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

EFLUELDA, suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté), 60 microgrammes HA/souche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

A/Darwin/9/2021 (H3N2)-souche analogue (A/Darwin/9/2021, SAN-010).....60 microgrammes HA**

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

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

Pour une dose de 0,7 mL.

* cultivées sur œufs embryonnés de poules
** hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'Hémisphère Nord) et à la décision de l'UE pour la saison 2023/2024.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

EFLUELDA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les personnes âgées de 60 ans et plus : une dose de 0,7 mL.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

Pour les instructions concernant la préparation du 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 tout constituant pouvant être présent à l'état de traces comme les œufs (ovalbumine, protéines de poulet) et le formaldéhyde.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

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

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

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

Si un syndrome de Guillain-Barré est survenu dans les 6 semaines suivant une vaccination grippale antérieure, la décision d'administrer EFLUELDA doit se faire sur la base d'une évaluation minutieuse des bénéfices et risques potentiels.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Après vaccination antigrippale, il a été observé des résultats faussement positifs de tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre HIV1, hépatite C, et en particulier HTLV1.

La technique Western Blot doit être utilisée pour confirmer ou infirmer les résultats du test ELISA. Les résultats faussement positifs de façon transitoire pourraient être dus à une réponse IgM non spécifique induite par le vaccin.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

EFLUELDA n'a pas été évalué cliniquement chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

Les effets possibles d'EFLUELDA sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés.

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

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

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance :

Les informations sur les effets indésirables sont basées sur les données provenant de deux essais cliniques réalisés avec EFLUELDA et sur des données issues d'essais cliniques et de l'expérience après la mise sur le marché du vaccin grippal trivalent (inactivé, à virion fragmenté) Haute Dose (c'est-à-dire contenant 60 microgrammes d'hémagglutinine par souche) (TIV-HD).

La tolérance d'EFLUELDA a été évaluée dans le cadre d'une analyse poolée de deux essais cliniques (QHD00013 et QHD00011) au cours desquels 2549 sujets âgés de 60 ans et plus (378 âgés entre 60 et 64 ans et 2171 âgés de 65 ans et plus) ont reçu EFLUELDA.

La réaction indésirable la plus fréquemment rapportée après la vaccination était une douleur au site d'injection, rapportée par 42,6 % des participants, suivie de myalgies (23,8 %), céphalées (17,3 %) et malaise (15,6 %). La majorité de ces réactions sont survenues et se sont résolues dans les trois jours suivant la vaccination. L'intensité de la plupart de ces réactions était légère à modérée.

Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient généralement moins fréquents chez les participants âgés de 65 ans et plus que chez les participants âgés de 60 à 64 ans.

La réactogénicité d'EFLUELDA était légèrement augmentée par rapport au vaccin à dose standard, mais aucune différence majeure d'intensité n'a été observée.

La tolérance d'EFLUELDA (QIV-HD) a été évaluée au cours d'une étude descriptive (QHD00028) au cours de laquelle les sujets ont reçu soit le QIV-HD concomitamment avec une dose de rappel expérimentale de 100 microgrammes de vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (n = 100), soit le QIV-HD uniquement (n = 92), soit une dose de rappel expérimentale de 100 microgrammes du vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 uniquement (n = 104). La fréquence et la gravité des effets indésirables locaux et systémiques étaient similaires entre les sujets ayant reçu le vaccin ARNm contre la COVID-19 autorisé concomitamment au QIV-HD et les sujets ayant reçu une dose de rappel du vaccin ARNm contre la COVID-19 autorisé.

b. Liste tabulée des effets indésirables :

Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables rapportés après la vaccination par EFLUELDA et des effets indésirables rapportés au cours du développement clinique et de l'expérience après la mise sur le marché du TIV-HD (marqués par * dans le tableau ci-dessous).

