

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efluelda Tetra, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal quadrivalent (virion fragmenté, inactivé), 60 microgrammes HA /souche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Virus de la grippe (inactivé, fragmenté) des souches suivantes* :

A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-souche analogue (A/Victoria/4897/2022, IVR-238).....
.....60 microgrammes HA**

A/Thailand/8/2022 (H3N2)-souche analogue (A/California/122/2022, SAN-022)....60 microgrammes
HA**

B/Austria/1359417/2021-souche analogue (B/Michigan/01/2021, type sauvage).....
.....60 microgrammes HA**

B/Phuket/3073/2013-souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage)
.....60 microgrammes HA**

Pour une dose de 0,7 ml

* cultivées sur œufs embryonnés de poules

** hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'Hémisphère Nord) et à la décision de l'UE pour la saison 2024/2025.

Efluelda Tetra peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, et des traces de formaldéhyde, utilisés lors du procédé de fabrication (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable, en seringue préremplie.

Efluelda Tetra, après avoir été agité doucement, est un liquide opalescent, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Efluelda Tetra est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus en prévention de la grippe.

Efluelda Tetra doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les adultes de 60 ans et plus : une dose de 0,7 ml.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Efluelda Tetra chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

L'administration de ce vaccin se fait de préférence par voie intramusculaire. La voie sous-cutanée peut cependant également être utilisée.

L'injection intramusculaire se fait de préférence dans la région deltoïde. Ce vaccin ne doit pas être injecté dans la fesse, ou dans des zones pouvant être le siège d'un tronc nerveux majeur.

Pour les instructions concernant la préparation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout constituant pouvant être présent à l'état de traces comme les œufs (ovalbumine, protéines de poulet) et le formaldéhyde.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est nécessaire de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Efluelda Tetra ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

La vaccination doit être différée chez les patients présentant une maladie fébrile aiguë jusqu'à résolution de la fièvre.

Si un syndrome de Guillain-Barré est survenu dans les 6 semaines suivant une vaccination antigrippale antérieure, la décision d'administrer Efluelda Tetra doit être basée sur l'évaluation attentive des bénéfices et risques potentiels.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, ce vaccin doit être administré avec précaution chez les patients présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, car des saignements peuvent survenir suite à une administration intramusculaire chez ces sujets.

Une syncope (évanouissement) en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille, peut survenir après, voire avant, toute vaccination. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à l'évanouissement et prendre en charge les réactions syncopales.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression endogène ou iatrogène peut être insuffisante.

Comme pour tout vaccin, une réponse protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de Efluelda Tetra avec une dose de rappel expérimentale de 100 mcg du vaccin à ARNm (à nucléoside modifié/élasoméran) contre la COVID-19 a été évaluée chez un nombre limité de participants dans une étude clinique descriptive (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Efluelda Tetra et aucune donnée n'est disponible permettant d'évaluer l'administration concomitante de Efluelda Tetra avec d'autres vaccins.

Si Efluelda Tetra doit être administré en même temps que d'autres vaccins injectables, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents.

Il convient de souligner que les effets indésirables peuvent être intensifiés par toute administration concomitante.

La réponse immunitaire peut être réduite si le patient est sous traitement immunosuppresseur. Après vaccination antigrippale, il a été observé des résultats faussement positifs de tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre HIV1, hépatite C, et en particulier HTLV1. La technique Western Blot doit être utilisée pour confirmer ou infirmer les résultats du test ELISA. Les résultats faussement positifs de façon transitoire pourraient être dus à une réponse IgM non spécifique induite par le vaccin.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Efluelda Tetra est uniquement indiqué chez les personnes âgées de 60 ans et plus.

Efluelda Tetra n'a pas été évalué cliniquement chez les femmes enceintes et allaitantes.

Grossesse

Les vaccins grippaux inactivés à dose standard (15 microgrammes d'hémagglutinine de chaque souche virale par dose) peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. Les données de sécurité disponibles sont plus importantes pour les deuxième et troisième trimestres de grossesse que pour le premier trimestre. Les données mondiales d'utilisation des vaccins grippaux inactivés à dose standard n'indiquent pas d'issues anormales pour le fœtus et la mère, attribuables au vaccin. Cependant, les données sur l'utilisation chez les femmes enceintes des vaccins grippaux contenant 60 microgrammes d'hémagglutinine de chaque souche virale par dose sont limitées.

