

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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

α -RIX-Tetra, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin antigrippal (virion fragmenté, inactivé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Virus grippaux (fragmentés, inactivés) contenant les souches suivantes* :

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)	15 microgrammes HA**
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - souche analogue (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)	15 microgrammes HA**
B/Colorado/06/2017 – souche analogue (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)	15 microgrammes HA**
B/Phuket/3073/2013 – souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage)	15 microgrammes HA**

par dose de 0,5 ml

* propagés sur œufs de poule fécondés provenant d'un élevage de poulets en bonne santé

** hémagglutinine

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (applicables dans l'Hémisphère Nord) et aux recommandations de l'Union Européenne pour la saison **2018-2019**.

Excipients à effet notoire

Ce vaccin contient environ 3,75 mg de chlorure de sodium et environ 1,3 mg de phosphate disodique dodécahydraté par dose (voir rubrique 4.4).

Ce vaccin contient environ 0,2 mg de dihydrogénophosphate de potassium et environ 0,1 mg de chlorure de potassium par dose (voir rubrique 4.4).

α -RIX-Tetra peut contenir des traces d'œuf (comme de l'ovalbumine, des protéines de poulet), du formaldéhyde, du sulfate de gentamicine ou du désoxycholate de sodium utilisés pendant le procédé de fabrication (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable contenue dans une seringue préremplie.
La suspension est incolore à légèrement opalescente.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

α -RIX-Tetra 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 les deux types de virus grippal B contenus dans le vaccin (voir rubrique 5.1).

L'utilisation d' α -RIX-Tetra doit être basée sur les recommandations officielles.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : 0,5 ml

Population pédiatrique

Enfants de 6 mois et plus : 0,5 ml.

Pour les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant contre l'influenza, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

Enfants de moins de 6 mois : la sécurité et l'efficacité d' α -RIX-Tetra chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Administrer par injection intramusculaire.

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 dans le vaccin à l'état de traces tel que œufs (ovalbumine, protéines de poulet), formaldéhyde, sulfate de gentamicine ou désoxycholate de sodium.

L'injection doit être reportée chez les patients souffrant d'une maladie fébrile ou d'une infection aiguë.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Les patients atteints d'un déficit immunitaire endogène ou iatrogène peuvent avoir une production d'anticorps insuffisante.

α -RIX-Tetra n'est pas efficace contre toutes les souches possibles de virus de la grippe. α -RIX-Tetra est destiné à protéger contre les souches de virus à partir desquelles le vaccin est préparé et contre les souches étroitement apparentées.

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

α -RIX-Tetra ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, α -RIX-Tetra 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.

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.

Interférence avec les tests sérologiques
Voir rubrique 4.5.

Ce vaccin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il est donc essentiellement "sans sodium".

Ce vaccin contient du potassium, moins de 1 mmol (39 mg) par dose, il est donc essentiellement "sans potassium".

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

α -RIX-Tetra peut être administré en même temps que des vaccins polysaccharidiques pneumococciques chez les sujets âgés de 50 ans et plus (voir rubrique 5.1).

Si α -RIX-Tetra doit être administré en même temps que d'autres vaccins injectables, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

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

Après vaccination antigrippale, il a été observé des réponses faussement positives aux épreuves sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre le VIH1, l'hépatite C et surtout le HTLV1. Infirmées par la technique du Western Blot, ces réponses transitoires faussement positives par le test ELISA pourraient être dues à la réponse IgM induite par le vaccin.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les vaccins inactivés contre la grippe peuvent être administrés à tous les stades de la grossesse. Un nombre important de données de sécurité sont disponibles pour le deuxième et le troisième trimestre,

en comparaison avec le premier trimestre ; cependant, les données sur l'administration dans le monde de la vaccination inactivée contre la grippe n'ont démontré aucun effet délétère pour la mère ou le fœtus imputable au vaccin.

Allaitement

α -RIX-Tetra peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité.