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

Très fréquent (≥1/10) ;

Fréquent (≥1/100 à <1/10) ;

Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ;

Rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ;

Très rare (<1/10 000) ;

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

EFFETS INDÉSIRABLES	FRÉQUENCE
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, malaise	Très fréquent
Gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, ecchymose au site d'injection, fièvre (≥ 37,5°C), frissons	Fréquent
Prurit au site d'injection, fatigue	Peu fréquent
Asthénie	Rare
Douleur thoracique	Fréquence indéterminée*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Myalgies	Très fréquent
Faiblesse musculaire[a]	Peu fréquent
Arthralgies, douleur aux extrémités	Rare
Affections du système nerveux	
Céphalées	Très fréquent
Léthargie[a]	Peu fréquent
Sensation vertigineuse, paresthésie	Rare
Syndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsions, convulsions fébriles, myélite (y compris encéphalomyélite et myélite transverse), paralysie faciale (paralysie de Bell), névrite / neuropathie optique, névrite brachiale, syncope (rapidement après la vaccination)	Fréquence indéterminée*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Thrombocytopénie, lymphadénopathie	Fréquence indéterminée*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux, douleur oropharyngée	Peu fréquent
Rhinorrhée	Rare
Dyspnée, respiration sifflante, oppression dans la gorge	Fréquence indéterminée*
Affections gastro-intestinales	
Nausées, vomissements, dyspepsie[a], diarrhées	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	

Prurit, urticaire, sueurs nocturnes, rash	Rare
Réactions anaphylactiques, autres réactions allergiques / d'hypersensibilité (y compris l'angiœdème)	Fréquence indéterminée*
Affections vasculaires	
Rougeur	Rare
Vascularite, vasodilatation	Fréquence indéterminée*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Vertiges	Rare
Affections oculaires	
Hyperémie oculaire	Rare

[a] Dyspepsie, léthargie et faiblesse musculaire ont été observées avec le vaccin grippal trivalent (inactivé, à virion fragmenté) Haute Dose (TIV-HD) au cours de l'essai QHD00013.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :. https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : VACCINS CONTRE LA GRIPPE, Code ATC : J07BB02.

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

Effets pharmacodynamiques

Immunogénicité

Essai QHD00013

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

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

Au total, 2 670 personnes âgées de 65 ans et plus ont été randomisées pour recevoir soit une dose d'EFLUELDA, soit une dose de vaccin TIV-HD (l'une des deux formulations du vaccin comparateur [TIV-HD1 ou TIV-HD2]) ; chaque formulation du vaccin TIV-HD contenait une des deux souches de virus de type B contenues dans le vaccin EFLUELDA (soit une souche B de la lignée Yamagata, soit une souche B de la lignée Victoria).

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

Tableau 1 : Etude 1a : Analyses de non-infériorité d'EFLUELDA par rapport au vaccin TIV-HD par la mesure des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGTs) par IHA après vaccination,

et des taux de séroconversion chez des personnes de 65 ans et plus, dans la population « per-protocole »

Souche vaccinale	MGT			Ratio des MGTs	Taux de séroconversion (Pourcentage)[b]			Différence des taux de séroconversion	Conforme aux critères de non-infériorité[f] prédéfinis
	EFLUELDA N[c]=1 679 -1 680 (IC à 95 %)	Vaccin TIV-HD1[d] (B1 Victoria) N[c]=423 (IC à 95 %)	Vaccin TIV-HD2[e] (B2 Yamagata) N[c]=430 (IC à 95 %)	EFLUELDA divisé par vaccin TIV-HD (IC à 95 %)	EFLUELDA N[c]=1668-1669 (IC à 95 %)	Vaccin TIV-HD1[d] (B1 Victoria) N[c]=420 -421 (IC à 95 %)	Vaccin TIV-HD2[e] (B2 Yamagata) N[c]=428 (IC à 95 %)	EFLUELDA moins vaccin TIV-HD (IC à 95 %)	
A (H1N1)[g]	312 (292 ; 332)	374 (341 ; 411)		0,83 (0,744; 0,932)	50,4 (48,0 ; 52,8)	53,7 (50,2 ; 57,1)		-3,27 (-7,37 ; 0,86)	Oui
A (H3N2)[g]	563 (525 ; 603)	594 (540 ; 653)		0,95 (0,842 ; 1,066)	49,8 (47,3 ; 52,2)	50,5 (47,1 ; 53,9)		-0,71 (-4,83 ; 3,42)	Oui
B1 (Victoria)	516 (488 ; 545)	476 (426 ; 532)	--	1,08 (0,958 ; 1,224)	36,5 (34,2 ; 38,9)	39,0 (34,3 ; 43,8)	--	-2,41 (-7,66 ; 2,70)	Oui
B2 (Yamagata)	578 (547 ; 612)	--	580 (519 ; 649)	1,00 (0,881 ; 1,129)	46,6 (44,2 ; 49,0)	--	48,4 (43,5 ; 53,2)	-1,75 (-7,04 ; 3,53)	Oui