Allaitement

Efluelda Tetra peut être administré en cas d'allaitement. D'après l'expérience acquise avec les vaccins grippaux à dose standard, aucun effet chez les nourrissons allaités n'est attendu.

Fertilité

Les effets possibles de Efluelda Tetra sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Efluelda Tetra n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance :

Les informations sur les effets indésirables sont basées sur les données provenant de deux essais cliniques avec Efluelda Tetra et sur les données issues d'essais cliniques et de l'expérience après commercialisation du vaccin grippal trivalent (virion fragmenté, inactivé) Haute Dose (TIV-HD).

La sécurité d'emploi de Efluelda Tetra a été évaluée lors d'une analyse groupée de deux essais cliniques (QHD00013 et QHD00011) dans lesquels 2 549 adultes âgés de 60 ans et plus (378 adultes âgés de 60 à 64 ans et 2 171 des adultes âgées de 65 ans et plus) ont reçu Efluelda Tetra.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés après la vaccination étaient la douleur au site d'injection, survenu chez 42,6 % des participants à l'étude, suivi de myalgies (23,8 %), de céphalées (17,3 %) et de malaise (15,6 %). La majorité de ces réactions sont survenues et se sont résolues dans les trois jours suivant la vaccination. L'intensité de la plupart de ces effets était légère à modérée.

Globalement, les effets indésirables étaient généralement moins fréquents chez les participants âgés de 65 ans et plus que chez les patients âgés de 60 à 64 ans.

La réactogénicité de Efluelda Tetra était légèrement plus importante en comparaison avec le vaccin à dose standard, mais aucune différence majeure au niveau de l'intensité n'a été observée.

La sécurité d'emploi de Efluelda Tetra (QIV-HD) a été évaluée dans une étude descriptive (QHD00028) dans laquelle les sujets ont reçu le QIV-HD en association avec une dose de rappel expérimentale de 100 mcg de vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) (n=100), QIV-HD uniquement (n=92) ou une dose de rappel expérimentale de 100 mcg de vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 uniquement (n=104). La fréquence et la sévérité des réactions indésirables locales et systémiques étaient similaires chez les sujets qui ont reçu une administration concomitante de QIV-HD et du vaccin à ARNm contre la COVID-19 sous licence et chez les sujets ayant reçu une dose de rappel du vaccin à ARNm contre la COVID-19 sous licence.

b. Liste tabulée des effets indésirables :

Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés suivant la vaccination par Efluelda Tetra et des effets indésirables rapportés au cours du développement clinique et de l'expérience après commercialisation TIV-HD (marqués par * dans le tableau ci-dessous)

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ;

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ;

Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ;

Très rare ($< 1/10.000$) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

EFFETS INDÉSIRABLES	FRÉQUENCE
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, malaise	Très fréquent
Gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, ecchymose au site d'injection, fièvre ($\geq 37,5$ °C), frissons	Fréquent
Prurit au site d'injection, fatigue	Peu fréquent
Asthénie	Rare
Douleur thoracique	Fréquence indéterminée*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Myalgies	Très fréquent
Faiblesse musculaire ^a	Peu fréquent
Arthralgies, douleur aux extrémités	Rare
<i>Affections du système nerveux</i>	
Céphalées	Très fréquent
Lethargie ^a	Peu fréquent
Sensation vertigineuse, paresthésie	Rare
Syndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsions, convulsions fébriles, myélite (y compris encéphalomyélite et myélite transverse), paralysie faciale (paralysie de Bell), névrite/neuropathie optique, névrite brachiale, syncope (rapidement après la vaccination),	Fréquence indéterminée*
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Thrombocytopénie, lymphadénopathie	Fréquence indéterminée*
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Toux, douleur oropharyngée	Peu fréquent
Rhinorrhée	Rare
Dyspnée, respiration sifflante, oppression dans la gorge	Fréquence indéterminée*
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie ^a	Peu fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Prurit, urticaire, sueurs nocturnes, rash	Rare
Réactions anaphylactiques, autres réactions allergiques/d'hypersensibilité (y compris l'angioedème)	Fréquence indéterminée*
<i>Affections vasculaires</i>	
Rougeur	Rare
Vascularite, vasodilatation	Fréquence indéterminée*
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	

