

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vaxigrip Tetra, suspension injectable en seringue préremplie  
Vaccin grippal quadrivalent (virion fragmenté, inactivé)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Virus grippal (inactivé, fragmenté) des souches suivantes\*:

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

A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)–souche analogue (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A) .....  
15 microgrammes HA\*\*

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

B/Phuket/3073/2013–souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage) ...15 microgrammes HA\*\*

Par dose de 0,5 mL

\* cultivés sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains

\*\* hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'Hémisphère Nord) et à la décision de l'UE pour la saison 2025/2026.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Vaxigrip Tetra peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, et de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9, qui sont utilisés dans le procédé de fabrication (voir rubrique 4.3).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

Le vaccin, après avoir été agité légèrement, est un liquide incolore et opalescent.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vaxigrip Tetra est indiqué pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types du virus de la grippe A et les deux types de virus de la grippe B contenus dans le vaccin pour :

- l'immunisation active des adultes, y compris des femmes enceintes, et des enfants âgés de 6 mois et plus,

- la protection passive du (des) nourrisson(s) de la naissance jusqu'à l'âge de moins de 6 mois après la vaccination des femmes enceintes (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.1).

L'utilisation de Vaxigrip Tetra doit être fondée sur les recommandations officielles.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

Au vu de l'expérience clinique concernant le vaccin trivalent, une revaccination annuelle contre la grippe est recommandée en raison de la durée de l'immunité fournie par le vaccin et du fait que les souches en circulation du virus de la grippe peuvent changer d'une année à l'autre.

Adultes: une dose de 0,5 mL.

### *Population pédiatrique*

- Enfants âgés de 6 mois à 17 ans: une dose de 0,5 mL.  
Chez les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été auparavant vaccinés, une seconde dose de 0,5 mL devra être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines.
- Nourrissons de moins de 6 mois : la sécurité et l'efficacité de l'administration de Vaxigrip Tetra (immunisation active) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.  
Concernant la protection passive : une dose unique de 0,5 mL administrée aux femmes enceintes peut protéger les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de moins de 6 mois ; cependant, ces nourrissons ne seront pas tous protégés (voir section 5.1).

### Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire ou sous-cutanée.

L'injection intramusculaire se fait de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse (ou le muscle deltoïde si la masse musculaire est suffisante) chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, ou dans le muscle deltoïde chez les enfants à partir de 36 mois et chez les adultes.

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire ou sous-cutanée.

### *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament*

Pour les instructions concernant la préparation du médicament 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 l'un des composants pouvant être présents sous forme de traces, par exemple d'œuf (ovalbumine, protéines de poulet), de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9.

La vaccination doit être reportée en cas de maladie fébrile modérée ou sévère ou de maladie aiguë.

## **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 recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

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

Comme pour les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, ce vaccin doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation étant donné qu'un saignement peut survenir suite à une administration intramusculaire chez ces sujets.

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

Vaxigrip Tetra est destiné à protéger contre toutes les souches du virus grippal contre lesquelles le vaccin est préparé.

Comme tous les vaccins, Vaxigrip Tetra peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Concernant la protection passive, les nourrissons âgés de moins de 6 mois nés de femmes enceintes vaccinées pendant la grossesse ne seront pas tous protégés (voir rubrique 5.1).

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

*Interférence avec des tests sérologiques*

Voir rubrique 4.5.

Vaxigrip Tetra contient du potassium et du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium » et « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Vaxigrip Tetra.

Vaxigrip Tetra peut être administré en même temps que d'autres vaccins au vu de l'expérience clinique acquise avec Vaxigrip. Des sites d'injection distincts et des seringues différentes doivent être utilisés en cas d'administration concomitante.

La réponse immunitaire peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.

Après vaccination antigrippale, il a été observé des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre VIH-1, le virus de l'hépatite C et surtout le HTLV-1. La technique Western Blot infirme les résultats de test ELISA faussement positifs. Ces réactions transitoires faussement positives pourraient être dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse

Les femmes enceintes courent un risque élevé de complications grippales, y compris le travail et l'accouchement prématurés, l'hospitalisation et le décès : les femmes enceintes devraient recevoir un vaccin antigrippal.

Vaxigrip Tetra peut être utilisé à tous les stades de la grossesse. Les données de sécurité disponibles concernant les vaccins antigrippaux inactivés sont plus importantes pour les deuxième et troisième trimestres que pour le premier trimestre. Des données provenant de l'utilisation des vaccins antigrippaux inactivés au niveau mondial, y compris le Vaxigrip Tetra et le Vaxigrip (vaccin antigrippal trivalent inactivé), n'indiquent pas des effets négatifs sur le fœtus ou la mère attribuables au vaccin.

Cela correspond aux résultats observés dans une étude clinique où Vaxigrip Tetra et Vaxigrip ont été administrés à des femmes enceintes au cours du deuxième ou troisième trimestre (230 grossesses exposées et 231 naissances vivantes pour Vaxigrip Tetra et 116 grossesses exposées et 119 naissances vivantes pour Vaxigrip).

Les données de quatre études cliniques menées avec le vaccin antigrippal trivalent inactivé (Vaxigrip formulé sans thiomersal) administré à des femmes enceintes au cours du deuxième ou du troisième trimestre (plus de 5 000 grossesses exposées et plus de 5 000 naissances vivantes suivies jusqu'à environ 6 mois après l'accouchement) n'ont pas indiqué d'effets négatifs sur le fœtus, le nouveau-né, le nourrisson ou la mère attribuables au vaccin.

Dans des études cliniques menées en Afrique du Sud et au Népal, il n'existait pas de différences significatives entre les groupes Vaxigrip et placebo en ce qui concerne les effets sur le fœtus, le nouveau-né, le nourrisson ou la mère (y compris les fausses couches, la mortinatalité, les naissances prématurées, l'insuffisance pondérale à la naissance).

Dans une étude menée au Mali, il n'existait pas de différences significatives entre les groupes du Vaxigrip et du vaccin témoin (vaccin conjugué quadrivalent contre les méningocoques) en ce qui concerne le taux de prématurité, le taux de mortinatalité et le taux insuffisance pondérale à la naissance/taille petite pour l'âge gestationnel

Pour de plus amples renseignements, voir rubriques 4.8 et 5.1.

