RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alpharix suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin antigrippal trivalent (virion fragmenté, inactivé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Virus grippaux (fragmentés, inactivés) contenant les 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/Austria/1359417/2021, BVR-26)
15 microgrammes HA**

par dose de 0,5 ml

* propagés sur œufs de poule fécondés provenant d'élevages de poules en bonne santé
** hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (hémisphère nord) et aux recommandations de l'Union Européenne pour la saison **2025-2026**.

Alpharix peut contenir des traces d'ovalbumine, d'hydrocortisone, de sulfate de gentamicine, de formaldéhyde et de désoxycholate de sodium utilisés pendant le procédé de fabrication (voir rubrique 4.3).

Excipient à effet notoire

Ce vaccin ne contient pas plus de 0,415 mg de polysorbate 80 par dose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.
La suspension est incolore et légèrement opalescente.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Alpharix est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois pour prévenir la grippe causée par les deux sous-types de virus grippal A et une lignée de virus grippal B contenus dans le vaccin (voir rubrique 5.1).

L'utilisation d'Alpharix doit être basée sur les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Une dose de 0,5 ml.

Population pédiatrique

Enfants de 6 mois à 17 ans : une dose de 0,5 ml.

Les enfants de 6 mois à moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant doivent recevoir une seconde dose de 0,5 ml après un intervalle d'au moins 4 semaines.

La sécurité et l'efficacité d'Alpharix chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Alpharix doit être administré par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou la région antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

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 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout composant pouvant être présent à l'état de traces tel que l'ovalbumine, l'hydrocortisone, le sulfate de gentamicine, le formaldéhyde et le désoxycholate de sodium.

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.

Avant la vaccination

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (en particulier des vaccinations antérieures et de l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de surveiller la personne vaccinée et de toujours disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, ou même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Comme avec d'autres vaccins, la vaccination avec Alpharix doit être reportée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Alpharix est destiné à protéger contre les souches de virus à partir desquelles le vaccin est préparé et contre les souches étroitement apparentées. Alpharix peut ne pas être efficace contre toutes les souches possibles de virus de la grippe.

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

Précautions d'emploi

Alpharix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Alpharix doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir après administration intramusculaire chez ces sujets.

Médicaments immunosuppresseurs systémiques et déficit immunitaire

Chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou chez les personnes présentant un déficit immunitaire, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue.

Interférence avec les tests sérologiques

Après une vaccination antigrippale, des réponses faussement positives aux tests sérologiques ELISA pour le VIH-1, l'hépatite C et surtout le HTLV-1 peuvent être observées. Ces réponses transitoires faussement positives peuvent être dues à la présence induite par le vaccin d'IgM à réactivité croisée. Pour cette raison, un diagnostic formel d'infection par le VIH-1, par le virus de l'hépatite C ou par le HTLV-1 ne peut être posé qu'après un résultat positif à un test de confirmation spécifique à ces virus (p. ex., Western Blot ou immunoblot ou PCR).

Excipients

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

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans potassium".

Ce vaccin ne contient pas plus de 0,415 mg de polysorbate 80 par dose. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La co-administration de vaccins a été évaluée dans des études conduites avec Alpharix-Tetra (vaccin antigrippal quadrivalent).

Si Alpharix doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Des données montrant qu'Alpharix peut être administré en même temps que d'autres vaccins sont disponibles pour les vaccins suivants : vaccin polysaccharidique pneumococcique (chez les sujets âgés

de 50 ans et plus), vaccin contre le zona avec adjuvant (Shingrix) ou vaccins à acide ribonucléique messager (ARNm) contre la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) (voir rubrique 5.1).

La fréquence des douleurs au site d'injection rapportée chez les sujets recevant concomitamment Alpharix-Tetra et un vaccin polysaccharidique pneumococcique 23-valent (PPV23) est similaire à la fréquence observée avec le PPV23 seul, et plus élevée comparée à Alpharix-Tetra seul.