Vertiges	Rare
<i>Affections oculaires</i>	
Hyperémie oculaire	Rare

^a La dyspepsie, la léthargie, et la faiblesse musculaire ont été observées avec le TIV-HD dans l'essai QHD00013.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Des cas d'administration d'une dose plus importante que la dose recommandée (surdosage) ont été rapportés avec le vaccin TIV-HD, lors d'une utilisation accidentelle dans la population âgée de moins de 60 ans en raison d'une erreur médicamenteuse. Lorsque des effets indésirables étaient rapportés, ils correspondaient au profil de tolérance du vaccin TIV-HD.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin contre la grippe, code ATC : J07BB02

La vaccination antigrippale est recommandée de façon annuelle en raison de la durée de l'immunité conférée par le vaccin et parce que les souches circulantes de virus grippal peuvent changer d'une année à l'autre.

Effets pharmacodynamiques

Immunogénicité - QHD00013

Un essai clinique de phase 3 randomisé, contrôlé versus un comparateur actif, en double aveugle a été mené aux États-Unis chez des adultes âgés de 65 ans et plus.

L'objectif était de démontrer la non-infériorité de Efluelda Tetra par rapport au vaccin TIV-HD, en comparant la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) mesurée par inhibition de l'hémagglutination (IHA) et les taux de séroconversion au 28^{ème} jour (J28) après vaccination.

Au total, 2 670 adultes âgés de 65 ans et plus ont été randomisés pour recevoir soit une dose de Efluelda Tetra, soit une dose de vaccin TIV-HD (l'une des deux formulations du vaccin comparateur [TIV-HD1 ou TIV-HD2]) ; chaque formulation du vaccin TIV-HD contenait une souche de type B, correspondant à l'une des deux souches B contenues dans le vaccin Efluelda Tetra (soit une souche B de la lignée Yamagata, soit une souche B de la lignée Victoria).

Les résultats d'immunogénicité sont résumés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Etude 1^a : Analyses de non-infériorité de Efluelda Tetra par rapport au vaccin TIV-HD grâce aux moyennes géométriques des titres en anticorps (MGTs) par IHA après vaccination, et les taux de séroconversion chez des personnes de 65 ans et plus, dans la population « per -protocole »

Souche de la grippe	MGT			Ratio des MGTs	Taux de séroconversion (Pourcentage) ^b			Différence des taux de séroconversion	Conforme aux critères de non-infériorité ^f prédéfinis
	EFLUELD A TETRA N ^c =1679-1680 (IC à 95 %)	TIV-HD1 ^d (B1 Victori a) N ^c =423 (IC à 95 %)	TIV-HD2 ^e (B2 Yamagat a) N ^c =430 (IC à 95 %)		EFLUELD A TETRA/ TIV-HD (IC à 95 %)	EFLUELD A TETRA N ^c =1668-1669 (IC à 95 %)	TIV-HD1 ^d (B1 Victori a) N ^c =420-421 (IC à 95 %)		
A (H1N1) g	312 (292 ; 332)	374 (341 ; 411)		0,83 (0,744 ; 0,932)	50,4 (48,0 ; 52,8)	53,7 (50,2 ; 57,1)		-3,27 (-7,37 ; 0,86)	Oui
A (H3N2) g	563 (525 ; 603)	594 (540 ; 653)		0,95 (0,842 ; 1,066)	49,8 (47,3 ; 52,2)	50,5 (47,1 ; 53,9)		-0,71 (-4,83 ; 3,42)	Oui
B1 (Victoria)	516 (488 ; 545)	476 (426 ; 532)	--	1,08 (0,958 ; 1,224)	36,5 (34,2 ; 38,9)	39,0 (34,3 ; 43,8)	--	-2,41 (-7,66 ; 2,70)	Oui
B2 (Yamagat a)	578 (547 ; 612)	--	580 (519 ; 649)	1,00 (0,881 ; 1,129)	46,6 (44,2 ; 49,0)	--	48,4 (43,5 ; 53,2)	-1,75 (-7,04 ; 3,53)	Oui

^a NCT03282240

^b Taux de séroconversion : pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal

^c N est le nombre de participants vaccinés pour lesquels des données sur le critère de jugement immunologique considéré sont disponibles.

