

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FLUVIRAL[®] (2008-2009)

Vaccin antigrippal
Trivalent, inactivé
A virion fragmenté
Préparé dans des œufs

Immunsation active contre les souches grippales apparentées à :

A/Brisbane/59/2007 (H1N1) (A/Brisbane/59/2007 IVR-148)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2) (A/Uruguay/716/2007 NYMC X-175C)
B/Florida/4/2006 (B/Florida/4/2006).

Fabriqué par :
Corporation ID Biomedical
Ste-Foy, Québec

Distribué par:
GlaxoSmithKline Inc.
7333 rue Mississauga Nord
Mississauga, Ontario

Date d'approbation :
10 juin 2008

Table des Matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
ESSAIS CLINIQUES	15
RÉFÉRENCES.....	18
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	20

FLUVIRAL[®] (2008-2009)

Vaccin antigrippal
Trivalent, Inactivé à virion fragmenté
Préparé dans des œufs

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
IM	Suspension injectable 15 µg d'hémagglutinine de virus influenza/ souche/ dose de 0.5 mL	Thimérosal, traces résiduelles de protéines d'œuf, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

DESCRIPTION

Le FLUVIRAL[®], est un vaccin antigrippal, trivalent, à virion fragmenté, préparé à partir de virus cultivés dans la cavité allantoïque d'œufs embryonnés de poule. Le virus est inactivé par rayonnement ultraviolet suivi de traitement au formaldéhyde, purifié par centrifugation et fragmenté par le désoxycholate de sodium. FLUVIRAL[®] est utilisé pour l'immunisation active contre le virus de l'influenza causé par les sous-types A et le type B contenus dans le vaccin.

FLUVIRAL[®] est conforme aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les souches du virus influenza pour la saison 2008-2009 sont celles qui sont apparentées à A/Brisbane/59/2007 (H1N1) (A/Brisbane/59/2007 IVR-148), A/Brisbane/10/2007 (H3N2) (A/Uruguay/716/2007 NYMC X-175C) et B/Florida/4/2006 (B/Florida/4/2006).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le FLUVIRAL[®], vaccin antigrippal à virion fragmenté, est indiqué pour immunisation active contre l'influenza causé par le virus de l'influenza chez les adultes et les enfants âgés de 6 mois et plus.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (RMTC, 1^{er} juillet 2007) recommande l'administration annuelle du vaccin influenza aux groupes suivants :

Personnes à haut risque de complications liées à la grippe:

- Adultes et enfants atteints de certaines affections chroniques assez graves pour justifier un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers.
Parmi ces affections à haut risque figurent :
 - Les affections cardiaques ou pulmonaires (notamment la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique et l'asthme) ;
 - Le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques ;
 - Le cancer, l'immunodéficience, l'immunodépression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement) ;
 - Une néphropathie ;
 - L'anémie ou une hémoglobinopathie ;
 - Les affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires et qui sont associées à une augmentation du risque de fausse route ;
 - Les affections nécessitant la prise d'acide acétylsalicylique pendant de longues périodes chez les enfants et les adolescents.
- Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
- Personnes de ≥ 65 ans.
- Enfants en santé de 6 à 23 mois.
- Femmes enceintes, incluant les femmes atteintes d'affections à haut risque et les femmes en santé.

Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications liées à la grippe:

- Dispensateurs de soins de santé et d'autres soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe aux sujets à risque élevé de complications.
- Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications grippales, que ces dernières aient été vaccinées ou non. Citons entre autres les contacts familiaux des enfants de < 6 mois (qui sont à risque élevé de complications grippales mais pour qui il n'existe actuellement aucun vaccin efficace), des enfants de 6 à 23 mois et des femmes enceintes.
- Personnes qui gardent régulièrement des enfants âgés de moins de 24 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur.
- Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex., équipage de navires).

Autres:

- Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.
- Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage.
- Il faudrait encourager les personnes en bonne santé de 2 à 64 ans à se faire vacciner, même si elles n'appartiennent pas à l'un des groupes prioritaires susmentionnés.

Pédiatrie: Les enfants en santé de 6 à 23 mois courent un plus grand risque d'être hospitalisés pour une grippe que les enfants plus âgés et les jeunes adultes bien portants. Pour les enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) atteints de maladies qui nécessitent un traitement prolongé à l'acide acétylsalicylique ce traitement peut accentuer le risque de syndrome de Reye à la suite d'une grippe.

Gériatrie (≥ 65 ans): Le risque de morbidité et de mortalité liées à la grippe est modérément accru chez les personnes en santé de plus de 65 ans bien que pas aussi marqué que chez des sujets présentant une affection chronique sous-jacente.

Personnes infectées par le VIH : Il existe peu d'information sur la fréquence et la gravité de la grippe chez les personnes infectées par le VIH, mais des rapports laissent entendre que les symptômes persisteraient plus longtemps et les risques de complications seraient plus grands chez certains de ces sujets. Comme le virus grippal peut entraîner une maladie et des complications graves, il est prudent de vacciner les membres de ce groupe; de cette façon, le taux d'anticorps sera suffisant pour assurer une protection chez de nombreux vaccinés. Il reste que la réaction immunitaire au vaccin peut être faible chez les sujets atteints de maladies caractéristiques des stades avancés de l'infection à VIH, et l'administration d'une seconde dose 4 semaines ou plus après la première dose n'aura pas pour effet d'accroître leur réaction immunitaire. Il faut procéder à d'autres études pour déterminer si le vaccin antigrippal peut avoir des effets néfastes chez les patients infectés par le VIH. Jusqu'à présent, des études révèlent que le vaccin antigrippal peut être associé à des hausses transitoires de la concentration plasmatique de VIH, mais aucune étude n'a relié cette hausse temporaire à une évolution défavorable de la maladie.