L'incidence de fatigue, de céphalées, de myalgies, d'arthralgies, de symptômes gastro-intestinaux (incluant nausées, vomissements, diarrhées et/ou douleurs abdominales) et de frissons rapportée chez les sujets vaccinés concomitamment avec Alpharix-Tetra et Shingrix est plus élevée que celle observée avec Alpharix-Tetra seul.

L'incidence des effets indésirables sollicités rapportée chez les sujets recevant concomitamment Alpharix-Tetra et un vaccin à ARNm contre la Covid-19 est similaire à celle observée avec le vaccin à ARNm contre la Covid-19 seul, et plus élevée comparée à Alpharix-Tetra seul.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les vaccins inactivés contre la grippe, tels que Alpharix, peuvent être administrés à n'importe quel stade de la grossesse. Il existe plus de données de sécurité sur l'utilisation du vaccin pendant le deuxième ou le troisième trimestre, que pendant le premier trimestre.

La sécurité d'Alpharix administré à des femmes enceintes n'a pas été évaluée dans des essais cliniques. Les données de post-commercialisation disponibles pour Alpharix n'indiquent pas de risque accru d'évolution défavorable de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal avec Alpharix n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction et le développement (voir rubrique 5.3).

Les données de sécurité issues de l'utilisation mondiale et d'une revue systématique de la littérature pour les vaccins antigrippaux saisonniers inactivés administrés pendant la grossesse n'indiquent pas de risque accru d'évolution défavorable pour le fœtus et la mère attribuable au vaccin.

Allaitement

On ne sait pas si Alpharix est excrété dans le lait maternel.

Aucun effet délétère sur les nouveaux-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Alpharix peut être administré pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité chez les femelles.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets d'Alpharix sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains des effets mentionnés à la rubrique Effets indésirables (p. ex., fatigue ou vertiges) peuvent temporairement avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité d'Alpharix actuellement autorisé a été déduit du vaccin Alpharix autorisé auparavant.

Résumé du profil de sécurité

Pour les adultes, la plupart des réactions sollicitées sont généralement survenues endéans les deux jours suivant la vaccination, ont duré 3 jours et leur intensité a été la plupart du temps rapportée comme étant légère à modérée.

Pour les enfants de 6 mois à 17 ans, la plupart des réactions sollicitées sont généralement survenues le jour de la vaccination, ont duré 2 jours et leur intensité a été la plupart du temps rapportée comme étant légère à modérée.

Dans tous les groupes d'âge, l'effet indésirable local le plus souvent rapporté après la vaccination était : douleur au site d'injection (21,5 % à 52,7 %).

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, les effets indésirables généraux les plus souvent rapportés après la vaccination étaient : fatigue (12,2 % à 31,4 %), céphalée (9,0 % à 21,9 %) et myalgie (12,2 % à 14,3 %).

Chez les sujets âgés de 6 ans à moins de 18 ans, les effets indésirables généraux les plus souvent rapportés après la vaccination étaient : fatigue (10,5 % à 16,7 %), myalgie (10,7 % à 24,6 %) et céphalée (9,3 % à 14,4 %).

Chez les sujets âgés de 3 ans à moins de 6 ans, les effets indésirables généraux les plus souvent rapportés après la vaccination étaient : somnolence (7,3 % à 14,8 %), perte d'appétit (5,5 % à 8,7 %) et irritabilité/agitation (8,1 % à 15,4 %).

Chez les sujets âgés de 6 mois à moins de 36 mois, les effets indésirables généraux les plus souvent rapportés après la vaccination étaient : irritabilité/agitation (19 % à 30,1 %), somnolence (13,5 % à 19,8 %) et perte d'appétit (7,5 % à 18 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont énumérés selon les catégories de fréquences suivantes :

Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)

Données d'essais cliniques

Dans des essais cliniques contrôlés, Alpharix a été administré à plus de 24 500 sujets âgés de 18 ans et plus et à plus de 8 600 sujets âgés de 6 mois à moins de 18 ans.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés par dose de vaccin :