^d TIV-HD1 contient A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), et B/Brisbane/60/2008 (B1, lignée Victoria).

^e TIV-HD2 contient A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), et B/Phuket/3073/2013 (B2, lignée Yamagata).

^f Critère prédéfini de non-infériorité pour les taux de séroconversion : la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral de la différence des taux de séroconversion (Efluelda Tetra moins TIV-HD) est >-10 %. Critère prédéfini de non-infériorité pour le rapport MGT : la limite inférieure de l'IC à 95 % du rapport des MGTs (Efluelda Tetra divisé par TIV-HD) est >0.667.

^g Pour la comparaison des souches A, TIV-HD1 et TIV-HD2 ont été regroupés dans le groupe TIV-HD pour comparaison avec Efluelda Tetra.

Efluelda Tetra était aussi immunogène que le vaccin TIV-HD pour les MGTs et les taux de séroconversion pour les souches grippales courantes. De plus, Efluelda Tetra a induit une réponse immunitaire supérieure pour la souche B supplémentaire par rapport à la réponse immunitaire induite par le vaccin TIV-HD ne contenant pas la souche B correspondante.

La démonstration d'une immunogénicité statistiquement comparable entre le vaccin TIV-HD et Efluelda Tetra permet de conclure que les résultats des essais d'efficacité clinique et d'efficacité en vie réelle du vaccin TIV-HD s'appliquent à Efluelda Tetra.

QHD00011

Un essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé versus un comparateur actif, en double aveugle modifié a été mené en Europe auprès d'adultes âgés de 60 ans et plus pour démontrer la supériorité de Efluelda Tetra par rapport au vaccin QIV-SD pour toutes les souches, en comparant la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) mesurée par inhibition de l'hémagglutination (IHA) au 28^{ème} jour (J28) après vaccination chez des adultes âgés de 60 à 64 ans et chez des adultes âgés de 65 ans et plus.

Au total 1 539 adultes (760 adultes âgés de 60 à 64 ans et 779 adultes âgés de 65 ans et plus) ont été randomisés pour recevoir soit une dose de Efluelda Tetra, soit une dose du vaccin QIV-SD.

Tableau 2 : Étude 2^a : Analyses de supériorité de Efluelda Tetra par rapport au vaccin QIV-SD en fonction des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) par IHA après vaccination, chez des personnes âgées de 60 à 64 ans et de 65 ans et plus, dans la population FAS (ensemble d'analyse complet)

Souche de la grippe	Adultes âgés de 60 à 64 ans			Conforme aux critères de supériorité prédéfinis	Adultes âgés de 65 ans et plus			Conforme aux critères de supériorité prédéfinis
	MGT		Ratio des MGT		MGT		Ratio des MGT	
	EFLUELDA TETRA N ^b = 376-377 (IC à 95 %)	QIV-SD N ^b = 377 (IC à 95 %)	EFLUELDA TETRA par rapport à QIV-SD (IC à 95 %)		EFLUELDA TETRA N ^b = 392 (IC à 95 %)	QIV-SD N ^b = 381 (IC à 95 %)	EFLUELDA TETRA par rapport à QIV-SD (IC à 95 %)	
A (H1N1)	471 (416 ; 533)	248 (217 ; 283)	1,90 (1,58 ; 2,28)	Oui	286 (250 ; 326)	162 (139 ; 190)	1,76 (1,44 ; 2,15)	Oui
A (H3N2)	303 (262 ; 350)	178 (154 ; 206)	1,70 (1,38 ; 2,08)	Oui	324 (281 ; 374)	151 (129 ; 176)	2,15 (1,74 ; 2,65)	Oui
B1 (Victoria)	497 (450 ; 548)	330 (297 ; 367)	1,51 (1,30 ; 1,74)	Oui	405 (366 ; 447)	262 (236 ; 291)	1,55 (1,34 ; 1,79)	Oui
B2 (Yamagata)	766 (690 ; 849)	433 (391 ; 480)	1,77 (1,53 ; 2,04)	Oui	536 (485 ; 592)	305 (274 ; 340)	1,76 (1,52 ; 2,03)	Oui