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

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

4.8 Effets indésirables

Essais cliniques

Résumé du profil de sécurité :

Dans tous les groupes d'âge, la réaction indésirable locale la plus fréquemment rapportée après la vaccination était une douleur au site d'injection (15,6% à 40,9%).

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (11,1%), céphalées (9,2%) et myalgies (11,8%).

Chez les sujets âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (12,6%), myalgie (10,9%) et céphalées (8,0%).

Chez les sujets âgés de 3 à 5 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : somnolence (9,8%) et irritabilité (11,3%).

Chez les sujets âgés de 6 mois à 3 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : irritabilité/agitation (14,9%) et perte d'appétit (12,9%).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés pour α -RIX-Tetra dans les différents groupes d'âge sont énumérés par dose selon les catégories de fréquences suivantes :

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)

Adultes

Une étude clinique menée sur α -RIX-Tetra chez les adultes a évalué l'incidence des effets indésirables chez les sujets ≥ 18 ans ayant reçu soit une dose d' α -RIX-Tetra (N = 3 036) ou d' α -RIX (N = 1 010).

Les effets indésirables suivants par dose ont été rapportés :

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Etourdissement ¹
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux (incluant nausées, vomissements, diarrhées et/ou douleurs abdominales)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Transpiration ²
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgies
	Fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection, fatigue
	Fréquent	Rougeur au site d'injection, gonflement au site d'injection, frissons, fièvre, durcissement au site d'injection ²
	Peu fréquent	Hématome au site d'injection ¹ , prurit au site d'injection ¹

¹rapporté comme un symptôme non sollicité

²rapporté dans des études précédentes sur α -RIX

Enfants âgés de 6 mois à <18 ans

Deux études cliniques ont évalué la réactogénicité et la sécurité d' α -RIX-Tetra chez les enfants qui avaient reçu au moins une dose d' α -RIX-Tetra ou un vaccin témoin.

Une étude a inclus des enfants âgés de 3 à <18 ans ayant reçu α -RIX-Tetra (N = 915) ou α -RIX (N = 912). La seconde étude a inclus des enfants âgés de 6 à <36 mois qui ont reçu α -RIX-Tetra (N = 6 006) ou un vaccin témoin non grippal (N = 6 012) (voir *Pharmacodynamique*).

Les effets indésirables suivants par dose ont été rapportés :

Classe de système d'organe	Effets indésirables	Fréquence		
		6 à <36 (mois)	3 à <6 (ans)	6 à <18 (ans)
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Très fréquent	Fréquent	N/A
Affections psychiatriques	Irritabilité/agitation	Très fréquent	Très fréquent	N/A
Affections du système nerveux	Somnolence	Très fréquent	Fréquent	N/A
	Céphalées	N/A	N/A	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux (incluant nausées, vomissements, diarrhées et/ou douleurs abdominales)	N/A	N/A	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ¹	N/R	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies	N/A	N/A	Très fréquent
	Arthralgies	N/A	N/A	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Fatigue	N/A	N/A	Très fréquent
	Douleur au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Rougeur au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Gonflement au site d'injection	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Frissons	N/A	N/A	Fréquent
	Prurit au site d'injection ¹	N/R	Peu fréquent	Peu fréquent
	Durcissement au site d'injection ²	N/A	Fréquent	Fréquent

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

N/R = non rapporté

¹rapporté comme un symptôme non sollicité

²rapporté dans des études précédentes avec α -RIX

Données de post-commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été observées avec α -RIX et/ou α -RIX-Tetra au cours de la surveillance de post-commercialisation¹.

Classe de système d'organe	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 ^{2*}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticatoire, prurit, érythème, angio-œdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Syndrome pseudo-grippal, malaise

¹Trois des souches grippales contenues dans α -RIX sont incluses dans α -RIX-Tetra.

