



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2017

virus grippal inactivé fragmenté

IMMUGRIP, suspension injectable en seringue pré remplie, vaccin grippal (inactivé à virion fragmenté) 0,5 mL de suspension en seringue pré remplie avec aiguille

B/1 (CIP : 34009 333 855 0 7)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Prévention de la grippe. IMMUGRIP est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois. IMMUGRIP doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 14 mai 1991 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	2017 J Anti-infectieux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BB Vaccin antigrippaux J07BB02 Grippe, inactivé, antigène purifié

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité IMMUGRIP, réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/08/2012 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 mars 2013, la Commission a considéré que le SMR de IMMUGRIP était important dans l'indication de l'AMM et dans les populations recommandées par le HCSP.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Prévention de la grippe.

IMMUGRIP est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois.

IMMUGRIP doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »

03.2 Posologie et modification du RCP

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 15/12/2011 au 14/12/2016).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont notamment été réalisées dans la rubrique « indication thérapeutique » pour supprimer la mention « en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées ». Dans la section « effets indésirables » des données ont été ajoutées, notamment pour la population pédiatrique (cf. tableau face-face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 689 000 unités d'IMMUGRIP ont été vendues en France (cumul mobile annuel octobre 2016).

04.4 Stratégie thérapeutique

Selon le calendrier vaccinal 2017¹, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes :

- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;

- syndromes néphrotiques ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabète de type 1 et de type 2 ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepte les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose¹ ;
- Les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse² ;
- L'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée.
- En milieu professionnel : professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère. Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

La Commission rappelle que les professionnels de santé (excepté les libéraux) et autres professionnels en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées ».

¹ Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose. 22 février 2012.

² Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses). 16 février 2012

⁶ Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub5.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 06/03/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.
- ▮ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ▮ Son rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe.
- ▮ Les vaccins occupent une place importante dans la stratégie de prévention de la grippe et de ses complications.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMMUGRIP reste important dans l'indication de l'AMM et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

Annexe 1 : Tableau comparatif du RCP d'IMMUGRIP

IMMUGRIP suspension injectable en seringue préremplie, vaccin grippal	
ANCIEN RCP Ampliation d'AMM du 21 août 2012	Nouveau RCP Ampliation d'AMM du 24 août 2016
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT IMMUGRIP, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal (inactivé, à virion fragmenté).	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT IMMUGRIP, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal (inactivé, à virion fragmenté).
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Virus de la grippe (inactivé, fragmenté) des souches suivantes*: A/California/7/2009 (H1N1) - souche dérivée utilisée NYMC X-179A15 microgrammes HA** A/Perth /16/2009 (H3N2) – souche analogue utilisée NYMC X-187 dérivée de15 microgrammes HA** A/Victoria/210/2009.....15 microgrammes HA** B/Brisbane/60/2008.....15 microgrammes HA** Pour une dose de 0,5 ml. * Cultivées sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains **Hémagglutinine Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'Hémisphère Nord) et à la décision de l'Union Européenne pour la saison 2011-2012. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. IMMUGRIP peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, des traces de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9, utilisés lors du procédé de fabrication (voir rubrique 4.3.).	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Virus de la grippe (inactivé, fragmenté) des souches suivantes*: A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 - souche analogue (A/California/7/2009, NYMC X-17915 microgrammes HA** A/Hong Kong /4801/2014 (H3N2) – souche analogue (A/ Hong Kong /4801/2014, NYMC X-263B)15 microgrammes HA** B/Brisbane/60/2008 – souche analogue (B/Brisbane/60/2008, type sauvage)15 microgrammes HA** Pour une dose de 0,5 ml. * Cultivées sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains **Hémagglutinine Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'Hémisphère Nord) et à la décision de l'Union Européenne pour la saison 2016-2017. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. IMMUGRIP peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, des traces de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9, utilisés lors du procédé de fabrication (voir rubrique 4.3.).
3. FORME PHARMACEUTIQUE [...]	3. FORME PHARMACEUTIQUE [...]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.

IMMUGRIP est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois.
IMMUGRIP doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : 0,5 ml.

Population pédiatrique

Enfants à partir de 36 mois : 0,5 ml

Enfants de 6 à 35 mois. Les données cliniques sont limitées. Une dose de 0,25 ml ou 0,5 ml peut être administrée. La dose administrée doit être conforme aux recommandations nationales en vigueur.

Pour les enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant, 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'IMMUGRIP chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administer par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

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

Pour les instructions de préparation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention de la grippe. ~~en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.~~

IMMUGRIP est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois.
IMMUGRIP doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : 0,5 ml.