[a] NCT03282240
[b] Taux de séroconversion : pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre prévaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal.
[c] N est le nombre de participants vaccinés pour lesquels des données sur le critère de jugement immunologique considéré sont disponibles.
[d] Le vaccin grippal trivalent (inactivé, à virion fragmenté) Haute-Dose 1 (TIV-HD1) contient A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), et B/Brisbane/60/2008 (B1, lignée Victoria).
[e] Le vaccin grippal trivalent (inactivé, à virion fragmenté) Haute-Dose 2 (TIV-HD2) contient A/Michigan/45/2015 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), et B/Phuket/3073/2013 (B2, lignée Yamagata).
[f] Critère prédéfini de non-infériorité pour les taux de séroconversion : la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral de la différence des taux de séroconversion (EFLUELDA moins vaccin TIV-HD) est >-10 %. Critère prédéfini de non-infériorité pour le rapport MGT : la limite inférieure de l'IC à 95 % du rapport des MGTs (EFLUELDA divisé par vaccin TIV-HD) est >0.667.
[g] Pour la comparaison des souches A, les vaccins TIV-HD1 et TIV-HD2 ont été regroupés dans le groupe vaccin grippal trivalent (inactivé à virion fragmenté) Haute-Dose pour comparaison avec EFLUELDA.

EFLUELDA était aussi immunogène que le vaccin TIV-HD pour les MGTs et les taux de séroconversion concernant les trois souches grippales en commun. De plus, EFLUELDA a induit une réponse immunitaire supérieure par rapport au vaccin TIV-HD vis-à-vis de la souche B non contenue dans le vaccin TIV-HD.

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

Essai QHD00011

Un essai clinique de phase 3, randomisé, contrôlé versus un comparateur actif, en double aveugle, a été mené en Europe chez des personnes âgées de 60 ans et plus, pour démontrer la supériorité d'EFLUELDA par rapport à un vaccin quadrivalent à dose standard (QIV-SD) vis-à-vis de toutes les souches, en comparant la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) mesurée par inhibition de l'hémagglutination (IHA) au Jour 28 chez les personnes âgées de 60 à 64 ans et chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Au total, 1539 personnes (760 âgées entre 60 et 64 ans et 779 âgées de 65 ans et plus) ont été randomisées pour recevoir soit une dose d'EFLUELDA, soit une dose de QIV-SD.

Tableau 2 : Etude 2[a] : Analyses de supériorité d'EFLUELDA par rapport au vaccin QIV-SD par la mesure des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGTs) par IHA après vaccination, chez des personnes âgées de 60 à 64 ans et âgées de 65 ans et plus, Analyse sur toute la population.