Classe de systèmes d'organes	**Effets indésirables**	**Fréquence**			
		6 à < 36 mois	**3 à < 6 ans**	**6 à < 18 ans**	**≥ 18 ans**
Troubles du	Perte d'appétit	Très	Très	N/A	N/R

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence			
		6 à < 36 mois	3 à < 6 ans	6 à < 18 ans	≥ 18 ans
métabolisme et de la nutrition		fréquent	fréquent		
Affections psychiatriques	Irritabilité	Très fréquent	Très fréquent	N/A	N/R
Affections du système nerveux	Céphalée	N/A	N/A	Très fréquent	Très fréquent
	Somnolence	Très fréquent	Très fréquent	N/A	N/R
	Vertiges	N/R	N/R	N/R	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux (notamment nausées, vomissements, diarrhées et/ou douleurs abdominales)	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Transpiration	N/R	N/R	N/R	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgies	N/A	N/A	Très fréquent	Très fréquent
	Arthralgies	N/A	N/A	Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	N/A	N/A	Très fréquent	Très fréquent
	Frissons	N/A	N/A	Fréquent	Fréquent
	Fièvre	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Rougeur au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
	Gonflement au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
	Induration au site d'injection	N/R	N/R	N/R	Fréquent

N/A = non sollicité pour ce groupe d'âge
N/R = non rapporté

Données de post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie transitoire
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques)
Affections du système nerveux	Rare	Névrite, encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire, prurit, érythème, éruption cutanée, angioedème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Syndrome pseudo-grippal, malaise

* Des cas de syndrome de Guillain-Barré ont été spontanément rapportés après la vaccination par Alpharix. Cependant, un lien de cause à effet entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré n'a pas été établi.

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 le système national de déclaration :

Belgique	**Luxembourg**
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	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

4.9 Surdosage

Les données disponibles sont insuffisantes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Alpharix produit une immunisation active contre trois souches du virus de la grippe contenues dans le vaccin.

Alpharix induit des anticorps humoraux contre les hémagglutinines. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe.

Une corrélation n'a pas été établie entre un seuil spécifique en titre d'anticorps inhibant l'hémagglutination (IH) après la vaccination par les vaccins grippaux inactivés et une protection contre la grippe. Cependant, les titres en anticorps IH ont été utilisés comme mesure de l'activité vaccinale. Dans certains essais cliniques d'infection contrôlée chez l'humain, des titres en anticorps IH à ≥ 1:40 ont été associés à une protection contre la grippe chez jusqu'à 50 % des sujets.

La revaccination annuelle est recommandée parce que l'immunité diminue au cours de l'année suivant la vaccination et que les souches circulantes du virus de la grippe peuvent changer d'une année à l'autre.

Effets pharmacodynamiques

Les données immunologiques et les estimations de l'efficacité d'Alpharix ont été évaluées dans des études conduites avec Alpharix ou Alpharix-Tetra.

Efficacité du vaccin

Efficacité chez les enfants âgés de 6 mois à 35 mois

L'efficacité d'Alpharix-Tetra a été évaluée dans l'étude clinique D-QIV-004, une étude randomisée, avec observateur soumis à l'aveugle, contrôlée par vaccin non grippal, réalisée pendant la saison des

grippes de 2011 à 2014. Des sujets sains âgés de 6 mois à 35 mois ont été randomisés (1:1) pour recevoir Alpharix-Tetra (N = 6 006) ou un vaccin témoin non grippal (N = 6 012). Ces enfants ont reçu 1 dose (en cas d'antécédent de vaccination contre la grippe) ou 2 doses à environ 28 jours d'intervalle.