Une étude menée sur les animaux avec Vaxigrip Tetra n'a pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal et le développement postnatal.

#### Allaitement

Vaxigrip Tetra peut être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Il n'existe aucune donnée disponible concernant la fertilité chez l'homme. Une étude menée sur les animaux avec Vaxigrip Tetra n'a pas montré d'effets délétères sur la fertilité féminine.

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

Vaxigrip 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

### Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Vaxigrip Tetra a été évaluée dans six essais cliniques durant lesquels 3 040 adultes âgés de 18 à 60 ans, 1 392 personnes âgées de plus de 60 ans et 429 enfants âgés de 9 à 17 ans ont reçu une dose de Vaxigrip Tetra, tandis que 884 enfants âgés de 3 à 8 ans ont reçu une ou deux doses de Vaxigrip Tetra en fonction de leurs antécédents en matière de vaccination antigrippale et 1614 enfants âgés de 6 à 35 mois ont reçu deux doses (0,5 mL) de Vaxigrip Tetra.

La plupart des réactions survenaient généralement au cours des 3 premiers jours suivant la vaccination et régresaient spontanément 1 à 3 jours après leur apparition. L'intensité de ces réactions était légère.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après la vaccination dans toutes les populations, y compris la totalité du groupe des enfants âgés de 6 à 35 mois, était une douleur au site d'injection (entre 52,8 % et 56,5 % chez les enfants âgés de 3 à 17 ans et les adultes, 26,8 % chez les enfants âgés de 6 à 35 mois et 25,8 % chez les personnes âgées). Dans la sous-population des enfants âgés de moins de 24 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'irritabilité (32,3 %).

Dans la sous-population des enfants âgés de 24 à 35 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est le malaise (26,8 %).

Les autres effets indésirables les plus fréquemment signalés après la vaccination étaient:

- Chez les adultes: maux de tête (27,8%), myalgie (23%) et malaise (19,2%),
- Chez les personnes âgées: maux de tête (15,6%) et myalgie (13,9%),
- Chez les enfants âgés de 9 à 17 ans: myalgie (29,1%), maux de tête (24,7%), malaise (20,3%) et gonflement au site d'injection (10,7%),
- Chez les enfants âgés de 3 à 8 ans: malaise (30,7%), myalgie (28,5%), maux de tête (25,7%), gonflement au site d'injection (20,5%), érythème au site d'injection (20,4 %), induration au site d'injection (16,4%), frissons (11,2%),
- Chez tous les enfants âgés de 6 à 35 mois : fièvre (20,4%) et érythème au site d'injection (17,2%),
- Chez les enfants âgés de moins de 24 mois : perte d'appétit (28,9 %), pleurs anormaux (27,1%), vomissements (16,1 %) et somnolence (13,9 %),
- Chez les enfants âgés de 24 à 35 mois : céphalées (11,9 %) et myalgies (11,6 %).

Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient généralement moins fréquents chez les personnes âgées que chez les adultes et les enfants.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données ci-dessous résument les fréquences des effets indésirables qui ont été enregistrés à la suite de la vaccination avec Vaxigrip Tetra pendant les essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation mondiale.

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

Très fréquent ( $\geq 1/10$ );

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ );

Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ );

Très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : des effets indésirables ont été rapportés à la suite de l'utilisation commerciale du Vaxigrip Tetra sur la base de rapports

spontanés. Étant donné que ces effets indésirables sont signalés volontairement par des populations de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

Au sein de chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

### Adultes et personnes âgées

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur :

- des données provenant de 3 040 adultes âgés de 18 à 60 ans et de 1 392 personnes âgées de plus de 60 ans.
- des données de la surveillance post-commercialisation mondiale (\*).

<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>FRÉQUENCE</b>
<b><i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i></b>	
Lymphadénopathie <sup>(1)</sup>	Peu fréquent
<b><i>Affections du système immunitaire</i></b>	
Hypersensibilité <sup>(1)</sup> , réactions allergiques telles qu'angioœdème <sup>(1)</sup> , dermatite allergique <sup>(1)</sup> , prurit généralisé <sup>(1)</sup> , urticaire <sup>(1)</sup> , prurit <sup>(2)</sup> , érythème	Rare
Réactions anaphylactiques	Indéterminé*
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	
Maux de tête	Très fréquent
Vertiges <sup>(3)</sup>	Peu fréquent
Paresthésie, somnolence	Rare
<b><i>Affections vasculaires</i></b>	
Bouffées de chaleur <sup>(4)</sup>	Peu fréquent
<b><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i></b>	
Dyspnée <sup>(1)</sup>	Rare
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	
Diarrhées, nausées <sup>(5)</sup>	Peu fréquent
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	
Hyperhidrose	Rare
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>	
Myalgie	Très fréquent
Arthralgie <sup>(1)</sup>	Rare
<b><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></b>	
Malaise <sup>(6)</sup>	Très fréquent
Douleur au site d'injection	
Frissons, fièvre <sup>(2)</sup>	Fréquent
Érythème au site d'injection, gonflement au site d'injection, induration au site d'injection	
Fatigue	Peu fréquent
Ecchymose au site d'injection, prurit au site d'injection, chaleur au site d'injection	
Asthénie, syndrome pseudo-grippal	Rare
Gêne au site d'injection <sup>(1)</sup>	

<sup>(1)</sup> Chez les adultes      <sup>(2)</sup> Peu fréquent chez les personnes âgées      <sup>(3)</sup> Rare chez les adultes      <sup>(4)</sup> Chez les personnes âgées  
<sup>(5)</sup> Rare chez les personnes âgées      <sup>(6)</sup> Fréquent chez les personnes âgées

### Population pédiatrique

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur :

- des données provenant de 429 enfants âgés de 9 à 17 ans qui ont reçu une dose de Vaxigrip Tetra et de 884 enfants âgés de 3 à 8 ans qui ont reçu une ou deux doses de Vaxigrip Tetra en fonction de leurs antécédents en matière de vaccination grippale.
- des données de la surveillance post-commercialisation mondiale (\*).