Femmes enceintes: Il est recommandé de vacciner les femmes enceintes appartenant à des groupes à risque élevé (voir section ci-dessus). Le vaccin peut être administré sans danger à tous les stades de la grossesse. Bien que des taux de morbidité et de mortalité en excès aient été observés chez les femmes enceintes au cours des pandémies de 1918-19 et de 1957-58, il faut procéder à des études plus approfondies pour déterminer si la grossesse en soi constitue un facteur de risque qui justifie une vaccination antigrippale systématique. Les femmes enceintes devraient être vaccinées au cours du troisième trimestre de leur grossesse si l'on prévoit qu'elles accoucheront pendant la saison grippale, car elles deviendront des contacts familiaux de leur nouveau-né (les enfants de moins de 6 mois présentent un risque élevé de complications grippales).

Femmes qui allaitent: Le vaccin contre l'influenza n'a pas d'effets indésirables sur la santé de la femme qui allaite ni de son bébé. L'allaitement n'est pas considéré comme une contre-indication à la vaccination contre l'influenza.

Les personnes à haut risque de complications grippales qui doivent se rendre dans des pays où la grippe risque de circuler devraient recevoir le vaccin le plus courant offert sur le marché. Dans les tropiques, la grippe peut sévir n'importe quand dans l'année. Dans l'hémisphère sud, l'activité grippale atteint un sommet entre les mois d'avril et de septembre. Dans l'hémisphère nord, elle culmine entre novembre et mars.

Les employeurs et leurs employés devraient envisager la vaccination annuelle contre l'influenza pour les travailleurs en bonne santé car il a été établi que cette mesure permet de réduire l'absentéisme dû aux maladies pulmonaires et autres.

On craint qu'une souche de grippe pandémique puisse voir le jour suite à un réassortiment génétique entre les virus de la grippe humaine et aviaire chez les travailleurs participant directement aux opérations d'abattage, lesquels peuvent être infectés simultanément par une souche du virus de la grippe humaine et une souche de la grippe aviaire. Cette crainte est purement théorique, puisqu'un tel réassortiment génétique n'a jamais été observé jusqu'à maintenant. FLUVIRAL[®] confère une protection contre les souches de la grippe humaine mais non contre celles de la grippe aviaire. L'administration préalable du vaccin aux personnes qui participeront directement à la destruction (abattage) de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire est recommandée. On peut définir la participation directe comme le fait d'avoir des contacts suffisants avec la volaille infectée pour que le virus aviaire puisse être transmis à la personne exposée. Il s'agit entre autres des personnes qui effectuent l'abattage de même que d'autres, comme les vétérinaires qui supervisent l'opération et les inspecteurs qui peuvent être exposés directement au virus aviaire. Les personnes qui, en raison de leur travail, sont susceptibles de venir en contact direct avec de la volaille infectée durant les opérations d'abattage advenant une éclosion potentielle de grippe aviaire devraient recevoir chaque année le vaccin antigrippal trivalent avant la saison grippale chez les humains. (RMTc, 1^{er} juillet 2007).

CONTRE-INDICATIONS

- Il est contre-indiqué d'administrer ce vaccin à des sujets dont on sait qu'ils sont sensibles au FLUVIRAL[®], thimérosal, ou à d'autres ingrédients de la formulation ou du contenant. Pour une liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**
- La vaccination n'est pas recommandée pour les sujets qui présentent des réactions de type anaphylactique quand ils mangent des œufs (urticaire, œdème de la bouche et de la gorge, difficultés respiratoires, hypotension et choc). Les réactions allergiques sont très rares et vraisemblablement attribuables à une sensibilité extrême à certaines des composantes du vaccin, probablement aux infimes quantités résiduelles de protéines d'œuf. Les personnes dont l'allergie aux œufs n'est pas de nature anaphylactique, de même que celles qui sont allergiques au poulet et aux plumes peuvent être vaccinées.
- On ne doit pas administrer le FLUVIRAL[®], vaccin antigrippal à virion fragmenté, aux sujets souffrant d'infection respiratoire aiguë ou de toute autre infection active ou maladie fébrile grave. Toutefois, les affections mineures comme les infections bénignes des voies respiratoires supérieures ne présentent pas nécessairement une contre-indication à la vaccination antigrippale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en Garde et Précautions Sérieuses

- Il est toujours nécessaire de garder sous la main une solution stérile de chlorhydrate d'épinéphrine 1:1000 en cas de réaction anaphylactique aiguë suite à l'administration du vaccin.

Généralités

Suite à l'administration d'un vaccin antigrippal, on a signalé des cas d'élévation, jusqu'à des niveaux toxiques, de la concentration sérique de théophylline chez les personnes recevant un traitement d'entretien à la théophylline par voie orale. Certains médecins ont recommandé une interruption de la prise de théophylline ou une réduction de la dose pendant les 24 heures suivant la vaccination.