L'efficacité d'Alpharix-Tetra a été évaluée pour la prévention de la grippe A et/ou B (modérée à sévère et de tout grade de sévérité) due à une souche de grippe saisonnière confirmée par amplification en chaîne par polymérase avec transcriptase inverse (RT-PCR). Dès la semaine 2 après la vaccination et jusqu'à la fin de la saison des grippes (environ 6 mois plus tard), des échantillons nasaux ont été collectés après un évènement pseudo-grippal et testés pour la grippe A et/ou B par RT-PCR. Tous les échantillons positifs par RT-PCR ont été re-testés sur culture cellulaire pour évaluer leur viabilité et pour déterminer si les souches virales correspondaient à celles du vaccin.

Alpharix-Tetra répondait aux critères prédéfinis des objectifs principaux et secondaires d'efficacité vaccinale présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Alpharix-Tetra : Taux d'attaque et efficacité vaccinale chez des enfants âgés de 6 à 35 mois (cohorte ATP [*according to protocol*, conforme au protocole] pour l'efficacité – délai jusqu'à l'événement)

	Alpharix-Tetra		**Comparateur actif[1]**		**Efficacité vaccinale**	
	N[2] = 5 707		**N[2] = 5 697**			
	n[3]	**Taux d'attaque (n/N) (%)**	**n[3]**	**Taux d'attaque (n/N) (%)**	**%**	**IC**
Grippe, tous grades de sévérité[6]						
Confirmée par RT-PCR	344	6,03	662	11,62	49,8	41,8 ; 56,8[4]
Confirmée par culture	303	5,31	602	10,57	51,2	44,1 ; 57,6[5]
Confirmée par culture – souches correspondant au vaccin	88	1,54	216	3,79	60,1	49,1 ; 69,0[5]
Grippe modérée à sévère[7]						
Confirmée par RT-PCR	90	1,58	242	4,25	63,2	51,8 ; 72,3[4]
Confirmée par culture	79	1,38	216	3,79	63,8	53,4 ; 72,2[5]
Confirmée par culture – souches correspondant au vaccin	20	0,35	88	1,54	77,6	64,3 ; 86,6[5]
Maladies des voies respiratoires inférieures confirmées par RT-PCR	28	0,49	61	1,07	54,0	28,9 ; 71,0[5]
Otite moyenne aigüe confirmée par RT-PCR	12	0,21	28	0,49	56,6	16,7 ; 78,8[5]

IC : intervalle de confiance
[1]Les enfants ont reçu un vaccin non grippal témoin adapté à leur âge
[2]Nombre de sujets inclus dans la cohorte ATP pour l'efficacité - temps avant évènement. Cette cohorte a inclus des sujets qui répondaient à tous les critères d'éligibilité, qui étaient suivis pour l'efficacité et qui respectaient le protocole de l'étude jusqu'à l'épisode.
[3]Nombre de sujets qui ont rapporté au moins un cas pendant la période de déclaration
[4]Intervalle de confiance bilatéral à 97,5 %
[5]Intervalle de confiance bilatéral à 95 %
[6]La grippe tous grades de sévérité confondus a été définie comme un épisode de type grippe (EPG, c.-à-d., fièvre ≥ 38 °C associée à l'un de ces symptômes : toux, nez qui coule, congestion nasale ou difficultés à respirer) ou une conséquence d'une infection par le virus de la grippe [otite moyenne aiguë (OMA) ou maladie des voies respiratoires inférieures].
[7]La grippe modérée à sévère représentait un sous-ensemble de tout type de maladie grippale, associée à l'un des symptômes suivants : fièvre > 39°C, OMA diagnostiquée par le médecin, maladie des voies respiratoires inférieures diagnostiquée par le médecin, complications extra-pulmonaires graves diagnostiquées par le médecin, hospitalisation en soins intensifs ou nécessité d'un apport en oxygène pendant plus de 8 heures.

Des analyses exploratoires ont été conduites sur la cohorte totale vaccinée comprenant 12 018 sujets (N = 6 006 pour Alpharix-Tetra, N = 6 012 pour le vaccin témoin). Alpharix-Tetra était efficace dans la prévention de la grippe modérée à sévère provoquée par chacune des 4 souches (Tableau 2), même en cas de discordance antigénique significative pour 2 des souches vaccinales (A/H3N2 et B/Victoria).