Souche vaccinale	Adultes âgés de 60 à 64 ans			Conforme aux critères de supériorité[c] prédéfinis	Adultes âgés de 65 ans et plus			Conforme aux critères de supériorité[c] prédéfinis
	MGT		Ratio des MGTs		MGT		Ratio des MGTs	
	EFLUELDA N[b]=376-377 (IC à 95 %)	Vaccin QIV-SD N[b]=377 (IC à 95 %)	EFLUELDA divisé par vaccin QIV-SD (IC à 95 %)		EFLUELDA N[b]=392 (IC à 95 %)	Vaccin QIV-SD N[b]=381 (IC à 95 %)	EFLUELDA divisé par vaccin QIV-SD (IC à 95 %)	
A (H1N1)	471 (416 ; 533)	248 (217 ; 283)	1.90 (1,58 ; 2,28)	Oui	286 (250 ; 326)	162 (139 ; 190)	1,76 (1,44 ; 2,15)	Oui
A (H3N2)	303 (262 ; 350)	178 (154 ; 206)	1,70 (1,38 ; 2,08)	Oui	324 (281 ; 374)	151 (129 ; 176)	2.15 (1,74 ; 2,65)	Oui
B1 (Victoria)	497 (450 ; 548)	330 (297 ; 367)	1,51 (1,30 ; 1,74)	Oui	405 (366 ; 447)	262 (236 ; 291)	1,55 (1,34 ; 1,79)	Oui
B2 (Yamagata)	766 (690 ; 849)	433 (391 ; 480)	1,77 (1,53 ; 2,04)	Oui	536 (485 ; 592)	305 (274 ; 340)	1,76 (1,52 ; 2,03)	Oui

[a] NCT04024228
[b] N est le nombre de participants pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles.
[c] La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC à 95% bilatéral du rapport des MGTs entre les groupes (EFLUELDA divisé par vaccin QIV-SD) était > 1 pour chaque souche et dans chaque groupe d'âge

La démonstration d'une immunogénicité statistiquement comparable entre le vaccin TIV-HD et EFLUELDA chez les personnes âgées de 65 ans et plus (QHD00013) et les réponses immunitaires similaires observées après EFLUELDA chez les personnes âgées de 60 à 64 ans et chez les personnes âgées de 65 ans et plus (QHD00011) permet de conclure que les résultats des essais d'efficacité clinique et d'efficacité en vie réelle du vaccin TIV-HD s'appliquent à EFLUELDA à partir de 60 ans.

En outre, EFLUELDA a induit une réponse immunitaire supérieure aux réponses immunitaires induites par le vaccin QIV-SD pour les 4 souches de virus 28 jours après la vaccination chez les adultes âgés de 60 à 64 ans et chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

Efficacité clinique pivot (essai FIM12)

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

Les participants ont été suivis pour détecter la survenue d'une maladie respiratoire au travers d'une surveillance active et passive, débutant 2 semaines après la vaccination et pendant une durée d'environ 7 mois. Après un épisode de maladie respiratoire, des échantillons nasopharyngés prélevés par écouvillons ont été analysés ; les taux d'attaque de la grippe et l'efficacité du vaccin ont été mesurés. Le critère de supériorité statistique prédéfini pour le critère d'évaluation principal (limite inférieure de l'IC

à 95 % bilatéral de l'efficacité du vaccin TIV-HD par rapport au vaccin à dose standard > 9,1 %) a été atteint.

Tableau 3 : Efficacité relative du vaccin à prévenir les grippes confirmées en laboratoire et associées à un syndrome grippal[a] chez les personnes âgées de 65 ans et plus

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

[a] Syndrome grippal : survenue d'au moins un des symptômes respiratoires suivants : gorge irritée, toux, production d'expectorations, respiration sifflante, ou difficulté à respirer ; associé simultanément à au moins l'un des signes ou symptômes généraux suivants : température >37,2°C, frissons, fatigue, céphalées ou myalgie.
[b] N est le nombre de participants vaccinés soumis à l'analyse per-protocole pour l'évaluation de l'efficacité.
[c] n est le nombre de participants atteints d'un syndrome grippal défini par le protocole et confirmés en laboratoire.
[d] Confirmée en laboratoire : par la culture ou par la réaction en chaîne par polymérase
[e] Critère d'évaluation principal

Etudes d'efficacité en vie réelle :

Essais cliniques randomisés

Un essai clinique contrôlé, randomisé en clusters mené dans des maisons de retraites aux États-Unis a évalué l'efficacité relative du vaccin grippal trivalent (inactivé à virion fragmenté) Haute Dose (TIV-HD), par rapport au vaccin trivalent à dose standard dans la prévention des hospitalisations parmi 53 008 individus pendant la saison grippale 2013-2014.