<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>FRÉQUENCE</b>
<b><i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i></b>	
Thrombocytopénie <sup>(1)</sup>	Peu fréquent
<b><i>Affections du système immunitaire</i></b>	
Réactions allergiques telles que réactions anaphylactiques	Indéterminé*
<b><i>Affections psychiatriques</i></b>	
Gémissements <sup>(2)</sup> , agitation <sup>(2)</sup>	Peu fréquent
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	
Maux de tête	Très fréquent
Vertiges <sup>(2)</sup>	Peu fréquent
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	
Diarrhées, vomissements <sup>(2)</sup> , douleurs abdominales supérieures <sup>(2)</sup>	Peu fréquent
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>	
Myalgie	Très fréquent
Arthralgie <sup>(2)</sup>	Peu fréquent
<b><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></b>	
Malaise, frissons <sup>(3)</sup>	Très fréquent
Douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection, érythème au site d'injection <sup>(3)</sup> , induration au site d'injection <sup>(3)</sup>	
Fièvre	Fréquent
Ecchymose au site d'injection	
Fatigue <sup>(2)</sup>	Peu fréquent
Chaleur au site d'injection <sup>(2)</sup> , prurit au site d'injection <sup>(4)</sup>	

<sup>(1)</sup> Rapporté chez un enfant âgé de 3 ans

<sup>(2)</sup> Rapporté chez des enfants âgés de 3 à 8 ans

<sup>(3)</sup> Fréquent chez les enfants âgés de 9 à 17 ans

<sup>(4)</sup> Rapporté chez des enfants âgés de 9 à 17 ans

Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur :

- les données provenant de 1 614 enfants âgés de 6 à 35 mois ayant reçu deux doses de Vaxigrip Tetra.
- les données de la surveillance post-commercialisation mondiale (\*).

EFFETS INDÉSIRABLES	FRÉQUENCE
<b><i>Affections du système immunitaire</i></b>	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Réactions allergiques telles que prurit généralisé, rash papuleux	Rare
Réactions anaphylactiques	Indéterminé*
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	
Céphalées <sup>(1)</sup>	Très fréquent
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	
Vomissements <sup>(2)</sup>	Très fréquent
Diarrhées	Peu fréquent
<b><i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i></b>	
Myalgies <sup>(3)</sup>	Très fréquent
<b><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></b>	
Irritabilité <sup>(4)</sup> , perte de l'appétit <sup>(4)</sup> , pleurs anormaux <sup>(5)</sup> , malaise <sup>(3)</sup> , fièvre, somnolence <sup>(5)</sup>	Très fréquent
Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème au site d'injection	
Frissons <sup>(1)</sup>	Fréquent
Induration au site d'injection, gonflement au site d'injection, échymose au site d'injection	
Syndrome pseudo-grippal	Rare
Rash au site d'injection, prurit au site d'injection	

<sup>(1)</sup> Rapportés chez les enfants âgés de 24 mois et plus

<sup>(2)</sup> Peu fréquents chez les enfants âgés de 24 mois et plus

<sup>(3)</sup> Rares chez les enfants âgés de moins de 24 mois

<sup>(4)</sup> Rares chez les enfants âgés de 24 mois et plus

<sup>(5)</sup> Rapportés chez les enfants âgés de moins de 24 mois

Chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans, le profil de sécurité de Vaxigrip Tetra était similaire après la première et la deuxième injection, avec une tendance à une moindre incidence des effets indésirables après la seconde injection par rapport à la première chez les enfants âgés de 6 à 35 mois.

### Effets indésirables

Les événements indésirables suivants ont été signalés à la suite de l'utilisation commerciale de Vaxigrip. Une relation de cause à effet avec Vaxigrip Tetra n'a pas été établie.

- ***Affections hématologiques et du système lymphatique***

Thrombocytopénie transitoire <sup>(1)</sup>, lymphadénopathie <sup>(1)</sup>

- **Affections du système nerveux**

Paresthésie <sup>(1)</sup>, Syndrome de Guillain-Barré (SGB), névrite, névralgie, convulsions, encéphalomyélite

- **Affections vasculaires**

Vascularite, telle que le purpura de Henoch-Schönlein, accompagnée de problèmes rénaux transitoires dans certains cas

(1) Ces événements indésirables n'ont été signalés au cours des essais cliniques que dans certaines tranches d'âge (voir le tableau récapitulatif des effets indésirables).

### Autres populations particulières

Le profil de sécurité de Vaxigrip Tetra observé chez un nombre limité de sujets présentant des comorbidités inclus dans les essais cliniques ne diffère pas de celui observé dans la population globale. En outre, des études menées avec Vaxigrip chez des transplantés rénaux et des patients asthmatiques ne montraient aucune différence majeure en termes de profil de sécurité de Vaxigrip dans ces populations.

- Femmes enceintes

Dans des études cliniques menées chez des femmes enceintes en Afrique du Sud et au Mali avec Vaxigrip (voir rubriques 4.6 et 5.1), les fréquences des réactions locales et systémiques sollicitées signalées dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin étaient cohérentes par rapport à celles signalées dans les études cliniques menées chez la population adulte avec Vaxigrip. Dans l'étude sud-africaine, les réactions locales étaient plus fréquentes dans le groupe Vaxigrip que dans le groupe placebo dans les cohortes séronégatives et séropositives au VIH. Il n'existait pas d'autres différences significatives dans les réactions sollicitées entre les groupes Vaxigrip et placebo dans les deux cohortes.

Dans une étude clinique menée chez des femmes enceintes en Finlande avec Vaxigrip Tetra (voir rubriques 4.6 et 5.1), les fréquences des réactions locales et systémiques signalées sur demande dans les 7 jours suivant l'administration de Vaxigrip Tetra étaient conformes à celles signalées pour la population adulte non enceinte lors des études cliniques menées avec Vaxigrip Tetra, même si elles étaient plus élevées pour certaines réactions indésirables (douleur au point d'injection, malaise, frissons, céphalées, myalgie).

### 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.afmmps.be](http://www.afmmps.be) – Division Vigilance : Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – e-mail: [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be)

**Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Des cas d'administration de doses supérieures à la dose recommandée (surdosage) ont été rapportés avec Vaxigrip Tetra. Lorsque des effets indésirables ont été rapportés, les informations étaient similaires à celles du profil de sécurité connu de Vaxigrip Tetra décrit dans la rubrique 4.8.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin grippal, code ATC: J07BB02.

#### Mécanisme d'action

Vaxigrip Tetra apporte une immunisation active contre quatre souches du virus de la grippe (deux sous-types A et deux types B) contenues dans le vaccin.