Population pédiatrique

Enfants à partir de l'âge de 36 mois : 0,5 ml

Enfants âgés de 6 à 35 mois : 0,25 ml. Les données cliniques sont limitées. Voir rubrique 6.6 pour plus d'information sur l'administration de la dose de 0,25 ml.

~~Une dose de 0,25 ml ou 0,5 ml peut être administrée. La dose administrée doit être conforme aux recommandations nationales en vigueur.~~

Une dose de 0,5 ml peut être administrée si les recommandations nationales le préconisent.

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

Enfants âgés de moins de 6 mois : la sécurité et l'efficacité d'IMMUGRIP chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administer par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

Pour les adultes et les enfants à partir de l'âge de 36 mois : l'administration intramusculaire se fait de préférence dans le muscle deltoïde.

Pour les enfants âgés de 12 à 35 mois : l'administration intramusculaire se fait de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse (ou le muscle deltoïde si la masse musculaire est suffisante).

Pour les enfants âgés de 6 à 11 mois : l'administration intramusculaire se fait de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse.

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

Pour les instructions de préparation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients ou à tout constituant pouvant être présent à l'état de traces comme les œufs (ovalbumine, protéines de poulet), la néomycine, le formaldéhyde et l'octoxinol-9.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

[...]

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

[...]

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. On dispose de plus de données sur la tolérance au cours du second et du troisième trimestre que sur la tolérance au cours du premier trimestre ; cependant, les données recueillies suite à l'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'ont mis en évidence aucun effet indésirable attribuable au vaccin, que ce soit sur le fœtus ou sur la mère.

[...]

4.8. Effets indésirables

La tolérance des vaccins grippaux trivalents inactivés est évaluée au cours d'essais cliniques en ouvert, non contrôlés, réalisés annuellement en conformité avec les exigences réglementaires, et incluant au moins 50 adultes âgés de 18 à 60 ans et au moins 50 personnes âgées de 61 ans et

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), la néomycine, le formaldéhyde et l'octoxinol-9.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

[...]

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

Comme pour tout vaccin, la vaccination avec IMMUGRIP peut ne pas protéger 100% des sujets susceptibles.

[...]

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

[...]

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

~~Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. On dispose de plus de données sur la tolérance au cours du second et du troisième trimestre que sur la tolérance au cours du premier trimestre ; cependant, les données recueillies suite à l'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'ont mis en évidence aucun effet indésirable attribuable au vaccin, que ce soit sur le fœtus ou sur la mère.~~

Les données de sécurité disponibles sont plus importantes pour le deuxième et troisième trimestre que pour le premier trimestre ; cependant, les données d'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'indiquent pas d'issues anormales pour le fœtus et la mère attribuables au vaccin.

[...]

4.8. Effets indésirables

~~La tolérance des vaccins grippaux trivalents inactivés est évaluée au cours d'essais cliniques en ouvert, non contrôlés, réalisés annuellement en conformité avec les exigences réglementaires, et incluant au moins 50 adultes âgés de 18 à 60 ans et au moins 50 personnes âgées de 61 ans et~~

plus.
L'évaluation de la tolérance est réalisée durant les 3 premiers jours suivant la vaccination.
Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques selon les fréquences suivantes :
Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 ; <1/100)

Classe d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 ; < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 ; <1/100)
Affections du système nerveux		Céphalées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sueurs *	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies, arthralgies *	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, malaise, frissons, fatigue. Réactions locales : rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration *	

*Ces réactions disparaissent généralement après 1 ou 2 jours sans traitement.

Evénements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation

Les événements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation, en plus de ceux déjà observés au cours des essais cliniques, sont les suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire

Affections du système immunitaire:

Réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas, angioedème

Affections du système nerveux :

Névralgie, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels que encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré

Affections vasculaires:

Vascularites avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire, rash non spécifique

plus.
~~L'évaluation de la tolérance est réalisée durant les 3 premiers jours suivant la vaccination.~~
~~Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques selon les fréquences suivantes :~~
~~Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 ; < 1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 ; <1/100)~~

Classe d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 ; < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 ; <1/100)
Affections du système nerveux		Céphalées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sueurs *	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies, arthralgies *	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, malaise, frissons, fatigue. Réactions locales : rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration *	

*Ces réactions disparaissent généralement après 1 ou 2 jours sans traitement.