^aNCT04024228

^bN est le nombre de participants dont les données sont disponibles pour le critère d'évaluation envisagé

^c La supériorité était établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du ratio des MGT entre les groupes (QIV-HD/QIV-SD) était > 1 pour chaque souche et dans chaque groupe d'âge

Les résultats de l'efficacité et de l'efficience de Efluelda Tetra sont donc déduits de ceux du vaccin TIV-HD, car la démonstration d'une immunogénicité statistiquement comparable entre le vaccin TIV-HD et Efluelda Tetra chez des adultes âgés de 65 ans et plus (QHD00013) et des réponses immunitaires similaires ont été observées chez les adultes âgés de 60 à 64 ans et chez les adultes âgés de 65 ans et plus (QHD00011).

En outre, Efluelda Tetra a induit une réponse immunitaire supérieure aux réponses induites par le vaccin QIV-SD pour l'ensemble des 4 souches virales 28 jours après la vaccination chez les adultes âgés de 60 à 64 ans et chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

Efficacité clinique pivot (FIM12)

FIM12 est un essai d'efficacité, multicentrique, en double aveugle mené aux États-Unis et au Canada dans lequel des personnes âgées de 65 ans et plus ont été randomisés (1:1) pour recevoir le vaccin TIV-HD ou le vaccin à dose standard. L'étude a été effectuée pendant deux saisons grippales (2011-2012 et 2012-2013) pour évaluer la survenue d'une grippe confirmée en laboratoire causée par tout type/sous-type viral du virus de la grippe, associée à un syndrome pseudo-grippal, comme critère d'évaluation principal.

Les participants ont été suivis pour détecter la survenue d'une maladie respiratoire au travers d'une surveillance active et passive, débutant 2 semaines après la vaccination et pendant une durée d'environ

7 mois. Après un épisode de maladie respiratoire, des échantillons nasopharyngés prélevés par écouvillons ont été analysés; les taux d'attaque de la grippe et l'efficacité du vaccin ont été mesurés. Le critère de supériorité statistique prédéfini pour le critère d'évaluation principal (limite inférieure de l'IC à 95% bilatéral de l'efficacité du vaccin TIV-HD par rapport au vaccin à dose standard > 9,1%) a été atteint.

Tableau 3 : Efficacité relative du vaccin à prévenir les syndromes pseudo-grippaux^a chez les adultes de 65 ans et plus

	Vaccin Haute-Dose N ^b =15 892 n ^c (%)	Vaccin à dose standard N ^b =15 911 n ^c (%)	Efficacité relative % (IC à 95 %)
Grippe confirmée en laboratoire ^d causée par :			
Tout type/sous-type^e	227 (1,43)	300 (1,89)	24,2 (9,7 ; 36,5)
Souches virales similaires à celles contenues dans le vaccin	73 (0,46)	113 (0,71)	35,3 (12,4 ; 52,5)

^aSurvenue d'au moins l'un des symptômes respiratoires suivants : gorge irritée, toux, production d'expectorations, respiration sifflante, ou difficulté à respirer ; associé simultanément à au moins l'un des signes ou symptômes généraux suivants : température >37,2°C, frissons, fatigue, céphalées ou myalgie.

^bN est le nombre de participants vaccinés soumis à l'analyse per-protocole pour l'évaluation de l'efficacité.

^cn est le nombre de participants atteints d'un syndrome pseudo-grippal défini par le protocole et confirmés en laboratoire.