Vaxigrip Tetra induit des anticorps contre les hémagglutinines en 2 ou 3 semaines. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe.

Des taux spécifiques du titre d'anticorps par inhibition de l'hémagglutination (IHA) à la suite d'une vaccination par des vaccins grippaux inactivés n'ont pas été corrélés à la protection contre la grippe, mais les titres d'anticorps IHA ont été utilisés pour mesurer l'activité des vaccins. Dans certaines études expérimentales menées chez l'Homme, des titres en anticorps IHA de  $\geq 1:40$  ont été associés à une protection contre la grippe chez plus de 50 % des sujets.

Puisque les virus de la grippe évoluent constamment, les souches de virus sélectionnées sont réexaminées chaque année par l'OMS.

La revaccination annuelle avec Vaxigrip Tetra n'a pas été étudiée. Cependant, au vu de l'expérience clinique concernant le vaccin trivalent, la vaccination annuelle contre la grippe est recommandée en raison de la durée de l'immunité fournie par le vaccin et du fait que les souches en circulation du virus de la grippe changent d'une année à l'autre.

#### Efficacité de VaxigripTetra

##### Population pédiatrique

- Enfants âgés de 6 à 35 mois (immunisation active):

Une étude randomisée contre placebo a été menée dans 4 régions (Afrique, Asie, Amérique Latine et Europe) sur 4 saisons grippales, chez plus de 5400 enfants âgés de 6 à 35 mois ayant reçu deux doses (0,5 mL) de VaxigripTetra (N=2722), ou un placebo (N=2717) à 28 jours d'intervalle pour évaluer l'efficacité de VaxigripTetra dans la prévention de la grippe biologiquement confirmée, causée par une souche A et/ou B, quelle qu'elle soit, et causée par des souches similaires à celles du vaccin (déterminées par séquençage).

La grippe biologiquement confirmée était définie comme un syndrome pseudo-grippal [apparition d'une fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (qui persiste au moins 24 heures) en même temps qu'au moins un des symptômes suivants : toux, congestion nasale, rhinorrhée, pharyngite, otite, vomissements ou diarrhées], biologiquement confirmée par réaction en chaîne par polymérase-transcriptase inverse (RT-PCR [*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*]) et/ou culture virale.

**Tableau 1 : taux d'attaque de la grippe et efficacité de VaxigripTetra contre la grippe biologiquement confirmée chez les enfants âgés de 6 à 35 mois**

	VaxigripTetra (N=2584)		Placebo (N=2591)		Efficacité  % (IC bilatéral à 95 %)
	n	Taux d'attaque de la grippe (%)	n	Taux d'attaque de la grippe (%)	
<b>Grippe biologiquement confirmée causée par :</b>					
- N'importe quelle grippe de type A ou B	122	4,72	255	9,84	52.03 (40,24 ; 61,66)
- Souches virales similaires à celles contenues dans le vaccin	26	1,01	85	3,28	69.33 (51,93 ; 81,03)

N : nombre d'enfants analysés (population totale)

n : nombre d'enfants remplissant les critères énumérés

IC : intervalle de confiance

De plus, une analyse complémentaire prédéfinie a montré que VaxigripTetra prévenait 56,6 % (IC à 95 % : 37,0 ; 70,5) des gripes sévères biologiquement confirmées dues à n'importe quelle souche, et 71,7 % (IC à 95 % : 43,7 ; 86,9) des gripes sévères biologiquement confirmées dues à des souches similaires à celles du vaccin. En outre, les sujets ayant reçu VaxigripTetra avaient 59,2 % (IC à 95 % : 44,4 ; 70,4) moins de risques de présenter une grippe nécessitant une consultation médicale que les sujets ayant reçu le placebo.

Les gripes sévères biologiquement confirmées étaient définies comme des syndromes pseudo-grippaux biologiquement confirmés par RT-PCR et/ou culture virale avec au moins un des éléments suivants :

- fièvre > 39,5°C pour les sujets âgés de moins de 24 mois ou  $\geq$  39,0°C pour les sujets âgés de 24 mois et plus,
- et/ou au moins un symptôme significatif d'un syndrome pseudo-grippal empêchant l'activité quotidienne (toux, congestion nasale, rhinorrhée, pharyngite, otite, vomissements, diarrhées),
- et/ou un des événements suivants : otite moyenne aiguë, infection aiguë des voies respiratoires inférieures (pneumonie, bronchiolite, bronchite, croup), hospitalisation.

- Enfants âgés de 3 à 8 ans (immunisation active) :

D'après les réponses immunitaires observées chez les enfants âgés de 3 à 8 ans, l'efficacité de VaxigripTetra dans cette population devrait être au moins similaire à l'efficacité observée chez les enfants de 6 à 35 mois (voir « Enfants âgés de 6 à 35 mois » ci-dessus et « Immunogénicité de VaxigripTetra » ci-dessous).

- Nourrissons âgés de moins de 6 mois, nés d'une femme enceinte vaccinée (protection passive) :

Les nourrissons âgés de moins de 6 mois courent un risque élevé de grippe, ce qui entraîne des taux élevés d'hospitalisation ; toutefois, les vaccins antigrippaux ne sont pas indiqués pour une immunisation active dans ce groupe d'âge.

L'efficacité chez les nourrissons de femmes ayant reçu une dose unique de 0,5 mL de Vaxigrip Tetra pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse n'a pas été étudiée ; toutefois, l'efficacité chez les nourrissons de femmes qui ont reçu une dose unique de 0,5 mL du vaccin antigrippal trivalent

inactivé (Vaxigrip) pendant le deuxième ou le troisième trimestre a été démontrée et peut être extrapolée à Vaxigrip Tetra.

L'efficacité du vaccin antigrippal trivalent inactivé (Vaxigrip) chez les nourrissons après la vaccination des femmes enceintes au cours du premier trimestre n'a pas été étudiée dans le cadre de ces essais. Toute vaccination antigrippale nécessaire au cours du premier trimestre ne doit pas être retardée (voir rubrique 4.6).

Dans les études cliniques de phase IV randomisées et contrôlées menées au Mali, au Népal et en Afrique du Sud, approximativement 5 000 femmes enceintes ont reçu Vaxigrip (vaccin antigrippal trivalent sans thiomersal) et approximativement 5 000 femmes enceintes ont reçu un placebo ou un vaccin témoin (vaccin conjugué quadrivalent contre les méningocoques) pendant le deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. L'efficacité du vaccin contre la grippe confirmée en laboratoire chez les femmes enceintes a été évaluée en tant que critère d'évaluation secondaire dans les trois études.