~~Evénements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation~~

~~Les événements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation, en plus de ceux déjà observés au cours des essais cliniques, sont les suivants :~~

~~Affections hématologiques et du système lymphatique :~~

~~Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire~~

~~Affections du système immunitaire:~~

~~Réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas, angioedème~~

~~Affections du système nerveux :~~

~~Névralgie, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels que encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré~~

~~Affections vasculaires:~~

~~Vascularites avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas~~

~~Affections de la peau et du tissu sous-cutané :~~

~~Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire, rash non spécifique~~

a. [Résumé du profil de tolérance](#)

Lors d'essais cliniques récents, environ 10 000 sujets âgés de 6 mois ou plus ont reçu IMMUGRIP.

Le dosage et le nombre de doses étaient différents selon les antécédents de vaccination et l'âge des enfants (voir *Population pédiatrique* dans la sous-rubrique b. Liste tabulée des effets indésirables).

Les effets sollicités sont en général survenus dans les 3 jours suivant l'injection d'IMMUGRIP et se sont spontanément résolus dans les 1 à 3 jours suivant leur apparition. La plupart des effets indésirables sollicités étaient d'intensité légère à modérée.

L'effet indésirable sollicité le plus fréquemment rapporté dans les 7 jours suivant l'injection d'IMMUGRIP était la douleur au site d'injection, dans toutes les populations sauf chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, chez qui l'irritabilité était la réaction la plus fréquemment rapportée.

L'effet indésirable systémique sollicité le plus souvent rapporté dans les 7 jours suivant l'injection d'IMMUGRIP était les céphalées chez les adultes, les personnes âgées et les enfants âgés de 9 à 17 ans, ainsi que le malaise chez les enfants âgés de 3 à 8 ans.

Les effets indésirables sollicités étaient, de manière générale, moins fréquents chez les personnes âgées que chez les adultes.

b. Liste tabulée des effets indésirables

Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés suivant la vaccination avec IMMUGRIP au cours d'essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation à travers le monde.

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

Très fréquent ($\geq 1/10$) ;

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;

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

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

Très rare ($< 1/10\ 000$) ;

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

Adultes et personnes âgées

Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur les données provenant de plus de 4 300 adultes et plus de 5 000 personnes âgées au-dessus de 60 ans.

EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Lymphadénopathie ⁽¹⁾	Peu fréquent
Thrombocytopénie transitoire	Indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Réactions allergiques telles que gonflement du visage ⁽⁶⁾ , urticaire ⁽⁶⁾ , prurit, prurit généralisé ⁽⁶⁾ , érythème, érythème généralisé ⁽⁶⁾ , éruption	Rare
Réactions allergiques sévères telles que dyspnée, angioedème, choc	Indéterminée
<i>Affections du système nerveux</i>	
Céphalées	Très fréquent
Sensation vertigineuse ⁽³⁾ , somnolence ⁽²⁾	Peu fréquent
Hypoesthésie ⁽²⁾ , paresthésie, névralgie ⁽⁶⁾ , radiculite brachiale ⁽³⁾	Rare
Convulsions, troubles neurologiques tels qu'encephalomyélite, névrite, syndrome de Guillain Barré	Indéterminée
<i>Affections vasculaires</i>	
Vascularites telles que purpura de Henoch-Schonlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas	Indéterminée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Diarrhées, nausées ⁽⁴⁾	Peu fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Transpiration augmentée	Fréquent
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Myalgies	Très fréquent
Arthralgies	Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème/rougeur au site d'injection, oedème/gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, malaise ⁽⁴⁾ asthénie ⁽⁴⁾ , prurit au site d'injection ⁽⁴⁾	Très fréquent
Fièvre, frissons/frissons, ecchymoses au site d'injection	Fréquent
Syndrome pseudo-grippal ⁽²⁾ , chaleur au site d'injection ⁽²⁾ , inconfort au site d'injection ⁽²⁾	Peu fréquent

⁽¹⁾ Rare chez les personnes âgées

⁽²⁾ Rapportés lors des essais cliniques chez l'adulte

⁽⁵⁾ Indéterminée chez les adultes

⁽³⁾ Rapportés lors des essais cliniques chez les personnes âgées

⁽⁴⁾ Fréquent chez les personnes âgées

⁽⁶⁾ Indéterminée chez les personnes âgées

Population pédiatrique

En fonction de leurs antécédents de vaccination, les enfants âgés de 6 mois à 8 ans ont reçu une ou deux doses de IMMUGRIP. Les enfants âgés de 6 à 35 mois ont reçu la formulation de 0,25 ml et les enfants à partir de l'âge de 3 ans ont reçu la formulation de 0,5 ml.