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

Etudes observationnelles

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

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

Au cours d'une étude clinique descriptive en ouvert (NCT04969276), des adultes âgés de 65 ans et plus, en bonne santé, ont été répartis en trois groupes : le groupe 1 a reçu EFLUELDA seul (N=92), le groupe 2 (N=100) a reçu EFLUELDA concomitamment à une dose de rappel expérimentale de 100 microgrammes du vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 au moins 5 mois après la seconde dose de la primovaccination, le Groupe 3 (N=104) a reçu uniquement la dose de rappel expérimentale de 100 microgrammes du vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19.

La co-administration n'a provoqué aucune modification des réponses immunitaires au vaccin contre la grippe, mesurées par le test d'inhibition de l'hémagglutination (HAI). La co-administration a entraîné des

réponses similaires au vaccin ARNm contre la COVID-19, évaluées par un dosage des IgG anti-spike (voir rubriques 4.5 et 4.8).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Le potentiel cancérogène ou mutagène d'EFLUELDA et ses effets sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas été évalués.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

12 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

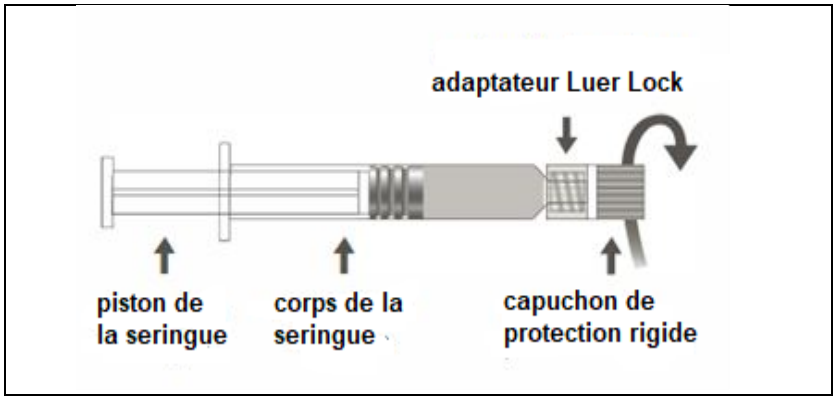
Agiter avant emploi.

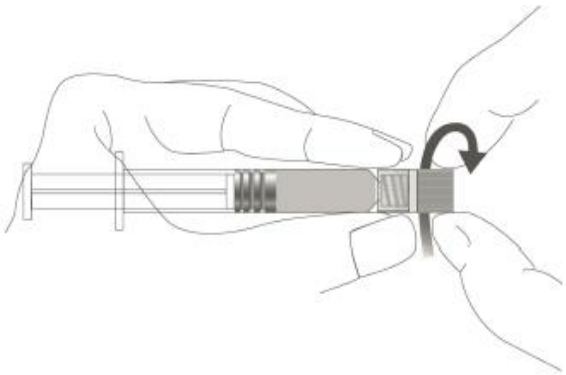
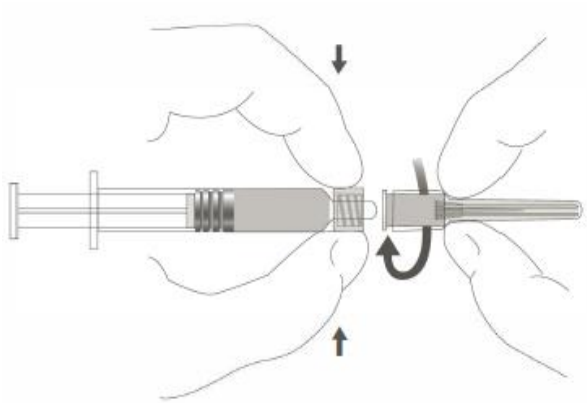
Le vaccin doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules et / ou un changement de couleur avant administration chaque fois que la solution et le conditionnement le permettent. Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules ou un changement de couleur sont observés.