Ces études menées au Mali et en Afrique du Sud ont démontré l'efficacité de Vaxigrip dans la prévention de la grippe chez les femmes enceintes après la vaccination pendant ces trimestres de grossesse (voir tableau 2). Dans le cadre de l'étude réalisée au Népal, l'efficacité de Vaxigrip pour la prévention de la grippe chez les femmes enceintes après vaccination au cours de ces trimestres de grossesse n'a pas été démontrée.

**Tableau 2: Taux d'attaque grippale et efficacité de Vaxigrip contre la grippe confirmée en laboratoire chez les femmes enceintes**

	Taux d'attaque grippale		Efficacité du Vaxigrip
	(N'importe quelle grippe de type A ou B)		
	% (n/N)		% (95% BI) à 95 %)
	<b>VTI</b>	<b>Témoin*</b>	
<b>Mali</b>	0,5 (11/2 108)	1,9 (40/2 085)	70,3 (42,2 à 85,8)
	<b>VTI</b>	<b>Placebo</b>	
<b>Afrique du Sud</b>	1,8 (19/1 062)	3,6 (38/1 054)	50,4 (14,5 à 71,2)

\* Vaccin antiméningococcique

N : Nombre de femmes enceintes incluses dans l'analyse

n : nombre de sujets présentant une grippe confirmée en laboratoire

IC : Intervalle de confiance

Lors de mêmes études cliniques de phase IV contrôlées et randomisées menées au Mali, au Népal et en Afrique du Sud, 4 530 des 4 898 nourrissons (92%) nés de femmes enceintes ayant reçu du Vaxigrip (vaccin antigrippal trivalent sans thiomersal) et 4 532 des 4 868 nourrissons (93%) nés de femmes enceintes ayant reçu un placebo ou un vaccin témoin (vaccin conjugué quadrivalent contre les méningocoques) (voir tableau 3) pendant le deuxième ou troisième trimestre de grossesse, ont été suivis jusqu'à l'âge d'environ 6 mois.

Les études ont confirmé l'efficacité de Vaxigrip pour la prévention de la grippe chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge d'environ 6 mois après la vaccination des femmes pendant ces trimestres de la grossesse.

Les femmes se trouvant dans leur premier trimestre de grossesse n'étaient pas incluses dans ces études ; l'efficacité de Vaxigrip chez les nourrissons nés de mères vaccinées pendant leur premier trimestre de grossesse n'a donc pu être évaluée.

**Tableau 3 : Taux d'attaque grippale et efficacité de Vaxigrip contre la grippe confirmée en laboratoire chez les nourrissons après vaccination chez les femmes enceintes**

	Taux d'attaque grippale (N'importe quelle grippe de type A ou B) % (n/N)% (n/N)		Efficacité du Vaxigrip % (95% BI) E% (IC à 95 %)
	VTI	Témoin*	
<b>Mali</b>	2,4 (45/1 866)	3,8 (71/1 869)	37,3 (7,6 à 57,8)
	VTI	Placebo	
<b>Népal</b>	4,1 (74/1 820)	5,8 (105/1 826)	30,0 (5 à 48)
<b>Afrique du Sud</b>	1,9 (19/1 026)	3,6 (37/1 023)	48,8 (11,6 à 70,4)

\* Vaccin antiméningococcique

N : Nombre de nourrissons inclus dans l'analyse

n : nombre de sujets présentant une grippe confirmée en laboratoire

IC : Intervalle de confiance

Les données d'efficacité indiquent un déclin de la protection des nourrissons nés de mères vaccinées proportionnel au temps écoulé après la naissance.

Dans les études cliniques menées en Afrique du Sud, l'efficacité du vaccin était la plus élevée chez les nourrissons âgés de 8 semaines ou moins (85,8% [IC à 95%, 38,3-98,4]) et diminuait avec le temps ; elle était de 25,5% (IC à 95%, 67,9-67,8) chez les nourrissons âgés de □ 8 à 16 semaines et 30,4% (IC à 95 %, 154,9-82,6) chez ceux âgés de □ 16 à 24 semaines.

Dans le cadre de l'étude réalisée au Mali, on observe également une tendance à une efficacité accrue du vaccin antigrippal trivalent inactivé chez les nourrissons pendant les 4 premiers mois qui suivent la naissance, avec une efficacité réduite au cours du 5<sup>e</sup> mois de surveillance, et une diminution marquée au cours du 6<sup>e</sup> mois, où la protection n'est plus manifeste

La prévention de la grippe ne peut être assurée que si le ou les nourrissons sont exposés à des souches incluses dans le vaccin administré à la mère.

#### Immunogénicité de Vaxigrip Tetra

Des études cliniques menées chez des adultes âgés de 18 à 60 ans, chez des personnes âgées de plus de 60 ans, chez des enfants âgés de 3 à 8 ans et chez des enfants âgés de 6 à 35 mois ont évalué la réponse immunitaire de Vaxigrip Tetra pour la moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps IHA au Jour 21 (pour les adultes) et au Jour 28 (pour les enfants), le taux de séroconversion IHA (multiplié par 4 pour le titre réciproque ou modification d'un état indétectable [ $< 10$ ] à un titre réciproque de  $\geq 40$ ) et la MGRT IHA (titres avant et après la vaccination).

Une étude clinique réalisée chez des adultes âgés de 18 à 60 ans et chez des enfants âgés de 9 à 17 ans a décrit la réponse immunitaire de Vaxigrip Tetra pour la MGT en anticorps IHA au Jour 21. Une autre étude clinique menée chez des enfants âgés de 9 à 17 ans a décrit la réponse immunitaire Vaxigrip Tetra.

Une étude clinique réalisée chez des femmes enceintes a décrit la réponse immunitaire de Vaxigrip Tetra pour les moyennes géométriques des titres de l'inhibition de l'hémagglutination au jour 21, le taux de séroconversion de l'inhibition de l'hémagglutination et le ratio des moyennes géométriques de l'inhibition de l'hémagglutination après une dose administrée au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. Dans cette étude, le transfert transplacentaire a été évalué en utilisant les moyennes géométriques des titres de l'inhibition de l'hémagglutination du sang maternel, du sang du cordon et le ratio sang du cordon/sang maternel, à l'accouchement.