L'injection de vaccin antigrippal pourrait également ralentir le métabolisme hépatique d'autres médicaments tels les anticoagulants oraux.

Hématologique

Comme c'est le cas pour d'autres vaccins administrés par voie intramusculaire, FLUVIRAL[®] devrait être administré avec précaution chez les individus souffrant de troubles hémorragiques tels que l'hémophilie, de même que chez les individus suivant une thérapie aux anticoagulants afin d'éviter les risque d'hématome suite à l'injection.

Immunitaire

Il peut arriver que la réponse immune normale suite à la vaccination antigrippale ne se produise pas chez les personnes sous traitement immunosuppresseur.

La corticothérapie peut provoquer une immunodépression, bien que la dose et la durée exacte de thérapie nécessaire pour déprimer le système immunitaire ne soient pas bien définies. Les personnes traitées avec des doses élevées de stéroïdes systémiques, p. ex. $\geq 2\text{mg/kg/jour}$ de prednisone par voie orale pendant plus de 2 semaines ou $\geq 60\text{ mg}$ de prednisone/jour chez l'adulte, doivent être considérées comme ayant un système immunitaire déprimé.

Réactions locales

La douleur et la rougeur au site d'injection peuvent durer jusqu'à 2 jours. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de la douleur au site d'injection.

Neurologique

Si le syndrome Guillain-Barré est apparu durant les 6 semaines qui ont suivi la dernière vaccination contre l'influenza, la décision d'administrer FLUVIRAL[®] devrait être basée sur une évaluation prudente des bénéfices et risques associés.

L'immunisation devrait être retardée chez les patients souffrant de troubles neurologiques, mais devrait être envisagée lorsque l'état de santé est stabilisé.

Respiratoire

La revaccination des personnes ayant déjà présenté des symptômes oculo-respiratoires est considérée sans danger. Les personnes ayant déjà été affectées devraient être encouragées à se faire vacciner de nouveau. Le risque de récurrence des symptômes oculo-respiratoires après la revaccination est mince comparativement à la sérieuse menace représentée par la grippe. Veuillez consulter les plus récentes recommandations du CCNI concernant la revaccination des personnes ayant manifesté un syndrome oculo-respiratoire plus sévère.

Populations particulières

Femmes enceintes : Le Comité consultatif national de l'immunisation considère le vaccin antigrippal sans danger pendant la grossesse.

Pédiatrie : Chez les nourrissons de moins de 6 mois, le vaccin antigrippal est moins immunogène que chez les nourrissons et les enfants de 6 à 18 mois. C'est pourquoi une immunisation au moyen des vaccins antigrippaux couramment offerts n'est pas recommandée pour les nourrissons de moins de 6 mois.

Puisque la possibilité de convulsions fébriles est plus probable chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, une attention particulière devrait être portée à l'évaluation des bénéfices et risques associés pour ce groupe d'âge.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus communs du FLUVIRAL[®] sont la douleur au site d'injection, la fatigue, les maux de têtes et les douleurs musculaires. D'autres effets indésirables sont une rougeur oculaire, mal de gorge, toux, arthralgie, enflure au site d'injection, fièvre, frissons et gêne respiratoire. Les effets indésirables sont habituellement mineurs et de courte durée. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de certains effets secondaires chez les adultes.

Les réactions immédiates de type allergique comme l'urticaire, l'angio-œdème, l'asthme allergique ou une anaphylaxie générale sont extrêmement rares et sont probablement dues à une sensibilité à un élément constitutif du vaccin – probablement des protéines résiduelles d'œuf (voir les **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

FLUVIRAL® a été administré à 2,220 adultes et personnes âgées lors de six essais cliniques. Les symptômes généraux ont été répertoriés par les patients à l'aide d'un journal de bord durant les trois jours suivant la vaccination.

Les effets indésirables considérés comme étant possiblement reliés à la vaccination ont été catégorisés par ordre d'importance :

- Très commun ($\geq 1/10$)
- Commun ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Peu commun ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Très rare ($< 1/10,000$)

Infections et infestations

Peu commun: infections des voies respiratoires supérieures

Troubles du système nerveux

Très commun : maux de tête; Peu commun : étourdissements

Troubles oculaires

Commun : rougeur oculaire*

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Commun : mal de gorge*, toux*

Troubles gastro-intestinaux

Peu commun : nausée

Problèmes de peau et des tissus sous-cutanés

Peu commun : œdème facial

Troubles musculo-squelettiques et des tissus connectifs

Très commun : myalgie; Commun : arthralgie

Troubles généraux et site d'injection

Très commun : douleur et rougeur au site d'injection, fatigue; Commun : gonflement au site d'injection, fièvre, frissons, malaise, gêne respiratoire*

* Ces symptômes peuvent être associés au syndrome oculo-respiratoire (SOR). Le SOR se définit par la présence des signes et symptômes suivants : rougeur oculaire bilatérale et/ou symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, gêne respiratoire, difficulté respiratoire, difficulté à avaler, enrouement de la voix, mal de gorge) et/ou œdème facial. Bien que ces symptômes n'aient pas été explicitement identifiés comme étant un SOR durant les essais cliniques, ils ont été sollicités afin de détecter les cas possibles de ce syndrome.