^dConfirmée en laboratoire : par la culture ou par la réaction en chaîne par polymérase

^eCritère d'évaluation principal

Etudes d'efficacité en vie réelle :

Essais cliniques randomisés

Un essai clinique contrôlé, randomisé en clusters mené dans des maisons de retraites aux États-Unis a évalué l'efficacité relative du TIV-HD par rapport à une dose standard de vaccin grippal, lors d'hospitalisations parmi 53 008 individus pendant la saison grippale 2013-2014.

Pendant la saison 2013-2014, l'incidence des hospitalisations liées à un trouble respiratoire (critère principal) a été réduite de façon significative de 12,7 % (risque relatif ajusté [RRA] = 0,873, IC à 95 % 0,776 ; 0,982, p=0,023) dans les établissements où les résidents ont reçu un vaccin TIV-HD par rapport à ceux qui ont reçu des vaccins grippaux à dose standard. De plus, en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, le vaccin TIV-HD a réduit de 20,9 % les hospitalisations pour pneumonie (RRA 0,791, IC à 95 % : 0,267 ; 0,953, p=0,013), et de 8 % les hospitalisations toutes causes confondues (RRA = 0,915, IC à 95 % : 0,863 ; 0,970, p=0,0028).

Etudes observationnelles :

Plusieurs études rétrospectives, réalisées sur 8 saisons de grippe et chez plus de 24 millions d'individus âgés de 65 ans et plus, ont confirmé la supériorité de la protection conférée par le vaccin TIV-HD par rapport au vaccin grippal à dose standard, contre les complications de la grippe telles que les hospitalisation pour grippe ou pneumonie (13,4 % (IC à 95 %: 7,3 % ; 19,2 %, p<0,001)), les hospitalisation pour événements cardiovasculaires ou respiratoires (17,9 % (IC à 95 % : 14,9 % ; 20,9 %, p<0,001)) et les hospitalisation toutes causes confondues (8,1 % (IC à 95 % : 5,9 % ; 10,3 %, p<0,001)) ; même si l'impact peut varier selon la saison.

Administration concomitante avec le vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

Dans une étude clinique descriptive ouverte (NCT04969276), des adultes sains âgés de 65 ans et plus ont été divisés en trois groupes : Le groupe 1 a reçu Efluelda Tetra seul (N=92), le groupe 2 (N=100) a reçu Efluelda Tetra en concomitance avec une dose de rappel expérimentale de 100 mcg de vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 au moins 5 mois après la deuxième dose de la

première série, le groupe 3 (N=104) a uniquement reçu la dose de rappel expérimentale de 100 mcg de vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19.

L'administration concomitante n'a entraîné aucune modification des réponses immunitaires au vaccin contre la grippe, telles que mesurées par le test d'inhibition de l'hémagglutination (IHA). L'administration concomitante a entraîné des réponses similaires au vaccin à ARNm contre la COVID-19, telles qu'évalué par un test d'IgG anti-spike (voir rubriques 4.5 et 4.8).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance locale et de toxicité à dose répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel cancérigène ou mutagène de Efluelda Tetra et ses effets sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas été évalués.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- Solution de chlorure de sodium isotonique tamponnée au phosphate de sodium
 - Chlorure de sodium, Phosphate de sodium monobasique
 - Phosphate de sodium dibasique
 - Eau pour préparations injectables
- Octoxinol-9

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

12 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,7 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (élastomère bromobutyle) et d'un tip-cap (bouchon de protection).

Boîte de 1, 5 ou 10 seringue(s) préremplie(s) sans aiguille(s).

Boîte de 1, 5 ou 10 seringue(s) préremplie(s) avec aiguille(s) séparée(s) (acier inoxydable)

Boîte de 1 ou 10 seringue(s) préremplie(s) avec aiguille(s) séparée(s) (acier inoxydable) avec un bouclier de sécurité (polycarbonate).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