Enfants/adolescents âgés de 3 à 17 ans :

Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur les données provenant de plus de 300 enfants âgés de 3 à 8 ans et environ 70 enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans.

Chez les enfants âgés de 3 à 8 ans, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de IMMUGRIP étaient les suivants : douleur/sensibilité au site d'injection (56,3%), le malaise (27,3%), les myalgies (25,5 %) et l'érythème/rougeur au site d'injection (23,4%).

Chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de IMMUGRIP étaient les suivants : douleur/sensibilité au site d'injection (54,5 à 70,6 %), céphalées (22,4 à 23,6 %), myalgies (12,7 à 17,6 %) et érythème/rougeur au site d'injection (5,5 à 17,6 %).

Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés chez les

enfants/adolescents âgés de 3 à 17 ans suivant la vaccination avec IMMUGRIP au cours d'essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation à travers le monde.

EFFETS INDÉSIRABLES	FRÉQUENCE
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Lymphadénopathie ⁽⁵⁾	Peu fréquent
Thrombocytopénie transitoire	Indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Urticaire ⁽⁵⁾	Peu fréquent
Réactions allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, dyspnée, angioedème, choc	Indéterminée
<i>Affections du système nerveux</i>	
Céphalées	Très fréquent
Sensation vertigineuse ⁽²⁾	Fréquent
Néuralgie, paresthésie, convulsions, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré	Indéterminée
<i>Affections vasculaires</i>	
Vascularites telles que purpura de Henoch-Schonlein avec atteinte rénale transitoire dans certains cas	Indéterminée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Diarrhées ⁽¹⁾	Peu fréquent
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Myalgies	Très fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème/rougeur au site d'injection, oedème/gonflement au site d'injection, induration au site d'injection ⁽³⁾ , malaise	Très fréquent
Fièvre, frissonnements/ frissons ⁽⁴⁾ , ecchymoses au site d'injection, inconfort au site d'injection ⁽²⁾ , prurit au site d'injection	Fréquent
Chaleur ⁽³⁾ au site d'injection, hémorragie au site d'injection ⁽¹⁾	Peu fréquent

⁽¹⁾ Rapporté lors des essais cliniques chez les enfants âgés de 3 à 8 ans

⁽²⁾ Rapporté lors des essais cliniques chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans

⁽³⁾ Fréquent chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans

⁽⁴⁾ Très fréquent chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans

⁽⁵⁾ Indéterminée chez les enfants/adolescents âgés de 9 à 17 ans

Enfants âgés de 6 à 35 mois :

Le profil de tolérance présenté ci-dessous se base sur les données provenant d'environ 50 enfants âgés de 6 à 35 mois.

Lors d'un essai clinique, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 3 jours suivant l'injection de IMMUGRIP étaient les suivants : douleur au site d'injection (23,5 %), irritabilité (23,5 %), fièvre (20,6 %) et pleurs anormaux (20,6 %).

Lors d'un autre essai, les effets sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de IMMUGRIP étaient les suivants : irritabilité (60 %), fièvre (50 %), diminution de l'appétit (35 %) et pleurs anormaux (30 %).

Les données ci-dessous résument la fréquence des effets indésirables enregistrés chez les enfants âgés de 6 à 35 mois dans les 3 ou 7 jours suivant l'injection d'une ou deux doses de 0,25

ml d'IMMUGRIP au cours de ces deux essais cliniques et lors de la surveillance après commercialisation à travers le monde.

EFFETS INDÉSIRABLES	FRÉQUENCE
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie	Indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Urticaire	Indéterminée
Réactions allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, dyspnée, angioedème, choc	Indéterminée
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Diminution de l'appétit, anorexie ⁽¹⁾	Très fréquent
<i>Affections psychiatriques</i>	
Pleurs anormaux, irritabilité	Très fréquent
Insomnie ⁽¹⁾	Fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>	
Somnolence	Très fréquent
Paresthésie, convulsions, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite	Indéterminée
<i>Affections vasculaires</i>	
Vascularites telles que purpura de Henoch-Schonlein avec atteinte rénale transitoire dans certains cas	Indéterminée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Diarrhées ⁽¹⁾	Très fréquent
Vomissements	Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Douleur/sensibilité au site d'injection, érythème/rougeur au site d'injection, œdème/gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, fièvre	Très fréquent
Prurit au site d'injection ⁽¹⁾ , ecchymoses au site d'injection ⁽¹⁾	Fréquent

⁽¹⁾ Rapportés dans les 3 jours suivant l'injection de IMMUGRIP

c. Autres populations particulières

Bien qu'un nombre limité de sujets présentant des comorbidités ait été inclus, les études menées chez des patients ayant subi une transplantation rénale, des patients asthmatiques ou des enfants âgés de 6 mois à 3 ans dont l'état de santé les expose à un risque élevé de complications graves liées à la grippe, n'ont montré aucune différence majeure en termes de profil de tolérance d'IMMUGRIP dans ces populations.