Vaxigrip Tetra a induit une réponse immunitaire importante aux 4 souches du virus grippal contenues dans le vaccin.

#### Adultes et personnes âgées

Au total, 832 adultes âgés de 18 à 60 ans et 831 personnes âgées de plus de 60 ans ont été évalués, en termes de réponse immunitaire, après avoir reçu soit une dose de Vaxigrip Tetra.

Les résultats d'immunogénicité sont présentés dans le tableau ci-dessous:

**Tableau 4: Résultats d'immunogénicité chez des adultes âgés de 18 à 60 ans et chez les personnes âgées de plus de 60 ans**

Souche d'antigène	18 à 60 ans N=832	Plus de 60 ans N=831
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	608 (563 ; 657)	219 (199 ; 241)
<b>A (H3N2)</b>	498 (459 ; 541)	359 (329 ; 391)
<b>B (Victoria)</b>	708 (661 ; 760)	287 (265 ; 311)
<b>B (Yamagata)</b>	1715 (1607 ; 1830)	655 (611 ; 701)
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	64,1 (60,7 ; 67,4)	45,6 (42,1 ; 49,0)
<b>A (H3N2)</b>	66,2 (62,9 ; 69,4)	47,5 (44,1 ; 51,0)
<b>B (Victoria)</b>	70,9 (67,7 ; 74,0)	45,2 (41,8 ; 48,7)
<b>B (Yamagata)</b>	63,7 (60,3 ; 67,0)	42,7 (39,3 ; 46,2)
<b>A (H1N1)</b> <sup>(a)(b)</sup>	9,77 (8,69 ; 11,0)	4,94 (4,46 ; 5,47)
<b>A (H3N2)</b>	10,3 (9,15 ; 11,5)	5,60 (5,02 ; 6,24)
<b>B (Victoria)</b>	11,6 (10,4 ; 12,9)	4,61 (4,18 ; 5,09)
<b>B (Yamagata)</b>	7,35 (6,66 ; 8,12)	4,11 (3,73 ; 4,52)

N = nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles pour le critère considéré

MGT: Moyenne géométrique des titres; IC : intervalle de confiance ;

(a) N=833 pour le groupe des 18-60 ans

(b) N=832 pour le groupe des plus de 60 ans(c)

(c) SC : séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal  $\geq$  40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal  $\geq$  10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal

(d) MGRT : Moyenne géométrique des rapports individuels des titres (titres avant et après la vaccination)

Au total, 230 femmes enceintes ont reçu Vaxigrip Tetra pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse (de 20 à 32 semaines de grossesse).

Les résultats d'immunogénicité obtenus au moyen de l'inhibition de l'hémagglutination, chez les femmes enceintes 21 jours après la vaccination par Vaxigrip Tetra, sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Résultats de l'immunogénicité obtenus au moyen de l'inhibition de l'hémagglutination chez les femmes enceintes, 21 jours après la vaccination avec Vaxigrip Tetra**

Souche d'antigène	VAQ N = 216
	<b>MGT (IC à 95 %)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	525 (466 ; 592)
<b>A (H3N2)*</b>	341 (286 ; 407)
<b>B1 (Victoria)*</b>	568 (496 ; 651)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	993 (870 ; 1134)
	<b>Augmentation <math>\geq</math> 4 fois n (%) <sup>(a)</sup></b>
<b>A (H1N1)*</b>	38,0 (31,5 ; 44,8)
<b>A (H3N2)*</b>	59,3 (52,4 ; 65,9)
<b>B1 (Victoria)*</b>	61,1 (54,3 ; 67,7)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	59,7 (52,9 ; 66,3)
	<b>MGRT (IC à 95 %) <sup>(b)</sup></b>
<b>A (H1N1)*</b>	3,81 (3,11 ; 4,66)
<b>A (H3N2)*</b>	8,63 (6,85 ; 10,9)
<b>B1 (Victoria)*</b>	8,48 (6,81 ; 10,6)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	6,26 (5,12 ; 7,65)

\*A/H1N1 : virus analogue à A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 ; A/H3N2 : virus analogue à A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) ;

B1 : virus analogue à B/Brisbane/60/2008 (lignée B/Victoria) ;

B2 : virus analogue à B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata)

N : nombre de sujets présentant des données disponibles pour le critère d'évaluation considéré

MGT : Moyenne géométrique des titres ; IC : Intervalle de confiance

(a) SC : Séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets ayant un titre pré-vaccinal  $< 10$  (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal  $\geq 40$  (1/dil) et pour les sujets ayant un titre pré-vaccinal  $\geq 10$  (1/dil), proportion de sujets présentant une augmentation  $\geq 4$  fois du titre pré-et post-vaccinal

(b) MGRT : Moyenne géométrique des ratios individuels des titres (titres post-/pré-vaccinaux)

L'évaluation descriptive de l'immunogénicité par méthode de l'inhibition de l'hémagglutination, à l'accouchement, dans l'échantillon sanguin de la mère (BL03M) et dans l'échantillon de sang de cordon (BL03B) et du transfert transplacentaire (BL03B/ BL03M) est présentée dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Évaluation descriptive de l'immunogénicité par la méthode de l'inhibition de l'hémagglutination de Vaxigrip Tetra, à l'accouchement**

Souche d'antigène	VAQ N = 178
	<b>BL03M (sang maternel) MGT (IC à 95 %)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	304 (265 ; 349)
<b>A (H3N2)*</b>	178 (146 ; 218)
<b>B1 (Victoria)*</b>	290 (247 ; 341)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	547 (463 ; 646)
	<b>BL03B (Sang de cordon) MGT (IC à 95 %)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	576 (492 ; 675)
<b>A (H3N2)*</b>	305 (246 ; 379)
<b>B1 (Victoria)*</b>	444 (372 ; 530)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	921 (772 ; 1099)
	<b>Transfert transplacentaire : BL03B/BL03M§ MGT (IC à 95 %)</b>
<b>A (H1N1)*</b>	1,89 (1,72 ; 2,08)
<b>A (H3N2)*</b>	1,71 (1,56 ; 1,87)
<b>B1 (Victoria)*</b>	1,53 (1,37 ; 1,71)
<b>B2 (Yamagata)*</b>	1,69 (1,54 ; 1,85)

N : nombre de sujets présentant des données disponibles pour le critère d'évaluation considéré : femmes ayant reçu le VAQ, administré au moins 2 semaines après l'injection et pour qui des échantillons de sang de cordon et de sang maternel sont disponibles au moment de l'accouchement.