Tableau 2 : Alpharix-Tetra : Taux d'attaque et efficacité vaccinale pour la grippe modérée à sévère de sous-types A et de lignées B, confirmée par RT-PCR, chez les enfants âgés de 6 mois à 35 mois (cohorte totale vaccinée)

	Alpharix-Tetra		**Comparateur actif[1]**		**Efficacité vaccinale**	
	N[2] = 6 006		**N[2] = 6 012**			
Souche	**n[3]**	**Taux d'attaque (n/N) (%)**	**n[3]**	**Taux d'attaque (n/N) (%)**	**%**	**IC à 95 %**
A						
H1N1[4]	13	0,22	46	0,77	72,1	49,9 ; 85,5
H3N2[5]	53	0,88	112	1,86	52,7	34,8 ; 66,1
B						
Victoria[6]	3	0,05	15	0,25	80,1	39,7 ; 95,4
Yamagata[7]	22	0,37	73	1,21	70,1	52,7 ; 81,9

IC : intervalle de confiance
[1] Les nourrissons ont reçu un vaccin non grippal témoin adapté à leur âge
[2] Nombre de sujets inclus dans la cohorte totale vaccinée
[3] Nombre de sujets qui ont rapporté au moins un cas pendant la période de déclaration
[4 à 7] La proportion de souches antigéniques concordantes était de 84,8 %, 2,6 %, 14,3 % et 66,6 %, pour les souches A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria et B/Yamagata, respectivement.

En outre, pour les cas confirmés par RT-PCR, tous grades de sévérité confondus, Alpharix-Tetra a réduit de 47 % le risque de consultations chez le médecin généraliste (risque relatif (RR) : 0,53 [IC à 95 % : 0,46 ; 0,61], c.-à-d., 310 consultations contre 583) et de 79 % au service des urgences (RR : 0,21 [IC à 95 % : 0,09 ; 0,47], c.-à-d., 7 consultations contre 33). L'utilisation d'antibiotiques a été réduite de 50 % (RR : 0,50 [IC à 95 % : 0,42 ; 0,60], c.-à-d., 172 sujets contre 341).

Efficacité chez l'adulte de 18 ans et plus

L'efficacité d'Alpharix a été évaluée dans l'étude clinique Fluarix-US-006, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. L'étude évaluait l'efficacité du vaccin chez 7 652 sujets (N = 5 103 pour Alpharix et N = 2 549 pour le placebo) dans la prévention de la grippe A et/ou B confirmée par culture, pour les souches antigéniquement apparentées à celles du vaccin.

Les sujets étaient surveillés pour tout syndrome pseudo-grippal, qui devait être confirmé par culture (Tableau 3). Un syndrome pseudo-grippal était défini comme au moins un symptôme général (fièvre ≥ 37,8 °C et/ou myalgies) et au moins un symptôme respiratoire (toux et/ou mal de gorge).

Tableau 3 : Taux d'attaque et efficacité vaccinale contre la grippe A ou B confirmée chez des adultes de 18 à 64 ans (cohorte totale vaccinée)

	Alpharix		**Placebo**		**Efficacité vaccinale**	
	N[1] = 5 103		**N[1] = 2 549**			
	n[2]	**Taux d'attaque (n/N) (%)**	**n[2]**	**Taux d'attaque (n/N) (%)**	**%**	**IC à 95 %**
Grippe confirmée par culture, de souche antigéniquement apparentée[3]	49	1,0	74	2,9	66,9	51,9 ; 77,4
Toute grippe confirmée par culture (apparentée, non apparentée et non typée)[4]	63	1,2	82	3,2	61,6	46,0 ; 72,8

IC : intervalle de confiance
[1]Nombre total de sujets
[2]Nombre de cas
[3]Aucun cas de grippe A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) ou B/Malaysia/2506/2004, confirmé par culture et correspondant aux souches du vaccin, n'a été rapporté avec Alpharix ou le placebo
[4]Sur les 22 cas supplémentaires, 18 étaient non apparentés et 4 étaient non typés ; 15 des 22 cas étaient de type A (H3N2) (11 cas avec Alpharix et 4 avec le placebo).