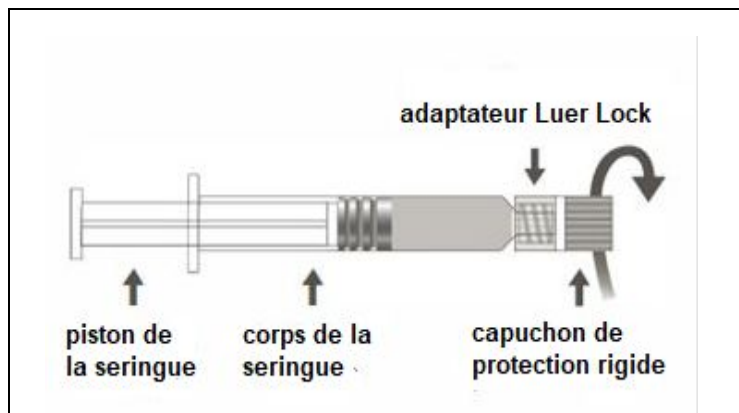
Agiter avant emploi.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules et/ou un changement de couleur avant administration chaque fois que la solution et le conditionnement le permettent. Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules ou un changement de couleur sont observés.

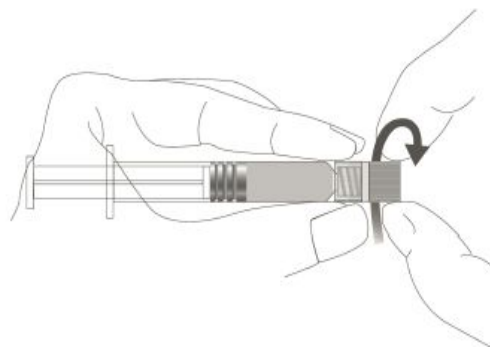
Préparation et administration :

La seringue préremplie peut être fournie avec un Luer Lock avec un capuchon de protection rigide (Figure A) ou un capuchon de protection souple (Figure D). La seringue contenant la suspension injectable doit être inspectée visuellement avant administration. En cas de présence de particules étrangères, de fuite, d'activation prématurée du piston ou d'embout défectueux, jetez la seringue préremplie.

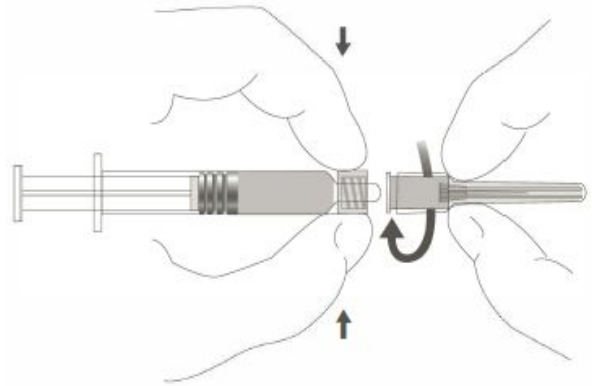
Figure A : seringue Luer Lock avec un capuchon de protection rigide



Étape 1 : En tenant l'adaptateur Luer Lock d'une main (éviter de tenir le piston ou le corps de la seringue), dévisser le capuchon de protection en le tournant.



Étape 2 : Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser doucement l'aiguille à l'adaptateur Luer Lock jusqu'à sentir qu'une légère résistance.



Instructions d'utilisation de l'aiguille de sécurité avec la seringue préremplie Luer Lock :

Suivre les étapes 1 et 2 ci-dessus pour préparer la seringue Luer Lock et la fixation de l'aiguille.

Figure B : Aiguille de sécurité (à l'intérieur de l'étui)	Figure C : Composants de l'aiguille de sécurité (préparés pour l'utilisation)
<p>Étape 3 : Retirer l'étui de l'aiguille de sécurité en tirant tout droit. L'aiguille est recouverte par le bouclier de sécurité et le protège-aiguille.</p>	

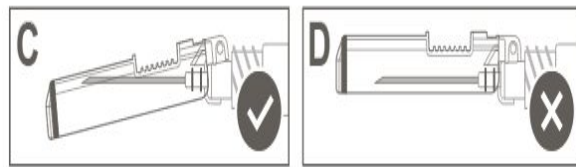
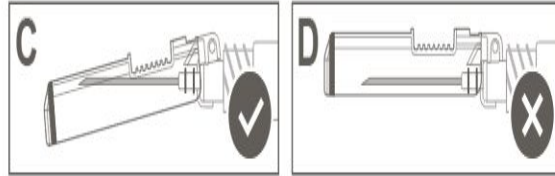
<p>Étape 4 :</p> <p>A : soulever le bouclier de sécurité en l'écartant de l'aiguille et en le poussant vers le corps de la seringue selon l'angle indiqué.</p> <p>B : Retirez le capuchon protecteur en tirant tout droit.</p>	
<p>Étape 5 : Une fois l'injection terminée, verrouiller (activer) avec une seule main le bouclier de sécurité à l'aide de l'une des trois</p>	