\*A/H1N1 : virus analogue à A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09 ; A/H3N2 : virus analogue à A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) ;

B1 : virus analogue à B/Brisbane/60/2008 (lignée B/Victoria)

B2 : virus analogue à B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata)

§ Si une mère a X bébés, ses valeurs de titres sont comptées X fois

À l'accouchement, le taux d'anticorps plus élevé dans l'échantillon de sang de cordon comparativement à l'échantillon maternel est cohérent avec le transfert d'anticorps transplacentaire de la mère au nouveau-né après la vaccination des femmes avec Vaxigrip Tetra au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse.

Ces données sont conformes à la protection passive démontrée chez les nourrissons de la naissance à environ 6 mois après la vaccination des femmes au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse avec Vaxigrip dans des études menées au Mali, au Népal et en Afrique du Sud (voir la sous-rubrique Efficacité de Vaxigrip Tetra).

#### Population pédiatrique

- Enfants âgés de 9 à 17 ans:

Sur un total de 429 enfants âgés de 9 à 17 ans ayant reçu une dose de Vaxigrip Tetra, la réponse immunitaire contre les 4 souches contenues dans le vaccin était similaire à la réponse immunitaire induite chez les adultes âgés de 18 à 60 ans.

- Enfants âgés de 6 mois à 8 ans:

Un total de 863 enfants âgés de 3 à 8 ans ont reçu une ou deux doses de Vaxigrip Tetra en fonction de leurs antécédents en matière de vaccination contre la grippe.

Les enfants qui ont reçu une ou deux doses de Vaxigrip Tetra ont présenté une réponse immunitaire similaire après la dernière dose de leur calendrier respectif.

En plus de l'efficacité de Vaxigrip Tetra, l'immunogénicité de deux doses de 0,5 mL de Vaxigrip Tetra a été évalué 28 jours après la dernière injection de Vaxigrip Tetra au moyen de la méthode IHA chez 341 enfants âgés de 6 à 35 ans.

Les résultats d'immunogénicité sont présentés dans le tableau ci-dessous:

**Tableau 7: Résultats d'immunogénicité chez des enfants âgés de 6 mois à 8 ans**

Souche d'antigène	6-35 mois N=341	3-8 ans N=863
<b>MGT (IC à 95 %)</b>		
<b>A (H1N1)</b>	641 (547 ; 752)	971 (896 ; 1052)
<b>A (H3N2)</b>	1071 (925 ; 1241)	1568 (1451 ; 1695)
<b>B (Victoria)</b>	623 (550 ; 706)	1050 (956 ; 1154)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	1010 (885 ; 1153)	1173 (1078 ; 1276)
<b>% de SC (IC à 95 %) <sup>(b)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	90,3 (86,7 ; 93,2)	65,7 (62,4 ; 68,9)
<b>A (H3N2)</b>	90,3 (86,7 ; 93,2)	64,8 (61,5 ; 68,0)
<b>B (Victoria)</b>	98,8 (97,0 ; 99,7)	84,8 (82,3 ; 87,2)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	96,8 (94,3 ; 98,4)	88,5 (86,2 ; 90,6)
<b>MGRT (IC à 95 %) <sup>(c)</sup></b>		
<b>A (H1N1)</b>	36,6 (30,8 ; 43,6)	6,86 (6,24 ; 7,53)
<b>A (H3N2)</b>	42,6 (35,1 ; 51,7)	7,49 (6,72 ; 8,35)
<b>B (Victoria)</b>	100 (88,9 ; 114)	17,1 (15,5 ; 18,8)
<b>B (Yamagata) <sup>(a)</sup></b>	93,9 (79,5 ; 111)	25,3 (22,8 ; 28,2)

N = nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles pour le critère considéré

MGT: Moyenne géométrique des titres; IC: Intervalle de confiance;

(a) N = 862 pour le groupe des 3-8 ans

(b) SC : séroconversion ou augmentation significative pour les sujets ayant un titre <10 (1/dil) avant la vaccination, proportion des sujets ayant un titre ≥40 (1/dil) après la vaccination et pour les sujets ayant un titre ≥10 (1/dil) avant la vaccination, proportion des sujets dont le titre a été multiplié par quatre après la vaccination

(c) MGRT : Moyenne géométrique des ratios individuels des titres (titres avant et après la vaccination)

Ces données d'immunogénicité apportent des informations supplémentaires soutenant les données d'efficacité disponibles dans cette population (voir Efficacité de Vaxigrip Tetra).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et des études pharmacologiques de toxicité locale, de toxicité sur la reproduction et le développement et de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Solution tampon:

- Chlorure de sodium
- Chlorure de potassium
- Phosphate disodique dihydraté
- Phosphate monopotassique
- Eau pour préparations injectables

### **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**

1 an.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À 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**

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec aiguille attachée, munie d'un bouchon-piston (élastomère chlorobutylé ou bromobutylé) – boîte de 1, 10 ou 20.

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (élastomère bromobutylé) et d'un capuchon de protection.

- Boîte de 1, 10 ou 20 seringue(s) préremplie(s) sans aiguille.
- 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 manipulation**

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Agiter avant emploi.

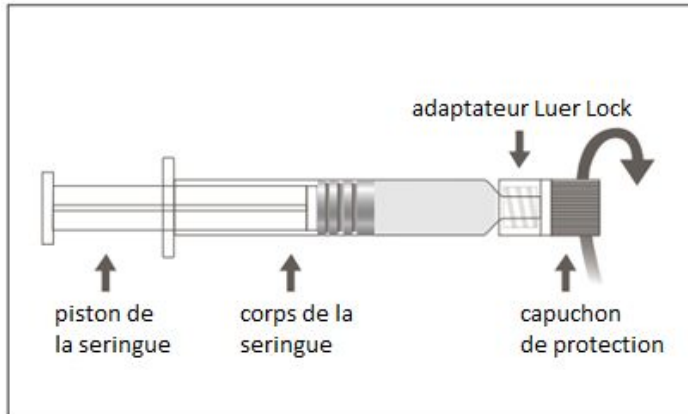
### Préparation et administration :

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.