²Des cas de syndrome de Guillain-Barré ont été spontanément rapportés après la vaccination par α -RIX et α -RIX-Tetra. 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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet : www.afmps.be

e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet :

<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Il est peu probable qu'un surdosage provoque une réaction défavorable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

α -RIX-Tetra induit des anticorps humoraux contre les hémagglutinines. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe.

Il n'a pas été établi de seuil spécifique en anticorps inhibant l'hémagglutination (IH) corrélé à une protection contre la grippe après la vaccination par les vaccins grippaux inactivés. Cependant, les titres en anticorps IH ont été utilisés comme mesure de l'activité vaccinale. Dans certaines épreuves de provocation menées chez l'être humain, des titres en anticorps IH \geq 1:40 ont été associés à une protection contre la grippe chez jusqu'à 50% des sujets.

Effets pharmacodynamiques

Efficacité chez les enfants âgés de 6 à 35 mois :

L'efficacité d' α -RIX-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 gripes de 2011 à 2014. Des sujets sains âgés de 6 à 35 mois ont été randomisés (1 :1) pour recevoir α -RIX-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' α -RIX-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 l'une des souches de grippe saisonnière confirmée par amplification en chaîne par polymérase avec transcriptase inverse (RT-PCR). Dès la semaine 2 après vaccination et jusqu'à la fin de la saison des gripes (environ 6 mois plus tard), des prélèvements nasaux ont été recueillis après un événement pseudo-grippal et testés pour la grippe A et/ou B par RT-PCR. Tous les échantillons testés par RT-PCR ont été une nouvelle fois testés pour connaître leur viabilité en culture cellulaire et pour déterminer si les souches virales correspondaient à celles contenues dans le vaccin.

α -RIX-Tetra répondait aux critères prédéfinis pour les objectifs d'efficacité primaires et secondaires du vaccin présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : α -RIX-Tetra : Taux d'attaque et efficacité vaccinale chez les enfants âgés de 6 à 35 mois (cohorte ATP (*according to protocol*, selon le protocole) pour l'efficacité – délai jusqu'à l'événement)

	α -RIX-Tetra			Comparateur actif ¹			Efficacité vaccinale	
	N ²	n ³	Taux d'attaque (n/N) (%)	N ²	n ³	Taux d'attaque (n/N) (%)	%	IC
Grippe, tous grades de sévérité⁶								
Confirmée par RT-PCR	5 707	344	6,03	5 697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Confirmée par culture	5 707	303	5,31	5 697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Confirmée par culture – souches correspondant au vaccin	5 707	88	1,54	5 697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Grippe modérée à sévère⁷								
Confirmée par RT-PCR	5 707	90	1,58	5 697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Confirmée par culture	5 707	79	1,38	5 697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Confirmée par culture – souches correspondant au vaccin	5 707	20	0,35	5 697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Maladies des voies respiratoires inférieures confirmées par RT-PCR	5 707	28	0,49	5 697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Otite moyenne aiguë confirmée par RT-PCR	5 707	12	0,21	5 697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

IC : Intervalle de confiance

¹Les enfants ont reçu un vaccin non grippal témoin approprié à leur âge

²Nombre de sujets inclus dans la cohorte ATP pour l'efficacité – délai jusqu'à l'événement. Cette cohorte a inclus des sujets qui répondaient à tous les critères d'éligibilité, qui étaient suivis pour l'efficacité et respectaient le protocole jusqu'à l'épisode.

³Nombre de sujets qui ont rapporté au moins un cas pendant la période de déclaration

⁴Intervalle de confiance bilatéral à 97,5%

⁵Intervalle de confiance bilatéral à 95%

⁶La grippe tous grades de sévérité confondus a été définie comme un épisode pseudo-grippal (EPG, c.-à-d., fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 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 d'une maladie des voies respiratoires inférieures (VRI)].