Une étude a été menée auprès de 130 enfants âgés entre 3 et 12 ans. Les données du tableau ci-bas démontrent le pourcentage de symptômes signalés pour le vaccin FLUVIRAL® à virion fragmenté comparé à un vaccin à virion sous-unitaire d'un compétiteur. La réaction locale la plus souvent signalée était une douleur au site d'injection qui se résorbait en 1-2 jours. Les réactions systémiques les plus fréquentes étaient des maux de tête, une perte d'appétit et des douleurs musculaires. Il n'y avait aucune différence majeure entre les deux groupes.

Tableau 1 : Pourcentage de sujets de chaque groupe ayant signalé des symptômes

Sujets âgés entre 3 et 12 ans	FLUVIRAL [®] (n=65)	Compétiteur (n=65)
Réactions locales (%)		
Douleurs	57	58
Rougeurs	12	14
Enflures (œdème)	15	22
Gêne dans les mouvements	12	14
Réactions systémiques (%)		
Maux de tête	15	17
Perte d'appétit	12	8
Douleurs musculaires	14	11
Frissons	3	6
Nausées	3	3
Vomissements	1	0
Diarrhée	6	6
Rougeurs/démangeaisons	3	3

Réactions indésirables déterminées à la suite de la surveillance après commercialisation

Le Syndrome oculo-respiratoire (SOR) a été identifié au Canada, aux États-Unis et en Europe suite à l'administration du vaccin contre la grippe. Les symptômes associés au SOR sont des rougeurs aux yeux, des symptômes respiratoires et de l'œdème facial. La majorité des cas ont été jugés légers et se résolvent spontanément, peu importe le vaccin antigrippal administré.

La revaccination des personnes ayant des antécédents de symptômes oculaires ou respiratoires est considérée sans danger peu importe le vaccin antigrippal utilisé pour la vaccination initiale ou la revaccination. Depuis la saison de la grippe 2000-2001 où ce symptôme a été identifié, l'incident de SOR s'est estompé petit à petit et les taux de déclarations sont revenus aux taux qu'ils étaient avant l'an 2000.

On a également signalé d'autres maladies neurologiques, notamment la paralysie faciale, l'encéphalite, l'encéphalopathie, les troubles de démyélinisation et la labyrinthite, associées à d'autres vaccins antigrippaux. On n'a pu établir de rapports autres que temporels avec le vaccin.

Contrairement au vaccin contre la grippe porcine utilisé en 1976-1977, les vaccins préparés par la suite à partir d'autres souches virales n'ont pas été associés clairement à une fréquence accrue du syndrome de Guillain-Barré. Le vaccin antigrippal n'est pas reconnu non plus comme facteur prédisposant au syndrome de Reye.

Rapport des réactions indésirables

Il est souhaitable que toute réaction inhabituelle, concomitante à n'importe quelle vaccination ou la suivant de près, soit signalée au fabricant du produit ainsi qu'à l'épidémiologiste provincial.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

L'injection de vaccin antigrippal FLUVIRAL[®] pourrait ralentir le métabolisme hépatique de la théophylline par voie orale ou les anticoagulants oraux (voir **AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS**).

Les groupes principalement visés par les vaccins antigrippaux et pneumococciques se recoupent considérablement. Les prestataires de soins de santé devraient donc profiter de l'occasion pour vacciner les personnes admissibles contre les infections pneumococciques lors de l'administration du vaccin antigrippal. L'administration simultanée des deux vaccins à deux points différents n'accroît pas le risque d'effets secondaires. Le vaccin pneumococcique n'est pas administré à chaque année comme le vaccin antigrippal.

Les enfants à risque élevé peuvent recevoir le vaccin antigrippal en même temps que les vaccins du calendrier régulier d'immunisation, mais l'injection doit être faite à un point différent.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement de la posologie

Posologie du vaccin antigrippal selon l'âge

Groupe d'âge	Posologie	Voie
6 - 35 mois	1 x 0.25 mL or 2 x 0.25 mL*	IM
3 - 8 ans	1 x 0.50 mL or 2 x 0.50 mL*	IM
9 ans et plus	1 x 0.50 mL	IM

* Deux doses administrées à au moins un mois d'intervalle aux enfants de moins de neuf ans qui reçoivent un vaccin antigrippal pour la première fois.

Chez les adultes et les enfants plus âgés, il est recommandé d'injecter le vaccin dans le muscle deltoïde et, chez les nourrissons et les jeunes enfants, dans la partie antéro-latérale de la cuisse.

Vérifier attentivement la date de péremption. On ne doit pas administrer un vaccin dont la date de péremption est dépassée.

Administration

Ne pas injecter le vaccin FLUVIRAL[®] par voie intraveineuse.

Effectuer une inspection visuelle du FLUVIRAL[®] afin de s'assurer qu'aucune particule ou décoloration n'altère le produit avant de l'administrer. Si l'un ou l'autre des cas se présente, le vaccin ne doit pas être administré.

Agiter le flacon multidoses vigoureusement à chaque fois, immédiatement avant d'en retirer du vaccin.