Données d'immunogénicité

L'immunogénicité d'Alpharix-Tetra a été évaluée en termes de moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps IH et de taux de séroconversion IH (multiplication par 4 du titre réciproque ou titre réciproque ≥ 40 pour les sujets dont le titre était indétectable [< 10]) au jour 28 (pour les enfants) ou au jour 21 (pour les adultes) après la dernière dose.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 6 mois à 35 mois

Dans l'étude D-QIV-004, l'évaluation a été réalisée dans une sous-cohorte de 1 332 enfants (753 dans le groupe Alpharix-Tetra et 579 dans le groupe témoin). Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : MGT et taux de séroconversion après vaccination chez les enfants (âgés de 6 à 35 mois) (cohorte conforme au protocole)

	Alpharix-Tetra		**Témoin[3]**	
	N[1] = 750-753	**N[2] = 742-746**	**N[1] = 578-579**	**N[2] = 566-568**
	MGT[4] (IC à 95 %)	**Taux de séroconversion[4] (IC à 95 %)**	**MGT[4] (IC à 95 %)**	**Taux de séroconversion[4] (IC à 95 %)**
A/H1N1	165,3 (148,6 ; 183,8)	80,2 % (77,2 ; 83,0)	12,6 (11,1 ; 14,3)	3,5 % (2,2 ; 5,4)
A/H3N2	132,1 (119,1 ; 146,5)	68,8 % (65,3 ; 72,1)	14,7 (12,9 ; 16,7)	4,2 % (2,7 ; 6,2)
B (Victoria)	92,6 (82,3 ; 104,1)	69,3 % (65,8 ; 72,6)	9,2 (8,4 ; 10,1)	0,9 % (0,3 ; 2,0)
B (Yamagata)	121,4 (110,1 ; 133,8)	81,2 % (78,2 ; 84,0)	7,6 (7,0 ; 8,3)	2,3 % (1,2 ; 3,9)

IC : intervalle de confiance
[1] Nombre de sujets dont les résultats post-vaccination sont disponibles (pour les MGT)
[2] Nombre de sujets dont les résultats pré- et post-vaccination sont disponibles (pour les taux de séroconversion)
[3] vaccin témoin non grippal
[4] résultats de la sous-cohorte d'immunogénicité

L'effet d'un calendrier de primovaccination par 2 doses de l'étude D-QIV-004 a été évalué en mesurant la réponse immunitaire après une revaccination un an plus tard avec 1 dose d'Alpharix-Tetra dans l'étude D-QIV-009. Cette étude a démontré que 7 jours après la vaccination, une mémoire immunitaire avait été induite chez ces enfants de 6 mois à 35 mois pour les quatre souches vaccinales.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans

Dans une étude de phase III, en double aveugle (D-QIV-003), des enfants ont été randomisés pour recevoir 1 ou 2 doses (selon leurs antécédents de vaccination contre la grippe) d'Alpharix (N = 818) ou d'Alpharix-Tetra (N = 791). Les réponses immunitaires induites par Alpharix et par Alpharix-Tetra sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : MGT et taux de séroconversion après vaccination chez les enfants (âgés de 3 à < 18 ans) (cohorte conforme au protocole)

	Alpharix[3]		Alpharix-Tetra	
	N[1] = 818	N[2] = 818	N[1] = 791	N[2] = 790
	MGT (IC à 95 %)	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	Taux de séroconversion (IC à 95 %)
A/H1N1	433,2 (401,0 ; 468,0)	89,9 % (87,6 ; 91,8)	386,2 (357,3 ; 417,4)	91,4 % (89,2 ; 93,3)
A/H3N2	227,3 (213,3 ; 242,3)	70,7 % (67,4 ; 73,8)	228,8 (215,0 ; 243,4)	72,3 % (69,0 ; 75,4)
B (Victoria)	245,6 (229,2 ; 263,2)	68,5 % (65,2 ; 71,6)	244,2 (227,5 ; 262,1)	70,0 % (66,7 ; 73,2)
B (Yamagata)	224,7 (207,9 ; 242,9)	37,0 % (33,7 ; 40,5)	569,6 (533,6 ; 608,1)	72,5 % (69,3 ; 75,6)

IC : intervalle de confiance
[1] Nombre de sujets dont les résultats post-vaccination sont disponibles (pour les MGT)
[2] Nombre de sujets dont les résultats pré- et post-vaccination sont disponibles (pour les taux de séroconversion)
[3] La souche B (Yamagata) n'a pas été incluse dans Alpharix

Immunogénicité chez les adultes de 18 ans et plus

Dans une étude de phase III, randomisée, partiellement en aveugle (D-QIV-008), environ 600 sujets ont reçu 1 dose d'Alpharix et environ 1 800 sujets ont reçu 1 dose d'Alpharix-Tetra. Les réponses immunitaires induites par Alpharix et par Alpharix-Tetra sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : MGT et taux de séroconversion après vaccination chez les adultes de 18 ans ou plus (cohorte conforme au protocole)

	Alpharix[3]		Alpharix-Tetra	
	N[1] = 608	N[2] = 605	N[1] = 1 809	N[2] = 1 801
	MGT (IC à 95 %)	Taux de séroconversion (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	Taux de séroconversion (IC à 95 %)
A/H1N1	218,4 (194,2 ; 245,6)	77,2 % (73,6 ; 80,5)	201,1 (188,1 ; 215,1)	77,5 % (75,5 ; 79,4)
A/H3N2	298,2 (268,4 ; 331,3)	65,8 % (61,9 ; 69,6)	314,7 (296,8 ; 333,6)	71,5 % (69,3 ; 73,5)
B (Victoria)	393,8 (362,7 ; 427,6)	55,4 % (51,3 ; 59,4)	404,6 (386,6 ; 423,4)	58,1 % (55,8 ; 60,4)
B (Yamagata)	386,6 (351,5 ; 425,3)	45,6 % (41,6 ; 49,7)	601,8 (573,3 ; 631,6)	61,7 % (59,5 ; 64,0)

IC : intervalle de confiance
[1] Nombre de sujets dont les résultats post-vaccination sont disponibles (pour les MGT)
[2] Nombre de sujets dont les résultats pré- et post-vaccination sont disponibles (pour les taux de séroconversion)
[3] La souche B (Yamagata) n'a pas été incluse dans Alpharix

Administration concomitante

Administration concomitante avec des vaccins pneumococciques

Dans l'étude clinique D-QIV-010 incluant 356 adultes âgés de 50 ans et plus, à risque de complications de la grippe et de maladies pneumococciques, les sujets ont reçu Alpharix-Tetra et un vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (PPV23), soit en même temps, soit séparément. Pour les quatre souches vaccinales contenues dans Alpharix-Tetra et les six sérotypes

pneumococciques (1, 3, 4, 7F, 14 et 19A) contenues dans le PPV23 évalué dans l'analyse principale pré-spécifiée, la réponse immunitaire était non inférieure entre les deux groupes de traitement.

La non-infériorité immunologique a été démontrée sur la base des données publiées pour les 3 souches d'Alpharix et pour tous les sérotypes du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) chez les adultes âgés de 50 à 59 ans, ainsi que pour 2 des 3 souches d'Alpharix et pour 12 des 13 sérotypes du PCV13 chez les adultes âgés de plus de 65 ans. La réponse immunitaire à certains sérotypes pneumococciques observée lors de l'administration concomitante du vaccin PCV13 et d'Alpharix était plus faible que lors d'une administration non concomitante, mais la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Administration concomitante avec un vaccin contre le zona avec adjuvant (Shingrix)

Lors de l'étude clinique Zoster-004, 828 adultes de 50 ans et plus ont été randomisés pour recevoir 2 doses de Shingrix à 2 mois d'intervalle, la première dose ayant été administrée soit en même temps qu'une dose d'Alpharix-Tetra (N = 413), soit séparément (N = 415). La non-infériorité immunologique entre l'administration concomitante et non concomitante a été démontrée pour les quatre souches présentes dans Alpharix-Tetra en termes de MGT d'anticorps IH.

Administration concomitante avec un vaccin à ARN messager contre la Covid-19

Dans l'étude clinique Zoster-091, 988 adultes de 18 ans et plus ont reçu Alpharix-Tetra et l'injection de rappel du vaccin monovalent à ARN messager-1273 contre la Covid-19 (50 microgrammes) (souche originale SRAS-CoV-2), soit en administration concomitante (N = 498), soit en administration séparée à deux semaines d'intervalle (N = 490). La non-infériorité immunologique entre l'administration concomitante et séparée a été démontrée pour les quatre souches présentes dans Alpharix-Tetra en termes de MGT d'anticorps IH, et pour l'injection de rappel du vaccin à ARNm-1273 contre la Covid-19 en termes de MGC d'anticorps anti-protéine S.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de sécurité générales n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

L'étude des fonctions de reproduction et de développement menée avec Alpharix n'a pas révélé d'effets liés au vaccin sur la fertilité et la gestation des femelles ou sur le développement embryo-fœtal ou de la descendance.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Hydrogénophosphate disodique dodécahydraté
Dihydrogénophosphate de potassium
Chlorure de potassium
Chlorure de magnésium hexahydraté
Hydrogénosuccinate d'α-tocophéryle
Polysorbate 80
Octoxinol 10

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

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Les données de stabilité indiquent qu'Alpharix reste stable pendant 72 heures à une température ne dépassant pas 25°C. Si à l'issue de cette période le vaccin n'a pas été utilisé, il doit être jeté. Ces données sont destinées à orienter les professionnels de santé uniquement en cas d'écart temporaire de température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et d'un embout protecteur en caoutchouc.

L'embout protecteur et le bouchon-piston en caoutchouc de la seringue préremplie sont fabriqués avec du caoutchouc synthétique.

Boîtes de 1 et 10, avec ou sans aiguilles.

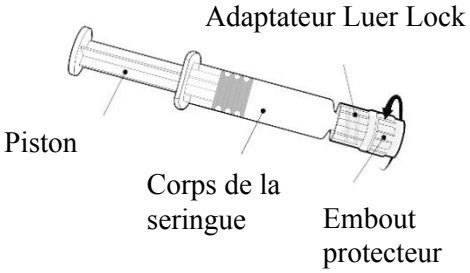
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les vaccins doivent être inspectés visuellement afin de mettre en évidence l'éventuelle présence de particules étrangères et/ou une modification des aspects physiques avant administration. Avant utilisation, le vaccin doit être agité pour obtenir un liquide incolore et légèrement opalescent. Éliminer si le contenu présente un autre aspect.

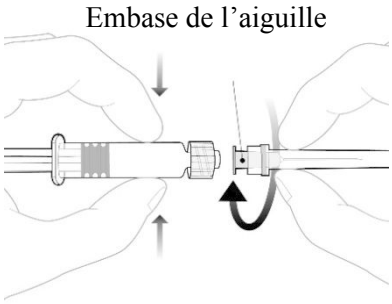
La totalité du contenu de la seringue doit être injectée.

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.

Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage.

Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

Elimination
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

GlaxoSmithKline Biologicals SA
rue de l'Institut, 89
1330 RIXENSART
Belgique

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

Belgique : BE663934
Luxembourg: 2025040090
0977554 (1*1 ser. préremplie 0,5 ml)
0977568 (1*10 ser. préremplies 0,5 ml)
0977571 (1*1 ser. préremplie + 1*1 aiguille)
0977585 (1*10 ser. préremplies + 1*10 aiguilles)

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

Date de première autorisation : 25/02/2025
Date de dernier renouvellement : /

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2025.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) : http://www.fagg-afmps.be/fr/