Préparation pour administration :

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

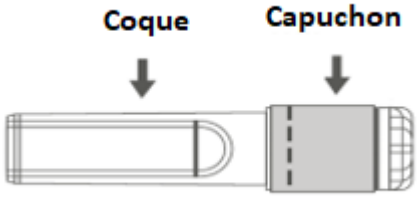
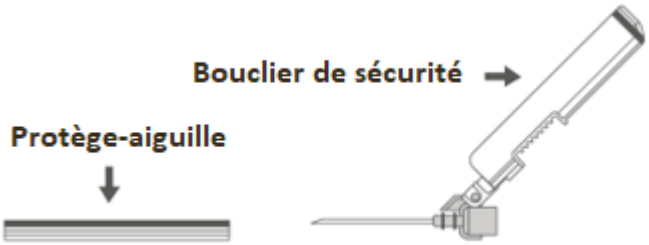
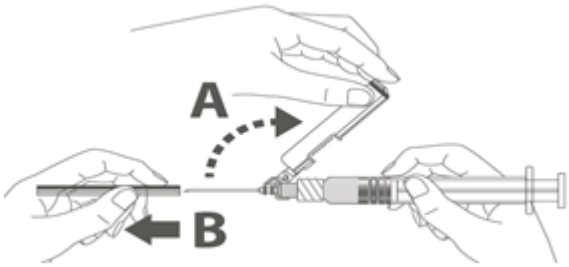
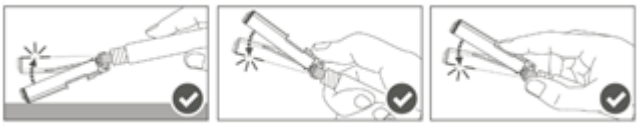
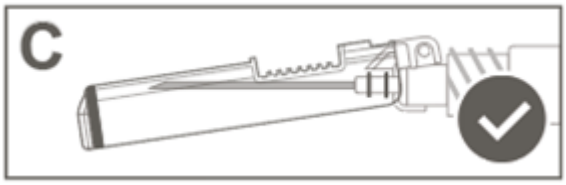
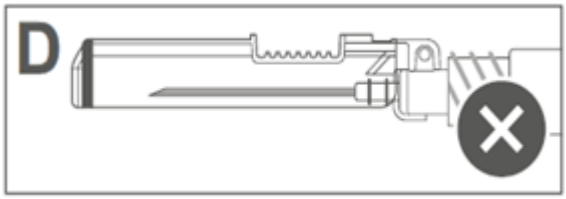
Figure A : seringue Luer Lock avec un capuchon de protection rigide



Étape 1 : En tenant l'adaptateur Luer lock d'une main (éviter de tenir le piston ou le corps de la seringue), dévisser le capuchon de protection en le tournant.	
Étape 2 : Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser doucement l'aiguille à l'adaptateur Luer lock jusqu'à sentir une légère résistance.	

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

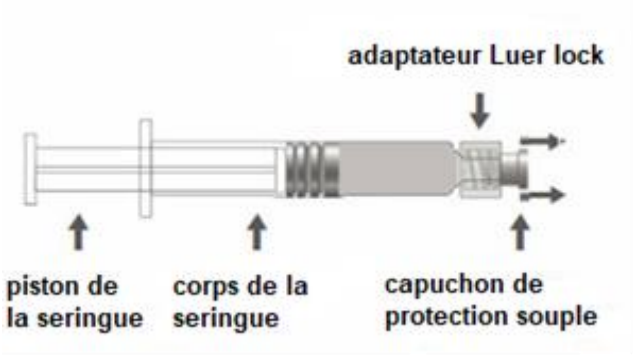
Suivre les étapes 1 et 2 ci-dessus pour préparer la seringue Luer Lock et la fixation de l'aiguille.