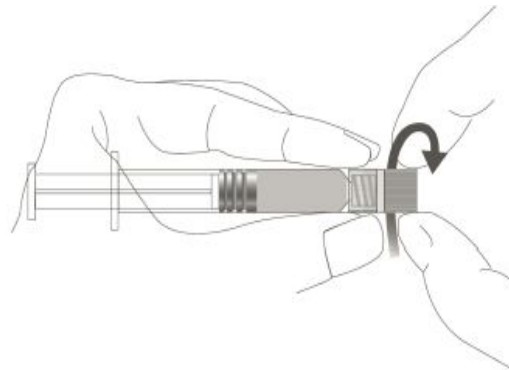
La seringue est destinée à usage unique et ne doit pas être réutilisée.

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

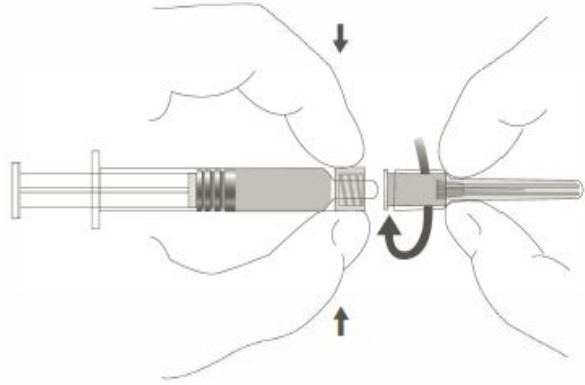
**Figure A : seringue Luer Lock avec un capuchon de protection rigide**



**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.



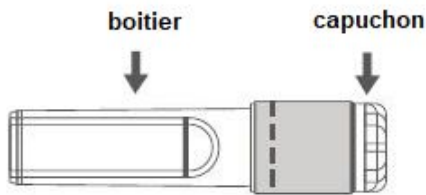
**Étape 2 :** Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser doucement l'aiguille à l'adaptateur Luer Lock jusqu'à sentir qu'une légère résistance



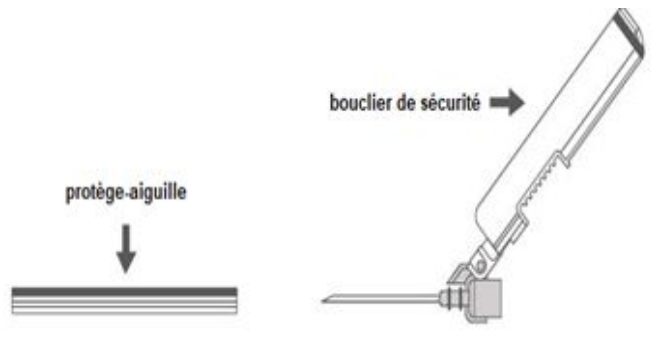
**<Instructions d'utilisation de l'aiguille de sécurité avec la seringue préremplie Luer Lock :**

*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)**



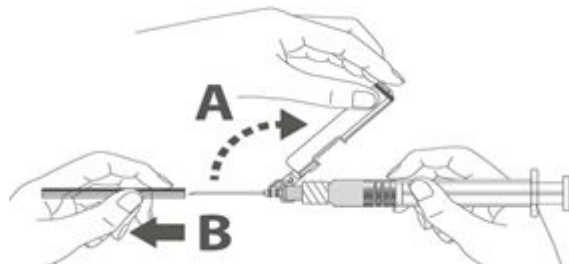
**Figure C : Composants de l'aiguille de sécurité (préparés pour l'utilisation)**


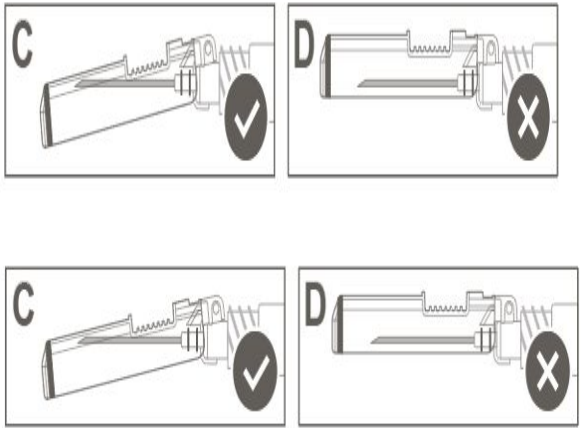


**Étape 3 :** Retirer l'étui de l'aiguille de sécurité en tirant tout droit. L'aiguille est recouverte par le bouclier de sécurité et le protège-aiguille.

**Étape 4 :**

**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.  
**B :** Retirez le capuchon protecteur en tirant tout droit.



<p><b>Étape 5 :</b> Une fois l'injection terminée, verrouiller (activer) <b>avec une seule main</b> le bouclier de sécurité à l'aide de l'une des trois (3) techniques illustrées : activation à l'aide d'une surface, du pouce ou d'un doigt.</p> <p>Remarque : L'activation est vérifiée par un « clic » sonore et/ou tactile.</p>	
<p><b>Étape 6:</b> Inspecter visuellement l'activation du bouclier de sécurité. Le bouclier de sécurité doit être <b>entièrement verrouillé (activé)</b>, comme indiqué sur la figure C.</p> <p>Figure D indique que le bouclier de sécurité n'est <b>PAS complètement verrouillé (non activé)</b></p>	
<p><b>Attention : Ne pas essayer de déverrouiller (désactiver) le dispositif de sécurité en forçant l'aiguille à sortir du bouclier de sécurité.&gt;</b></p>	

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
France

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE501511

LU : 2017040149

- 0837621 : 1 seringue préremplie avec aiguille attachée
- 0837634 : 10 seringues préremplies avec aiguille attachée
- 0837648 : 20 seringues préremplies avec aiguille attachée
- 0837651 : 1 seringue préremplie sans aiguille
- 0837665 : 10 seringues préremplies sans aiguille
- 0837679 : 20 seringues préremplies sans aiguille

- 0964816 : 1 seringue préremplie avec 1 aiguille de sécurité.
- 0964833 : 10 seringues préremplies avec 10 aiguilles de sécurité.

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 23.09.2016

Date de dernier renouvellement: 15.12.2020

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 05/2025.