⁷La grippe modérée à sévère représente un sous-ensemble de tout type de maladie grippale, associée à l'un des symptômes suivants : fièvre $>39^{\circ}\text{C}$, OMA diagnostiquée par le médecin, maladie des voies respiratoires inférieures (VRI) 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 α -RIX-Tetra, N = 6 012 pour le vaccin témoin). α -RIX-Tetra était efficace dans la prévention de la grippe modérée à sévère provoquée par chacune des 4 souches (Tableau 2), même en cas d'absence de concordance antigénique significative avec 2 des souches vaccinales (A/H3N2 et B/Victoria).

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

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

¹Les nourrissons ont reçu un vaccin non grippal témoin approprié à leur âge

²Nombre de sujets inclus dans la cohorte totale vaccinée

³Nombre de sujets ayant rapporté au moins un cas pendant la période de déclaration

^{4,5,7}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, α -RIX-Tetra a réduit le risque de visite chez le médecin généraliste de 47% (Risque Relatif (RR) : 0,53 [IC 95% : 0,46; 0,61] c.-à-d., 310 versus 583 visites) et au service des urgences de 79% (RR : 0,21 [IC 95% : 0,09 ; 0,47], c.-à-d., 7 versus 33 visites). L'utilisation d'antibiotiques a été réduite de 50% (RR : 0,50 [IC 95% : 0,42 ; 0,60], c.-à-d., 172 versus 341 sujets).

Efficacité chez l'adulte de 18 à 64 ans

Une étude clinique réalisée chez plus de 7 600 sujets en République tchèque et en Finlande a évalué l'efficacité d' α -RIX 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 (voir tableau 3 pour les résultats). Le syndrome pseudo-grippal était défini comme au moins un symptôme général (fièvre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ et/ou myalgies) et au moins un symptôme respiratoire (toux et/ou maux 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)

	Taux d'attaque (n/N) ¹		Efficacité vaccinale (IC 95%) ²			
	N	n	%	%	LI ³	LS
Grippe confirmée par culture, de souche antigéniquement apparentée⁴						
α -RIX	5 103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Placebo	2 549	74	2,9	-	-	-
Toute grippe confirmée par culture (apparentée, non apparentée et non typée)⁵						
α -RIX	5 103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Placebo	2 549	82	3,2	-	-	-

¹n/N : nombre de cas/nombre total de sujets

²IC : intervalle de confiance

³LI : limite inférieure

⁴Aucun cas de grippe A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) ou B/Malaysia/2506/2004, confirmée par culture, et antigéniquement apparentée, dans le groupe α -RIX ou placebo n'a été rapporté.

⁵Sur les 22 cas supplémentaires, 18 étaient non apparentés et 4 étaient non typés ; 15 des 22 cas étaient de type A (H3N2) (11 cas dans le groupe α -RIX et 4 dans le groupe placebo).

Dans cette étude, l'immunogénicité a aussi été évaluée.

Tableau 4 : Moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) et taux de séroconversion après vaccination

Adultes de 18 à 64 ans	α -RIX ¹ N=291
	MGT (IC 95%)
A/H1N1	541,0 (451,0;649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6;154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7;279,7)
	Taux de séroconversion (IC 95%)
A/H1N1	76,3% (71,0;81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4;78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6;89,1)

¹contenant A/H1N1, A/H3N2 et B (lignée Victoria)

Les taux de séroprotection après vaccination ont été de 97,6% contre A/H1N1, 86,9% contre A/H3N2 et 96,2% contre B (Victoria).

Immunogénicité chez l'enfant et chez l'adulte :

L'immunogénicité d' α -RIX-Tetra a été évaluée en termes de moyenne géométrique des titres (GMT) d'anticorps IH au jour 28 après la dernière dose (enfants) ou au jour 21 (adultes) et le taux de séroconversion IH (une augmentation multipliée par 4 du titre réciproque ou une augmentation d'un titre au seuil indétectable [<10] à un titre réciproque de ≥ 40).