Une technique aseptique appropriée doit être utilisée pour retirer chaque dose du flacon multidoses. Après usage, réfrigérer le flacon conformément aux instructions d'entreposage soit entre 2⁰C et 8⁰C. Le flacon multidoses doit être jeté 28 jours après le retrait de la première dose.

Utiliser une seringue de 1-cc et une aiguille stériles ou une unité stérile jetable de 1-cc différente pour chaque injection afin de prévenir la transmission des virus de l'hépatite B, du VIH ou d'autres agents infectieux d'une personne à l'autre.

Désinfecter la peau au site d'injection avec un antiseptique adéquat et l'assécher avec un tampon de coton stérile. L'injection de FLUVIRAL[®] devrait être administrée **par voie intramusculaire**, habituellement dans le muscle deltoïde. **Ne pas injecter le vaccin influenza par voie intraveineuse.** Aucune données ne sont disponibles concernant l'administration sous-cutanée de FLUVIRAL[®]

Toutes les personnes vaccinées doivent demeurer sous observation pendant 15 minutes après la vaccination. Si une réaction anaphylactique se produit, on doit administrer une solution stérile de chlorhydrate d'épinéphrine 1:1000.

SURDOSAGE

Une étude de Matzkin and Nili (1984) a démontré qu'après l'administration d'une dose de vaccin antigrippal 10 fois plus grande qu'une dose recommandée de 0.5 mL, les réactions secondaires ne diffèrent pas de façon significative entre les sujets d'études et les sujets de contrôles.

Il y a eu des cas où des patients ont reçu des doses de FLUVIRAL[®] plus élevées que celles recommandées. Les réactions secondaires rapportées chez ces patients étaient semblables à celles rapportées chez ceux qui ont reçu la dose recommandée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'Action

FLUVIRAL[®], le vaccin antigrippal, fragmenté, inactivé provoque une immunisation active contre les souches grippales A (H1N1 et H3N2) et B. Dans les 7 jours suivant la vaccination, il y a une augmentation des anticorps circulants qui inhibent l'hémagglutinine virale et une augmentation de la réponse des lymphocytes sanguins à une stimulation in vitro par les antigènes du vaccin. De façon similaire aux autres vaccins antigrippaux inactivés, l'immunisation est basée sur la composante humorale du système de défense immunitaire spécifique, notamment les anticorps anti-IgG dirigés contre les antigènes viraux de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. L'efficacité des vaccins antigrippaux inactivés est influencée par l'âge et l'état immunitaire de la

personne vaccinée et le degré de similarité entre les souches virales utilisées dans la préparation des vaccins et celles qui sont prédominantes dans la population.

Une réponse des lymphocytes T cytotoxiques apparaît après l'administration de vaccins à virus vivants ou tués et peut être détectée même en l'absence d'une réponse en anticorps manifeste.

Pharmacodynamique/Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'a été faite avec FLUVIRAL[®] tel qu'attendu avec un vaccin.

Durée de l'effet

On pense que les réponses humorales et à médiation cellulaire jouent toutes deux un rôle dans l'immunité contre la grippe. L'immunité diminue au cours de l'année qui suit la vaccination. La production et la persistance des anticorps après la vaccination dépendent de nombreux facteurs, dont l'âge, l'exposition antérieure et subséquente aux antigènes, la présence de déficits immunitaires et les polymorphismes des molécules d'antigènes d'histocompatibilité (HLA) de classe II. Les titres d'anticorps humoraux, qui sont en corrélation avec la protection vaccinale, sont généralement atteints 2 semaines après l'immunisation. Il est généralement admis que l'immunité après l'administration du vaccin inactivé dure habituellement moins d'un an. Toutefois, chez les personnes âgées, le titre d'anticorps peut être insuffisant pour assurer une protection après 4 mois. Nous ne possédons pas de données suffisantes pour recommander l'administration d'une seconde dose de vaccin antigrippal aux personnes âgées en vue de renforcer leur immunité.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

FLUVIRAL[®] doit être entreposé entre 2°C et 8°C. **Ne pas congeler.** Le gel détruit l'activité. Ne pas utiliser un vaccin qui a été congelé.

Entreposer le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption.

Le flacon multidoses doit être jeté 28 jours après le retrait de la première dose.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le FLUVIRAL[®] ainsi que le matériel qui a servi à la vaccination peuvent être éliminés de la même manière que tout autre médicament. Comme FLUVIRAL[®] est un vaccin inactivé, il ne comporte aucun risque de contamination du milieu suite à des manipulations subséquentes.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La composition du FLUVIRAL[®] est établie conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) du Canada et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Pour la saison 2008-2009, chaque dose de 0,5 mL de FLUVIRAL[®] contient:

15 µg de HA d'une souche apparentée à A/Brisbane/59/2007(H1N1) (A/Brisbane/59/2007 IVR-148),

15 µg de HA d'une souche apparentée à A/Brisbane/10/2007 (H3N2) (A/Uruguay/716/2007 NYMC X-175C)

15 µg de HA d'une souche apparentée à B/Florida/4/2006 (B/Florida/4/2006)

Le vaccin est formulé avec une solution saline tamponnée au phosphate composée de : chlorure de sodium, chlorure de potassium, heptahydrate de phosphate dibasique de sodium, phosphate de potassium monobasique et eau pour injection. Du thimérosal à 0.01% est ajouté comme agent de conservation. Le vaccin contient également des traces résiduelles de protéines d'œuf, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose. Aucun antibiotique n'est utilisé dans la fabrication de ce vaccin.