(3) techniques illustrées : activation à l'aide d'une surface, du pouce ou d'un doigt.

Remarque : L'activation est vérifiée par un « clic » sonore et/ou tactile.

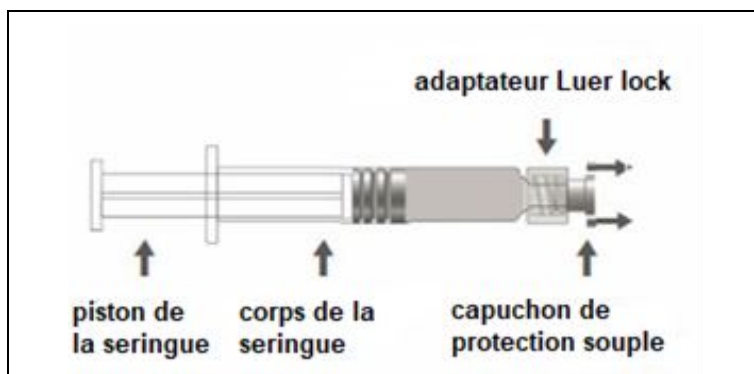
Étape 6: Inspecter visuellement l'activation du bouclier de sécurité. Le bouclier de sécurité doit être **entièrement verrouillé (activé)**, comme indiqué sur la figure C.

Figure D indique que le bouclier de sécurité n'est **PAS complètement verrouillé (non activé)**

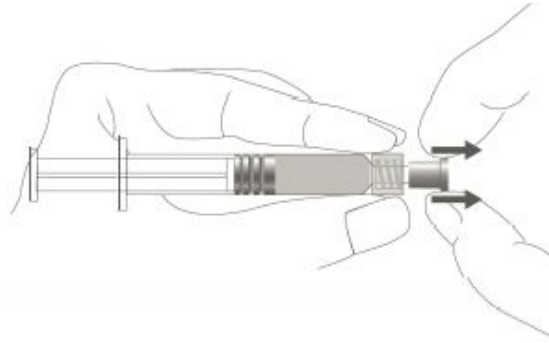


Attention : Ne pas essayer de déverrouiller (désactiver) le dispositif de sécurité en forçant l'aiguille à sortir du bouclier de sécurité.

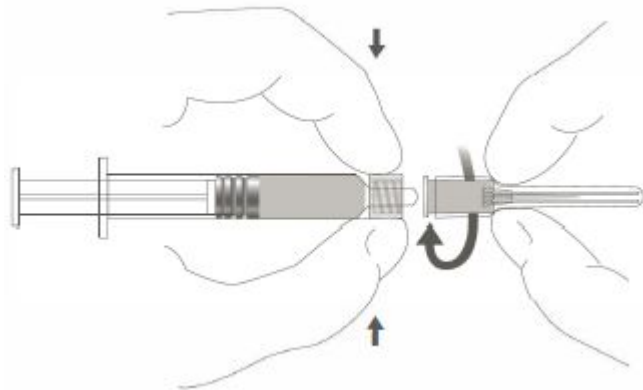
Figure D : seringue Luer Lock avec un capuchon de protection souple



Étape 1 : En tenant l'adaptateur Luer Lock d'une main (éviter de tenir le piston ou le corps de la seringue), retirer le capuchon de protection souple.



Étape 2 : Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser doucement l'aiguille à l'adaptateur Luer Lock jusqu'à sentir une légère résistance



La seringue est destinée à un usage unique et ne doit pas être réutilisée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE560471

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/04/2020
Date de dernier renouvellement : 04/09/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 09/2024.