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 : www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

4.9. Surdosage

Il est improbable qu'un surdosage provoque un effet nocif.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin contre la grippe,

Code ATC : J07BB02

La séroprotection est généralement obtenue dans les 2 à 3 semaines. La durée de l'immunité post-vaccinale vis-à-vis des souches homologues ou très proches des souches du vaccin est variable mais elle est en général de 6 à 12 mois.

[...]

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution tampon contenant du chlorure de sodium, du phosphate disodique dihydraté, du phosphate monopotassique, du chlorure de potassium et de l'eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres produits injectables.

[...]

~~Il est improbable qu'un surdosage provoque un effet nocif.~~

Des cas d'administration d'une dose plus importante que la dose recommandée (surdosage) ont été rapportés avec IMMUGRIP. Lorsque des effets indésirables étaient rapportés, ils correspondaient au profil de tolérance d'IMMUGRIP décrit en rubrique 4.8.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin contre la grippe,

Code ATC : J07BB02

~~La séroprotection est généralement obtenue dans les 2 à 3 semaines. La durée de l'immunité post-vaccinale vis-à-vis des souches homologues ou très proches des souches du vaccin est variable mais elle est en général de 6 à 12 mois.~~

Une réponse immunitaire en anticorps est généralement induite dans les 2 à 3 semaines. La durée de l'immunité post-vaccinale induite est variable mais elle est en général de 6 à 12 mois.

[...]

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

~~Solution tampon contenant du chlorure de sodium, du phosphate disodique dihydraté, du phosphate monopotassique, du chlorure de potassium et de l'eau pour préparations injectables.~~

Solution tampon :

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

6.2. Incompatibilités

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

[...]

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec aiguille attachée munie d'un bouchon-piston (élastomère chlorobromobutyle ou chlorobutyle) - boîte de 1, de 10, de 20 ou de 50.

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) sans aiguille munie d'un bouchon-piston (élastomère chlorobromobutyle ou chlorobutyle) et d'un capuchon (chlorobromobutyle) - boîte de 1, de 10, de 20 ou de 50.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Agiter avant emploi. Inspecter visuellement avant d'administrer.

Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont présentes dans la suspension.

Pour les enfants, lorsqu'une dose de 0,25 ml est indiquée, le bouchon-piston doit être poussé précisément jusqu'à la bordure de la marque de la seringue afin d'éliminer la moitié du volume. Le volume restant doit être injecté. Voir également la rubrique 4.2.

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

[...]

~~0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec aiguille attachée munie d'un bouchon-piston (élastomère chlorobromobutyle ou chlorobutyle) - boîte de 1, de 10, de 20 ou de 50.~~

~~0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) sans aiguille munie d'un bouchon-piston (élastomère chlorobromobutyle ou chlorobutyle) et d'un capuchon (chlorobromobutyle) - boîte de 1, de 10, de 20 ou de 50.~~

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec aiguille attachée munie d'un bouchon-piston (élastomère chlorobromobutyle ou chlorobutyle ou bromobutyle) – boîte de 1, 10, 20 ou 50.

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) sans aiguille munie d'un bouchon-piston (élastomère chlorobromobutyle ou chlorobutyle ou bromobutyle) – boîte de 1, 10, 20 ou 50.

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. Inspecter visuellement avant d'administrer.

Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont présentes dans la suspension.

Instructions pour l'administration d'une dose de 0,25 ml chez les enfants âgés de 6 à 35 mois

~~Pour les enfants, lorsqu'une dose de 0,25 ml est indiquée, le bouchon-piston doit être poussé précisément jusqu'à la bordure de la marque de la seringue afin d'éliminer la moitié du volume. Le volume restant doit être injecté.~~

Lorsqu'une dose de 0,25 ml est indiquée, afin d'éliminer la moitié du volume de la seringue de 0,5 ml : la seringue doit être maintenue en position verticale et le bouchon-piston doit être poussé jusqu'au fin trait noir marqué sur la seringue. Le volume restant de 0,25 ml doit être injecté. Voir également la rubrique 4.2.

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

[...]