Le FLUVIRAL[®] est disponible en flacon de 5 mL contenant 10 doses de 0,5 mL.

Les composantes du contenant de FLUVIRAL[®] ne contiennent aucun latex.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Chacune des trois souches contenues dans le vaccin est produite et purifiée séparément. Les souches sont préparées à partir du virus cultivé dans la cavité allantoïque d'œufs de poules embryonnés.

Caractéristiques du Produit

Le FLUVIRAL[®] est un vaccin antigrippal trivalent à virion fragmenté, préparé à partir de virus cultivés dans la cavité allantoïque d'œufs embryonnés de poule. Le virus est inactivé par rayonnement ultraviolet et au formaldéhyde, purifié par centrifugation et fragmenté par le désoxycholate de sodium. Le produit en suspension dans une solution saline tamponnée au phosphate de sodium est homogène, stérile, blanchâtre et légèrement opalescent.

ESSAIS CLINIQUES

L'immunogénicité de FLUVIRAL[®] a été évaluée au cours de six essais cliniques. Un total de 1,556 patients âgés entre 18 et 60 ans et 609 patients âgés de plus de 60 ans ont reçu une dose unique de 0.5mL de FLUVIRAL[®]. La réponse immunitaire de la vaccination est évaluée en mesurant les titres d'anticorps antihémagglutinine (HA) avant la vaccination et 21 jours suivant la vaccination. Les trois mesures évaluées sont les taux de séroconversion des anti-HA (quadruple augmentation des titres réciproques ou variation d'un résultat initial « indétectable » [<10] à un résultat final de ≥ 40 des titres réciproques), le taux de séroprotection (titre réciproque de >40 au jour 21) et le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique des titres (FAMG).

Tableau 1 Résumé des données démographiques des patients participant aux essais cliniques

Numéro d'étude	Méthodologie d'essai	Posologie, mode d'administration	Sujets d'étude* (n)	Âge moyen** (échelle)	Sexe**
104	aléatoire, double insu	0.5 mL, IM	160	63 ans (50-64 et ≥ 65 ans)	H = 65 F = 98
105	aléatoire, double insu	0.5 mL, IM	692	37.9 ans (18-64 ans)	H = 307 F = 414
107	ouverte, annuelle	0.5 mL, IM	103	52 ans (18-60 et > 60 ans)	H = 33 F = 70
108	aléatoire, double insu	0.5 mL, IM	592	66 ans (≥ 50 ans)	H = 258 F = 334
109	aléatoire, double insu	0.5 mL, IM	515	33 ans (18-49 ans)	H = 207 F = 308
110	ouverte, annuelle	0.5 mL, IM	103	50.4 ans (18-60 et > 60 ans)	H = 42 F = 61

* nombre de patients pouvant être évalués pour les tests d'immunogénicité

** les données Selon le protocole

Les six études cliniques ont été menées durant trois saisons grippales et FLUVIRAL® a été produit avec les souches recommandées par l'Organisation Mondiale de la santé pour chaque saison annuelle.

Tableau 2 Souches recommandées par l'OMS pour chacune des saisons

Saison	A/H1N1	A/H3N2	B	Études
2004/2005	New Cal	Wyoming	Jiangsu	104, 105
2005/2006	New Cal	New York	Jiangsu	107, 108, 109
2006-2007	New Cal	Wisconsin	Malaysia	110

Souches utilisées: A/New Caledonia/20/99, A/Wyoming/03/03, A/New York/55/2004, A/Wisconsin/67/2005, B/Jiangsu/10/03 et B/Malaysia/2506/2004

Les critères établis par le Comité européen pour les produits médicaux à usage humain sont utilisés afin d'évaluer l'immunogénicité du vaccin. Pour chacune des souches du virus et des groupes d'âge, au moins un des résultats doit rencontrer les critères.

Tableau 3: Critères du CPMP par groupe d'âge

Paramètre	Patients de 18 à 60 ans	Patients de >60 ans
% du taux de séroconversion ou augmentation significative du titre *	> 40%	> 30%
Facteur de séroconversion (ratio : MGT du jour 21 / MGT du jour 0)	> 2.5	> 2
% de sérotonine (titre ≥ 40)	> 70%	> 60%

* La séroconversion est définie par une quadruple augmentation des titres réciproques ou variation d'un résultat initial « indétectable » [<10] à un résultat final de ≥ 40 des titres réciproques.

