H3N2	211	23 (18-30)	106	18 (11-27)	5 (-8-17)
	H1N1	211	40 (33-47)	106	30 (22-40)	10 (-6-24)
	B	211	41 (34-48)	106	25 (17-34)	16 (1-30) §

SC = séroconversion ou élévation significative des titres d'anticorps.

<sup>#</sup> Intervalle de confiance bilatéral à 99,17 % après correction de Bonferroni, pour chaque étude dans le cas des six comparaisons (trois souches x deux paramètres).

<sup>§</sup>Si les valeurs de l'IC ne comprennent pas 0, alors la différence est statistiquement significative.

FLUAD<sup>®</sup> a entraîné des TMG et des taux de séroconversion dirigée contre les souches hétérovariantes invariablement plus élevés qu'AGRIFLU<sup>®</sup>. La différence observée était significative pour certaines souches et/ou certains paramètres (voir le Tableau 12).

**Tableau 12 TMG et taux de séroconversion dirigée contre les souches hétérovariantes après l'administration d'une dose de vaccina antigrippal<sup>a</sup> – Étude V7P3 – dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)**

		FLUAD <sup>®</sup>	AGRIFLU*	Différences entre les groupes (IC à 99,17 %) <sup>#</sup>
		N = 39	N = 35	
<b>H3N2</b>	TMG (IC à 95 %)	173 (117-256)	99 (65-150)	1,75 (0,81-3,8)
	% SC (IC à 95 %)	79 (64-91)	46 (29-63)	34 (4-58) <sup>§</sup>
<b>H1N1</b>	TMG (IC à 95 %)	270 (200-365)	133 (97-183)	2.03 (1,12-3,67) <sup>§</sup>
	% SC (IC à 95 %)	74 (58-87)	37 (21-55)	37 (7-61) <sup>§</sup>
<b>B</b>	TMG (IC à 95 %)	200 (153-261)	105 (79-139)	1,9 (1,12-3,24) <sup>§</sup>
	% SC (IC à 95 %)	92 (79-98)	69 (51-83)	24 (0-48)

SC= séroconversion ou élévation significative des titres d'anticorps, c.-à-d. passage d'un titre d'anticorps HI  $\geq$  1:10 avant la vaccination à un titre au moins 4 fois plus élevé, ou passage du titre de moins de 1:10 à au moins 1:40 chez les sujets séronégatifs au début de l'étude;

<sup>a</sup>28 jours après la vaccination.

<sup>#</sup> Intervalle de confiance bilatéral à 99,17 % après correction de Bonferroni, pour chaque étude dans le cas des six comparaisons (trois souches x deux paramètres).

<sup>§</sup> Différence statistiquement significative ou rapport statistiquement significatif.

FLUAD<sup>®</sup> a invariablement entraîné des rapports des TMG et des taux de séroprotection dirigée contre les souches hétérovariantes plus élevés qu'AGRIFLU\* (voir le Tableau 13).

**Tableau 13 Séroprotection et réponse immunitaire (rapport des TMG) aux souches hétérovariantes après l'administration d'une dose de vaccin<sup>a</sup> antigrippal – Étude V7P3 – dosage des anticorps HI (population traitée suivant le protocole)**

		FLUAD <sup>®</sup>	AGRIFLU*
		N = 39	N = 35
<b>H3N2</b>	% SP (IC à 95 %)	100 (91-100)	83 (66-93)
	TMG (IC à 95 %)	7,86 (5,41-11)	4,08 (2,75-6,06)
<b>H1N1</b>	% SP (IC à 95 %)	100 (91-100)	94 (81-99)
	TMG (IC à 95 %)	5,32 (3,84-7,36)	2,54 (1,8-3,57)
<b>B</b>	% SP (IC à 95 %)	100 (91-100)	97 (85-100)
	TMG (IC à 95 %)	9,06 (7,08-12)	3,84 (2,96-4,99)

SP= séroprotection, c.-à-d., titre d'anticorps HI  $\geq$  1:40, TMG = rapport entre les titres moyens géométriques mesurés le jour 28 et le jour 0.

<sup>a</sup>28 jours après la vaccination.

## TOXICOLOGIE

### 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	FLUAD <sup>®</sup> : 2 ou 3 doses de 0,5 mL par voie intramusculaire à deux semaines d'intervalle	Pas d'effets indésirables généraux et bonne tolérabilité locale avec FLUAD <sup>®</sup> .
<b>Hypersensibilité de contact (retardée)</b> - cochons d'Inde femelles	FLUAD <sup>®</sup> : doses de 0,1 mL par voie intradermique et de 0,5 mL par voie topique durant la phase d'induction, puis dose de 0,5 mL par voie topique durant la phase de provocation.	FLUAD <sup>®</sup> n'a pas eu d'effet sensibilisateur sur la peau des cochons d'Inde.

<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

FLUAD<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études visant à évaluer son pouvoir carcinogène ou mutagène, ni ses effets sur la reproduction et le développement fœtal.

## RÉFÉRENCES

- 1 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2013. Prevention and Control of Influenza with Vaccines. *MMWR* 2013; 62 (RR-07): 1-48.
- 2 Canada Communicable Disease Report (CCDR), November 15, 2001; V.27.
- 3 Colombo *et al.*, *Rev. Epidemiol. Santé Publique* 2001 April; 49 (2) : 157-16.
- 4 Glathe H., Lange W. Influenza Vaccination in Older Patients *Drugs Aging* 1995; 6 (5) : 368-387.
- 5 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) : 518-527.
- 6 FDA Guidance for Industry : Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. CBER, May 2007.
- 7 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.
- 8 Monto S.A. Influenza : Quantifying Morbidity and Mortality. *Am J Med* Jun 1987; 82 (6A) : 20-25.
- 9 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on seasonal trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) for 2013-2014. *CCDR* 2013;39(ACS-4):1-37.
- 10 Spila-Alegiani *et al.*, Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study, *Vaccine* 17 (1999) 1898-1904.
- 11 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.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### FLUAD Pédiatrique® et FLUAD®

(Vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® 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 de FLUAD Pédiatrique®/FLUAD®. 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 :

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® est un vaccin antigrippal inactivé indiqué dans l'immunisation active des enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans et de l'adulte âgé d'au moins 65 ans 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 :

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® procure une immunisation active contre la grippe aux enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans et à l'adulte âgé d'au moins 65 ans ou plus, chez qui il prévient la grippe ou atténue les symptômes grippaux.

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® 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 deux à trois semaines pour produire des anticorps. Par conséquent, si vous êtes exposé au virus 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 la grippe, 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. Mentionnons notamment 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 de FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® 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 :

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® ne doit pas être utilisé chez les personnes qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux protéines d'œufs, à d'autres composantes du vaccin ou à l'un de ses excipients, de même que chez toute personne ayant déjà eu une réaction ayant mis sa vie en danger après avoir reçu un vaccin antigrippal. (Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.)

##### 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§ par dose de 0,5 mL et  
7,5 microgrammes d'HA par dose de 0,25 mL.

une souche virale de type A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus;  
15 microgrammes d'HA§ par dose de 0,5 mL et  
7,5 microgrammes d'HA par dose de 0,25 mL.

une souche virale de type B/Washington/02/2019-like virus;  
15 microgrammes d'HA§ par dose de 0,5 mL et  
7,5 microgrammes d'HA par dose de 0,25 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 monopotassique, phosphate disodique dihydraté, dichlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté, squalène, polysorbate 80, trioléate de sorbitan, citrate de sodium, acide citrique et eau pour injection.

Le vaccin peut contenir les ingrédients suivants en quantités infimes :

néomycine, kanamycine, hydrocortisone, protéines d'œuf, formaldéhyde ou bromure d'hexadécyltriméthylammonium, barium (résidu).

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

#### Les formes posologiques :

Chaque dose de 0,5 mL contient 15 microgrammes d'hémagglutinine (HA), et chaque dose de 0,25 mL contient 7,5 microgrammes d'hémagglutinine (HA) de chacune des trois souches suivantes d'influenza :

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

- Suspension stérile pour injection intramusculaire dans une seringue de verre préremplie (type I), en boîtes d'une ou de dix seringues contenant une dose unique de vaccin sans aiguilles.
- FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® ne contient pas de thimérosal ni d'autre agent de conservation.
- Le piston de la seringue est exempt de latex; FLUAD® est considéré comme étant sans danger pour les personnes allergiques au latex.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

FLUAD® ne doit pas être administré aux personnes qui ont 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 eu une réaction ayant mis sa vie en danger après avoir reçu un vaccin antigrippal.

Chez les personnes qui ont déjà eu un syndrome de Guillain-Barré au cours des six semaines qui ont suivi une vaccination antérieure contre la grippe, la décision d'administrer FLUAD® doit être fondée sur une évaluation rigoureuse des bienfaits et des risques potentiels.

Chez les personnes immunodéprimées, la réponse immunitaire à FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® pourrait être diminuée.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser FLUAD Pédiatrique®/FLUAD®, si vous ou votre enfant :

- êtes allergique aux œufs ou aux produits dérivés des œufs;

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

FLUAD® peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'administration concomitante de FLUAD Pédiatrique® et d'autres vaccins.