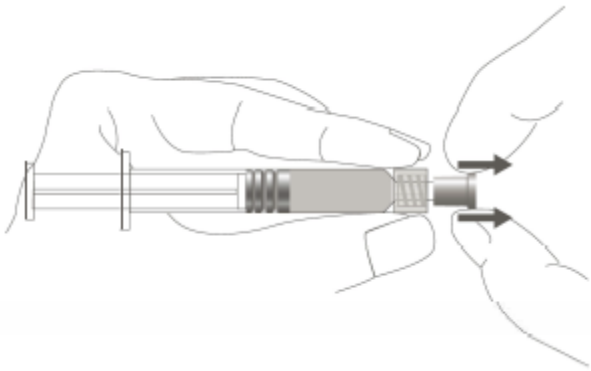
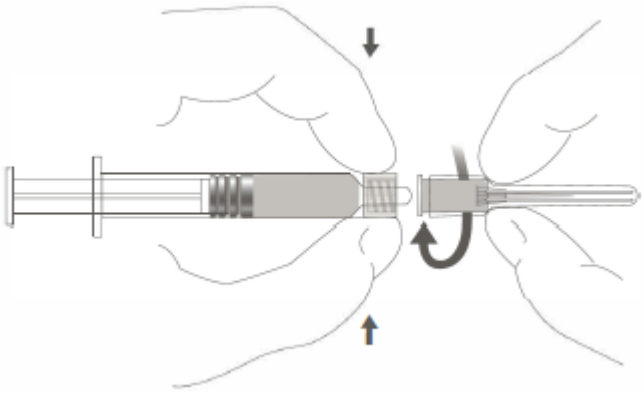
Figure B : Aiguille sécurisée (à l'intérieur de la coque)	**Figure C : Composants de l'aiguille sécurisée (préparée pour l'utilisation)**
	
Étape 3 : Retirer la coque de l'aiguille sécurisée en tirant tout droit. L'aiguille est recouverte par le bouclier de sécurité et le protège-aiguille.	
Étape 4 : **A :** soulever le boculier 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 protège-aiguille en tirant tout droit.	
Étape 5 : Une fois l'injection terminée, verrouiller (activer) **avec une seule main** le bouclier de sécurité à l'aide de l'une des trois (3) techniques illustrées : activation à l'aide d'une surface, du pouce ou de l'index. Remarque : L'activation est vérifiée par un « clic » sonore et/ou tactile.	
Étape 6: Inspecter visuellement l'activation du bouclier de sécurité. Le bouclier de sécurité doit être **entièrement verrouillé (activé)**, comme indiqué sur l'image C**.**	
L'image D indique que le bouclier de sécurité n'est **PAS complètement verrouillé (non activé).**	

•

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

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



Étape 1 : En tenant l'adaptateur Luer lock d'une main (éviter de tenir le piston ou le corps de la seringue), retirer le capuchon de protection souple.	
Étape 2 : Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser doucement l'aiguille à l'adaptateur Luer lock jusqu'à sentir une légère résistance	

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

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

SANOFI PASTEUR
14 ESPACE HENRY VALLÉE
69007 LYON

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

- 34009 302 053 7 2 : 0,7 mL de suspension en seringue préremplie (verre) sans aiguille, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protectiont, Boîte de 1.
- 34009 302 053 8 9 : 0,7 mL de suspension en seringue préremplie (verre) sans aiguille, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection, Boîte de 5.
- 34009 302 053 9 6 : 0,7 mL de suspension en seringue préremplie (verre) sans aiguille, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection, Boîte de 10.
- 34009 302 054 0 2 : 0,7 mL de suspension en seringue préremplie (verre) avec aiguille séparée, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection, Boîte de 1.
- 34009 302 054 1 9 : 0,7 mL de suspension en seringue préremplie (verre) avec aiguille séparée, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection, Boîte de 5.
- 34009 302 054 2 6 : 0,7 mL de suspension en seringue préremplie (verre) avec aiguille séparée, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection, Boîte de 10.
- 34009 302 888 1 8 : 0,7 mL de suspension en seringue préremplie (verre) avec aiguille séparée, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection, avec un bouclier de sécurité. Boîte de de 1.
- 34009 302 888 2 5 : 0,7 mL de suspension en seringue préremplie (verre) avec aiguille séparée, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection, avec un bouclier de sécurité. Boîte de de 10.

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

Date de première autorisation : 14 avril 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

25 janvier 2024

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.