Tableau 4 Résumé des résultats d'efficacité atteints

	Patients de 18 à 60 ans N = 1556	Patients > 60 ans N = 609
Séroprotection		
A/H1N1	97%	91%
A/H3N2	97%	95%
B	71%	76%
Séroconversion		
A/H1N1	79%	32%
A/H3N2	84%	77%
B	64%	47%
FAMG		
A/H1N1	13.78	2.55
A/H3N2	16.94	10.95
B	6.81	3.77

RÉFÉRENCES

1. Al-Mazrou A, Scheifele DW, Soong T, et al. Comparison of adverse reactions to whole-virion and split-virion influenza vaccine in hospital personnel. *Can Med Assoc J* 1991; 145: 213-218.
2. Données au dossier.
3. De Serres G, Boulianne N, Duval B, et al. Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: evidence for occurrence with more than one influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 2346-2353.
4. Fischer RG, Booth BH, Mitchell DQ, Kibbe AH. Influence of trivalent influenza vaccine on serum theophylline levels. *Can Med Assoc J* 1982; 126(11): 1312-1313.
5. Grenier JL, Toth E, De Serres G, et al. Safety of revaccination of patients affected by the oculo-respiratory syndrome (ORS) following influenza vaccination. *Canada Communicable Diseases Report* 2004; 30: 9-16.
6. Gross PA, Ennis FA, Gaeslan FF, et al. A controlled double-blind comparison of reactogenicity, immunogenicity and protective efficacy of whole and split-product influenza vaccine in children. *J Infect Dis* 1977; 136: 623-632.
7. Jennings R, Clark A, Oxford JS, et al. Reactogenicity and immunogenicity of whole and ether-tween split influenza A virus vaccines in volunteers. *J Infect Dis* 1978; 138: 577-586.
8. Kramer P, McClain CJ. Depression of aminopyrine metabolism by influenza vaccination. *New Engl J. Med* 1981; 305(21): 1262-64.
9. Matzkin H, Nili E. Accidental tenfold overdose of influenza vaccine: a clinical and serological study. *Israel J Med Sci* 1984;20: 411-415.
10. National Advisory Committee on Immunization (NACI). ORS following influenza vaccination: review of post-marketing surveillance through four influenza seasons in Canada; 1 November 2005; 31 (21).
11. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statement on influenza vaccination for the 2007-2008 season. *Canada Communicable Disease Report*, 1 July 2007. Accessed online at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-07.pdf>.
12. Plotkin SA, Mortimer EA Jr. et al. Inactivated influenza vaccine, *Vaccines*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1988; 426-427.
13. Renton KW, Gray JD, Hall RI. Decreased elimination of theophylline after influenza vaccination. *Can Med Assoc J* 1980; 123(4): 288-290.

-
14. Report of the Committee on Infectious Diseases, 22 ed., American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 1991: 274-281.
 15. Scheifele DW, Duval B, Russell ML, et al. Ocular and respiratory symptoms attributable to inactivated split influenza vaccine: evidence from a controlled trial involving adults. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 850-857.
 16. Skowronski DM, Strauss B, Kendall P, et al. Low risk of recurrence of oculorespiratory syndrome following influenza revaccination. *Can Med Assoc J* 2002; 167: 853-858.
 17. Walker S, Schreiber L, Middlkamp JN. Serum theophylline levels after influenza vaccination (letter). *Can Med Assoc J* 1981; 125(3): 243-244.
 18. WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (Dec. 16-17, 2002). *WHO Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 17-20.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

FLUVIRAL® (2008-2009)

Vaccin antigrippal
Trivalent, Inactivé à virion fragmenté
Préparé dans des œufs

Ce dépliant est la troisième partie de la "Monographie de produit" et est conçu spécifiquement pour les clients. Ce dépliant est un résumé et ne vous divulguera pas tout sur FLUVIRAL®. Si vous avez des questions, ou si vous êtes dans le doute, parlez à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Veillez lire ce dépliant attentivement avant de recevoir FLUVIRAL® puisqu'il contient des informations sur ce vaccin. Veuillez conserver ce dépliant afin de le consulter après la vaccination.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

FLUVIRAL® est un vaccin utilisé pour prévenir l'influenza chez les adultes et les enfants.

Qu'est-ce que la grippe?

- La grippe est une maladie contagieuse des voies respiratoires supérieures
- Elle est causée par un virus
- La grippe se propage par des gouttelettes nasales
- Les symptômes généraux peuvent inclure la fièvre, les frissons, les maux de tête, les douleurs musculaires et la toux
- Elle frappe au Canada à chaque année à la fin de l'automne et pendant les mois de l'hiver
- Elle frappe à l'échelle mondiale

La vaccination est la principale prévention contre la grippe et ses complications.

Qu'est-ce que le FLUVIRAL® et que fait-il?

Le FLUVIRAL® est un vaccin contre la grippe. C'est un vaccin injectable, préparé à base d'œufs de poule, qui contient le virus (grippe) inactivé (mort) en suspension. Le vaccin est élaboré à partir des différentes souches qui sont attendues pendant l'hiver. Il est habituellement administré à l'automne pour offrir une protection pendant l'hiver.

L'immunisation grippale offre une bonne protection contre la grippe et elle immunise pendant environ un an. Pour être protégé contre la grippe, vous devez vous faire vacciner annuellement.

L'immunisation grippale *ne donne pas* la grippe. Si vous développez une toux ou un rhume après avoir été immunisé, ce n'est qu'une coïncidence.

L'immunisation grippale ne protège pas contre toutes les infections virales causant la toux et les rhumes. Elle protège seulement contre le virus de la grippe qui est attendu à l'hiver.

Qu'a-t-il dans ce médicament?