Dans l'étude D-QIV-004 (enfants âgés de 6 à 35 mois), l'évaluation a été réalisée dans une sous-cohorte de 1 332 enfants (753 dans le groupe α -RIX-Tetra et 579 dans le groupe témoin). Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Dans l'étude D-QIV-004, l'effet d'un calendrier d'administration de deux premières doses a été évalué en analysant la réponse immunitaire après une revaccination un an plus tard avec 1 dose d' α -RIX-Tetra dans l'étude D-QIV-009. Cette étude a démontré que 7 jours après la vaccination, la mémoire immunitaire des enfants de 6 à 35 mois avait été déclenchée pour les quatre souches de vaccin.

La non-infériorité immunogène d' α -RIX-Tetra a été évaluée par rapport à α -RIX chez les enfants participant à l'étude D-QIV-003 (environ 900 enfants âgés de 3 à <18 ans dans chaque groupe de traitement qui ont reçu une ou deux doses de l'un des vaccins) ainsi que chez les adultes dans l'étude D-QIV-008 (environ 1 800 sujets âgés de 18 ans et plus qui ont reçu 1 dose d' α -RIX-Tetra et environ 600 sujets qui ont reçu 1 dose d' α -RIX). Dans les deux études, α -RIX-Tetra a déclenché une réponse immunitaire contre les trois souches vaccinales en commun non inférieure à α -RIX, et une réponse immunitaire supérieure contre la souche B supplémentaire incluse dans α -RIX-Tetra. Les résultats sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5 : α -RIX-Tetra : GMT et taux de séroconversion (SCR) après vaccination chez les enfants (6 à 35 mois) ; 3 à <18 ans) et les adultes âgés de 18 ans ou plus (cohorte ATP)

<i>Enfants âgés de 6 � 35 mois (D-QIV-004)</i>				
	α -RIX-Tetra		Témoin ¹	
	N=750-753	N'=742-746	N=578-579	N'=566-568
	GMT ² (IC 95%)	Taux de séroconversion ² (IC 95%)	GMT ² (IC 95%)	Taux de séroconversion ² (IC 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)
<i>Enfants âgés de 3 à < 18ans (D-QIV-003)</i>				
	α -RIX-Tetra		α -RIX ³	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818
	GMT (IC 95%)	Taux de séroconversion (IC 95%)	GMT (IC 95%)	Taux de séroconversion (IC 95%)
A/H1N1	386,2 (357,3;417,4)	91,4% (89,2;93,3)	433,2 (401,0;468,0)	89,9% (87,6;91,8)
A/H3N2	228,8 (215,0;243,4)	72,3% (69,0;75,4)	227,3 (213,3;242,3)	70,7% (67,4;73,8)
B (Victoria)	244,2 (227,5;262,1)	70,0% (66,7;73,2)	245,6 (229,2;263,2)	68,5% (65,2;71,6)
B (Yamagata)	569,6 (533,6;608,1)	72,5% (69,3;75,6)	224,7 (207,9;242,9)	37,0% (33,7;40,5)
<i>Adultes âgés de 18 ans ou plus (D-QIV-008)</i>				
	α -RIX-Tetra		α -RIX ³	
	N=1 809	N'=1 801	N=608	N'=605
	GMT (IC 95%)	Taux de séroconversion (IC 95%)	GMT (IC 95%)	Taux de séroconversion (IC 95%)
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	77,5% (75,5;79,4)	218,4 (194,2;245,6)	77,2% (73,6;80,5)
A/H3N2	314,7 (296,8;333,6)	71,5% (69,3;73,5)	298,2 (268,4;331,3)	65,8% (61,9;69,6)
B (Victoria)	404,6 (386,6;423,4)	58,1% (55,8;60,4)	393,8 (362,7;427,6)	55,4% (51,3;59,4)
B (Yamagata)	601,8 (573,3;631,6)	61,7% (59,5;64,0)	386,6 (351,5;425,3)	45,6% (41,6;49,7)