Ne pas mélanger dans la même seringue avec un autre vaccin. Comme il en est pour tous les vaccins, il se peut que FLUAD® ne protège pas 100 % des personnes vaccinées contre la grippe.

La réponse immunitaire à FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® peut être diminuée durant le traitement immunosuppresseur.

### **POPULATIONS PARTICULIÈRES**

- L'innocuité et l'efficacité de FLUAD® n'ont pas été établies chez la femme enceinte et la mère qui allaite.
- L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant de plus de 2 ans ni chez l'adolescent.
- Après l'emploi, la formation d'anticorps a été moins importante chez les sujets âgés que les personnes plus jeunes.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### Survol

Il n'existe aucune interaction connue entre FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® et d'autres vaccins ou médicaments.

#### Interactions médicament-médicament

FLUAD® peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'administration concomitante de FLUAD Pédiatrique® et d'autres vaccins. FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec un autre vaccin. L'administration du vaccin 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 la

warfarine ainsi que la théophylline soit évoquée dans la littérature, les résultats d'études cliniques n'ont pas fait état de l'existence d'un quelconque effet indésirable attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent le vaccin. Aucune étude n'a tenté d'évaluer l'existence d'interactions entre FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® et d'autres médicaments.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose habituelle :

Enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans : dose unique de 0,25 mL.

Les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir une deuxième dose, au moins quatre semaines après la première.

Adultes d'au moins 65 ans : dose unique de 0,5 mL administrée par voie intramusculaire.

Le vaccin doit être administré uniquement par injection intramusculaire.

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, communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptôme.

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Omission d'une dose : Sans objet.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® (vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface) ne contient pas de virus vivant, il ne peut pas causer la grippe. La survenue d'affections respiratoires après l'administration du vaccin est une coïncidence sans lien avec la vaccination.

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 ou articulaires 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 d'origine nerveuse), paresthésie (engourdissement et picotements), convulsions, thrombocytopénie (trouble du sang), lymphadénopathie (enflure des ganglions du cou, de l'aisselle ou de l'aîne), faiblesse musculaire 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, érythème polymorphe exsudatif (éruption cutanée sévère) et troubles neurologiques (touchant les nerfs et le cerveau), par exemple l'encéphalomyélite et la névrite, 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 d'une semaine) et enflure marquée du membre où le vaccin a été injecté durant plus d'une semaine.

Les réactions indésirables locales le plus fréquemment observées ( $\geq 10\%$ ) lors des études cliniques portant sur FLUAD® chez des personnes âgées ont été la douleur, le durcissement de la peau, l'enflure et l'érythème au point d'injection.

Les réactions indésirables générales le plus fréquemment observées ( $\geq 10\%$ ) lors des études cliniques portant sur FLUAD® chez des personnes âgées ont été les maux de tête, la myalgie (douleurs musculaires) et le malaise.

Lors des études cliniques portant sur FLUAD Pédiatrique® les réactions indésirables locales survenues le plus fréquemment ( $\geq 10\%$ ) chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans (après l'injection de l'une ou l'autre des doses du vaccin) ont été l'érythème, la sensibilité et l'induration.

Lors des études cliniques portant sur FLUAD Pédiatrique®, les réactions indésirables générales survenues le plus fréquemment ( $\geq 10\%$ ) chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans (après l'injection de l'une ou l'autre des doses du vaccin) ont été l'irritabilité, la fièvre, les vomissements, la somnolence, la modification de l'appétit, la diarrhée et les pleurs persistants.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus après avoir reçu FLUAD Pédiatrique®/FLUAD®.*

## COMMENT CONSERVER LE VACCIN

Ce produit doit être conservé au réfrigérateur, à une température variant entre 2 et 8 °C. Il ne doit pas être congelé. La seringue doit être laissée dans la boîte pour la garder à l'abri de la lumière.

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD® peut être laissé à une température de 8 à 25 °C pendant deux heures avant d'être administré, mais il ne s'agit pas là d'une recommandation quant à sa conservation.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

<http://www.seqirus.ca>

ou en communiquant avec Seqirus au 001-855-358-8966

Distribué par : Seqirus Canada Inc.  
16766 TransCanada Hwy, Suite 504  
Kirkland, Quebec, H9H 4M7

Dernière révision : 23 Octobre 2020

**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) : 001-866-844-0018

par télécopieur (numéro sans frais) : 001-866-844-5931

par courriel : [caefi@phac-aspc.gc.ca](mailto:caefi@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 (Ontario) 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, Point, 29 Market Street, Maidenhead, UK SL6 8AA

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

FLUAD Pédiatrique®/FLUAD®

Vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1