- Chaque dose de 0.5 mL du vaccin contient 15 microgrammes de fragments hautement purifiés (hémagglutinine) des souches apparentées à A/Brisbane/59/2007 (H1N1) (A/Brisbane/59/2007 IVR-148), A/Brisbane/10/2007 (H3N2) (A/Uruguay/716/2007 NYMC X-175C) et B/Florida/4/2006 (B/Florida/4/2006). Ces souches sont susceptibles de causer la grippe cet hiver.
- Le vaccin FLUVIRAL® contient du thimérosal en tant qu'agent de conservation et contient également des quantités minimales de protéines d'œuf, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose.

Quels sont les formats de ce médicament?

FLUVIRAL® est offert en flacons de 5 mL contenant 10 doses de 0.5 mL. Le vaccin est également disponible en seringue unidose de 0.5mL. L'emballage du vaccin FLUVIRAL® ne contient pas de latex.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Qui ne devrait pas se faire vacciner?

- Toute personne dont la vie a été mise en danger à cause d'une réaction allergique au vaccin ou l'une de ses composantes (e.g. œufs, thimérosal)
- Toute personne ayant une infection grippale sérieuse doit attendre pour se faire immuniser
- Toute personne prenant de la théophylline ou des anticoagulants par voie orale doit consulter un médecin avant de se faire immuniser
- Enfants de moins de 6 mois

Veillez informer la personne autorisée à vous prescrire des médicaments, si:

- vous avez une infection ou si vous faites une forte fièvre au moment de la prescription
- votre système immunitaire est affaibli par la maladie
- vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire (e.g. le stéroïde « prednisonne »)

Si vous avez déjà présenté des symptômes oculo-respiratoires, comme des yeux rouges, des symptômes respiratoires et des enflures faciales, après avoir été vacciné contre la grippe, vous pouvez vous faire vacciner encore cette année. Le risque de récurrence des symptômes oculo-respiratoires après la revaccination est mince comparativement à la sérieuse menace représentée par la grippe.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le métabolisme de la théophylline ou des anticoagulants par voie orale peut être affecté par la vaccination avec le FLUVIRAL[®] (voir *Qui ne devrait pas se faire vacciner?*).

FLUVIRAL[®] peut être administré en même temps que d'autres vaccins, comme le vaccin contre l'infection pneumococcique et les vaccins pédiatriques usuels. Les vaccins devraient être injectés à différents endroits pour réduire le risque d'effets secondaires.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Enfants 6-35 mois : une dose de 0.25 mL

Enfants (>3 ans) et adultes : une dose de 0.5 mL

Note : Les enfants de moins de 9 ans nécessitent deux doses, à un mois d'intervalle, la première fois qu'ils se font vacciner.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Comme tout autre médicament, FLUVIRAL[®] peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Si les effets secondaires vous inquiètent ou si vous avez des symptômes suspects, communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Comme tous les vaccins injectables, une supervision et un traitement médical appropriés devraient toujours être accessibles dans les rares cas de réactions allergiques sévères. Ceux-ci surviennent normalement immédiatement après l'injection - veuillez informer votre infirmière de toute éruption cutanée, serrement de gorge ou difficulté respiratoire.

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessous, veuillez informer votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Le site de l'injection pourrait être endolori, rouge ou enflé. Vous pourriez ressentir un malaise, faire de la fièvre ou avoir les ganglions enflés. Plus rarement, les effets secondaires sont les maux de têtes, les frissons, la sudation, la fatigue et les douleurs aux muscles et aux joints. Vous pourriez aussi avoir les yeux rouges, des difficultés respiratoires et des enflures faciales. Ces réactions sont généralement bénignes et devraient durer un ou deux jours.

Informez votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants : nerfs endoloris (névralgie), engourdissement/les fourmis aux extrémités (possiblement avec une fièvre), convulsions, ecchymoses fréquentes ou inexplicables, éruption cutanée ou symptômes urinaires.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

FLUVIRAL[®] devrait être conservé dans un réfrigérateur entre +2° C et +8° C (NE PAS CONGELER). N'utilisez pas un vaccin congelé. N'utilisez pas un vaccin périmé.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Afin de s'assurer de la sécurité des vaccins, l'Agence de la Santé Publique du Canada recueille l'information concernant tous les effets secondaires apparaissant après la vaccination. Si vous croyez avoir eu une réaction ou un effet secondaire relié à ce vaccin, veuillez aviser l'Agence de la Santé Publique du Canada.

**Téléphone sans frais : (613) 954-5590; 1-866-844-0018
Télécopieur sans frais : (613) 954-9874; 1-866-844-5931
Courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca**

Par la poste :
Section de la sécurité des vaccins
Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires
infectieuses, Agence de la Santé Publique du Canada
100, Promenade Eglantine
A/L 0602C, Édifice #6
Pré Tunney
Ottawa, Ontario K1A 0L2

NOTE: Si vous avez besoin d'information concernant les effets secondaires et leur traitement, veuillez communiquer avec votre médecin avant d'en aviser l'Agence de la Santé Publique du Canada. L'Agence de la Santé Publique du Canada ne donne aucun avis médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparés pour des professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, GlaxoSmithKline Services à la clientèle de téléphone sans frais 1-800-387-7374.

Ce dépliant a été préparé par:
GlaxoSmithKline Inc.
Mississauga, Ontario

Dernière révision : juin 2008.