N = Nombre de sujets dont les résultats post-vaccination sont disponibles (pour les GMT)

N' = Nombre de sujets dont les résultats pré- et post-vaccination sont disponibles (pour les SCR)

¹vaccin témoin non grippal

²r esultats de la sous-cohorte immunogénicité

³La souche B (Yamagata) n'a pas été incluse dans α -RIX

Administration concomitante de vaccins polysaccharidiques pneumococciques :

Dans l'étude clinique D-QIV-010 incluant 356 adultes âgés de ≥ 50 ans, à risque de complications de la grippe et de maladies pneumococciques, les sujets ont reçu α -RIX-Tetra et un vaccin polysaccharidique pneumococcique 23-valent (PPV23), soit concomitamment, soit séparément. Pour les quatre souches vaccinales contenues dans α -RIX-Tetra et les six sérotypes pneumococciques (1, 3, 4, 7F, 14 et 19A) contenues dans le PPV23  valu e dans l'analyse primaire précitée, la réponse immunitaire était non inférieure entre les deux groupes de traitement. Selon une analyse descriptive pour six sérotypes supplémentaires de vaccin pneumococcique (5, 6B, 9V, 18C, 19F et 23F), la

réponse immunitaire était comparable entre les groupes, avec 91,7% à 100% et 90,7% à 100% des sujets atteignant un niveau d'anticorps séroprotecteurs contre ces sérotypes dans le groupe d'administration séparée et concomitante respectivement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité aiguë, de tolérance locale, de toxicité en administration répétée et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté, hydrogénosuccinate d' α -tocophéryle, polysorbate 80, octoxinol 10 et 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 extérieur d'origine, 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), munie d'un bouchon-piston (caoutchouc gris en butyle) avec ou sans aiguille, disponible sous les présentations suivantes :

- avec 1 aiguille : boîtes de 1 ou de 10
- avec 2 aiguilles : boîte de 1
- sans aiguille : boîtes de 1 ou de 10

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.

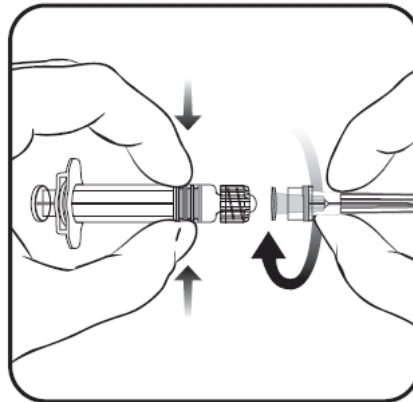
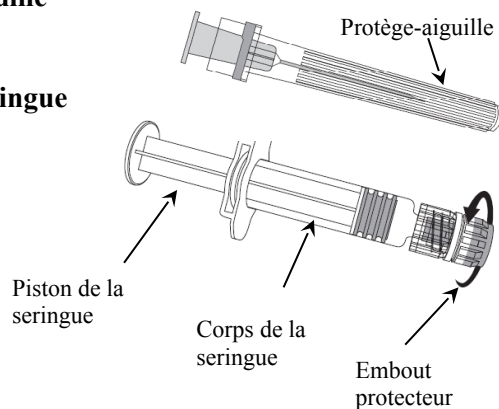
Agiter avant utilisation. Examiner visuellement avant l'administration.

Instructions pour l'administration du vaccin présenté en seringue préremplie

Pour fixer l'aiguille à la seringue, veuillez vous reporter au croquis ci-dessous.

Aiguille

Seringue



1. Tenir le corps de la seringue d'une main (éviter de tenir le piston de la seringue), dévisser l'embout protecteur en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
2. Pour attacher l'aiguille à la seringue, tourner l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au cran d'arrêt (voir croquis).
3. Enlever le protège-aiguille, ce qui peut parfois être un peu difficile.
4. Administrer le vaccin.

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

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE456924

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

Date de première autorisation : 12.02.2014
Date de dernier renouvellement : 06.06.2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS).