

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VARILRIX, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie
Vaccin varicelleux (vivant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

Virus de la varicelle¹ souche OKA (vivant, atténué)..... au minimum 10
3.3 UFP²

¹ produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)

² unités formant plages

Ce vaccin contient des traces de néomycine (voir rubrique 4.3).

Excipients à effet notoire :

Ce vaccin contient 6 mg de sorbitol par dose.

Ce vaccin contient 331 microgrammes de phénylalanine par dose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

Avant reconstitution, la poudre est de couleur légèrement crème à légèrement jaune ou rosé et le solvant est un liquide limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

VARILRIX est indiqué pour l'immunisation active contre la varicelle :

- Chez les sujets sains âgés de 9 à 11 mois (voir rubrique 5.1), dans des circonstances particulières;
- Chez les sujets sains à partir de l'âge de 12 mois (voir rubrique 5.1) ;
- En prophylaxie post-exposition, en cas d'administration à des sujets sains « réceptifs » exposés à la varicelle dans les 72 heures suivant le contact (voir rubriques 4.4 et 5.1) ;
- Chez les sujets à haut risque de varicelle sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

L'utilisation de VARILRIX doit être basée sur les recommandations officielles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le calendrier de vaccination pour VARILRIX doit être basé sur les recommandations officielles.

Sujets sains

Nourrissons âgés de 9 mois à 11 mois (inclus)

Les nourrissons âgés de 9 à 11 mois (inclus) doivent recevoir deux doses de VARILRIX afin d'assurer une protection optimale contre la varicelle (voir rubrique 5.1). La deuxième dose doit être administrée après un intervalle minimum de 3 mois.

Enfants à partir de l'âge de 12 mois, adolescents et adultes

Les enfants âgés de 12 mois et plus, ainsi que les adolescents et les adultes doivent recevoir deux doses de VARILRIX afin d'assurer une protection optimale contre la varicelle (voir rubrique 5.1). La deuxième dose doit généralement être administrée au moins 6 semaines après la première dose.

En aucun cas l'intervalle entre les doses ne doit être inférieur à 4 semaines.

Sujets à haut risque de varicelle sévère

Les sujets à haut risque de varicelle sévère peuvent bénéficier d'un rappel de vaccination selon le schéma à 2 doses (voir rubrique 5.1). Un dosage périodique des anticorps dirigés contre la varicelle après l'immunisation peut être indiqué afin d'identifier les sujets qui pourraient bénéficier d'un rappel de vaccination. En aucun cas l'intervalle entre les doses ne doit être inférieur à 4 semaines.

Autre population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VARILRIX chez les nourrissons âgés de moins de 9 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Interchangeabilité

- Une dose unique de VARILRIX peut être administrée aux sujets ayant déjà reçu une dose unique d'un autre vaccin varicelleux.
- Une dose unique de VARILRIX peut être administrée suivie d'une dose unique d'un autre vaccin varicelleux.

Mode d'administration

VARILRIX doit être injecté par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM) dans la région deltoïdienne ou dans la région antéro-latérale de la cuisse.

VARILRIX doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets ayant un trouble hémostatique (par exemple une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

VARILRIX est contre-indiqué chez les sujets ayant un déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis) tel que (voir aussi rubrique 4.4) :

- sujets en états de déficit immunitaire avec un nombre total de lymphocytes inférieur à 1 200 par mm³ ;
- sujets présentant d'autres signes d'absence d'immunité cellulaire compétente (par exemple les patients ayant une leucémie, un lymphome, une dyscrasie sanguine, une infection par le VIH avec des manifestations cliniques) ;
- sujets actuellement ou récemment sous traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes). VARILRIX n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie locale ou par voie parentérale à faible dose (par exemple, pour la prophylaxie de l'asthme ou en traitement substitutif) ;
- déficit immunitaire combiné sévère ;
- agammaglobulinémie ;
- SIDA ou infection symptomatique due au VIH ou avec un taux âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ chez les enfants de moins de 12 mois : CD4+ 25% ; enfants de 12 à 35 mois : CD4+ 20% ; enfants de 36 à 59 mois : CD4+ 15%.

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la néomycine.

Cependant, un antécédent de dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication.

VARILRIX est contre-indiqué chez les sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité après une précédente administration d'un vaccin contre la varicelle.

Grossesse. De plus, une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination (voir rubrique 4.6).

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 les autres vaccins, l'administration de VARILRIX doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile sévère aiguë. Cependant, la présence d'une infection bénigne comme un rhume, ne devrait pas entraîner le report de la vaccination.

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

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Attendre l'évaporation de l'alcool ou d'autres agents désinfectants appliqués sur la peau avant toute injection du vaccin, car ils peuvent inactiver les virus atténués du vaccin.

Une protection limitée contre la varicelle peut être obtenue par la vaccination jusqu'à 72 heures après une exposition naturelle à la maladie (voir rubrique 5.1).

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

Comme avec d'autres vaccins varicelleux, des cas de varicelle peuvent survenir chez des sujets antérieurement vaccinés par VARILRIX. Ces varicelles sont habituellement peu sévères, avec un nombre plus faible de lésions et une fièvre moins importante comparées à celles observées chez les sujets non vaccinés.

Transmission

Il a été montré que la transmission du virus vaccinal OKA de la varicelle survient à un taux très faible dans l'entourage non immunisé du sujet vacciné présentant une éruption cutanée. La transmission du virus vaccinal OKA de la varicelle d'un sujet vacciné qui ne présente pas d'éruption cutanée dans l'entourage non immunisé ne peut être exclue.

Comparé aux sujets sains vaccinés, les patients atteints de leucémie sont plus susceptibles de développer une éruption papulo-vésiculaire (voir aussi rubrique 4.8). Dans ces cas également, l'évolution de la maladie dans l'entourage était faible.

Les sujets vaccinés, même ceux qui ne développent pas une éruption de type varicelle, doivent éviter dans la mesure du possible, d'avoir des contacts proches avec des sujets à haut risque "réceptifs" à la varicelle, jusqu'à 6 semaines après la vaccination. S'il s'avère impossible au sujet vacciné d'éviter tout contact avec des sujets à haut risque "réceptifs" à la varicelle, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal varicelleux doit être évalué, par rapport au risque d'acquérir et de transmettre le virus sauvage de la varicelle.

Sont considérés comme sujets à haut risque "réceptifs" à la varicelle :

- les sujets immunodéprimés (voir rubriques 4.3 et 4.4),
- les femmes enceintes sans antécédent documenté de varicelle ou sérologie indiquant une infection antérieure,
- les nouveau-nés de mères sans antécédent documenté de varicelle ou sérologie indiquant une infection antérieure.

La nature bénigne de l'éruption cutanée dans l'entourage en bonne santé indique que le virus reste atténué après passage par des hôtes humains.

Sujets à haut risque de varicelle sévère

On ne dispose que de données limitées provenant des essais cliniques avec VARILRIX (formulation à +4 °C) chez les sujets à haut risque de varicelle sévère.

La vaccination peut être envisagée chez les patients présentant de certains déficits immunitaires chez qui les bénéfices présentés attendus sont supérieurs aux risques (par exemple sujets infectés par le VIH asymptomatiques, déficits en sous-classe d'IgG, neutropénie congénitale, maladie granulomateuse chronique, déficits en complément).

Les patients immunodéprimés ne présentant pas de contre-indication à cette vaccination (voir rubrique 4.3) peuvent ne pas répondre aussi bien que les sujets immunocompétents, par conséquent, certains de ces patients peuvent contracter la varicelle en cas de contact, malgré

l'administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être attentivement surveillés, afin de détecter tout signe de varicelle.

En raison du risque potentiel de diminution de la réponse vaccinale et/ou de maladie disséminée, il convient de prendre en compte l'intervalle de temps entre la vaccination par VARILRIX et le traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.3).

Quelques rares cas de varicelle disséminée avec atteinte des organes internes suite à la vaccination avec un virus vaccinal OKA existent, principalement chez les sujets immunodéprimés.

VARILRIX ne doit pas être administré par voie intravasculaire ou par voie intradermique.

Encéphalite

Des cas d'encéphalite ont été signalés suite à l'administration post-commercialisation de vaccins varicelleux vivants atténués. Dans quelques cas, des issues fatales ont été observées, en particulier chez les patients immunodéprimés (voir la rubrique 4.3). Il convient d'indiquer aux personnes vaccinées ou à leurs parents de consulter rapidement un médecin en cas de symptômes évocateurs d'une encéphalite après la vaccination, tels qu'une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une ataxie accompagnée de fièvre et de maux de tête.

Teneur en phénylalanine

Le vaccin contient 331 microgrammes de phénylalanine par dose. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

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

Si un test tuberculinique doit être fait, il est préférable de l'effectuer avant ou en même temps que la vaccination, car il a été rapporté que les vaccins à virus vivants pourraient entraîner une diminution temporaire de la sensibilité cutanée à la tuberculine. Etant donné que cette anergie peut durer au maximum 6 semaines, le test tuberculinique ne doit pas être réalisé pendant cette période post-vaccinale afin d'éviter les résultats faussement négatifs.

Chez les sujets ayant reçu des immunoglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination devra être reportée d'au moins 3 mois, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la varicelle, acquis de façon passive.

La prise de salicylé doit être évitée dans les 6 semaines suivant la vaccination contre la varicelle, un syndrome de Reye ayant été rapporté suite à la prise de salicylés lors d'une varicelle naturelle.

Utilisation avec d'autres vaccins

Sujets sains

Des études cliniques sur des vaccins contenant le virus de la varicelle soutiennent l'administration concomitante de VARILRIX avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants : vaccin rougeole-oreillon-rubéole (ROR), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire à teneur réduite en antigènes (dTca), vaccin Haemophilus influenzae de type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HepB), vaccin hexavalent (DTCa-HepB-IPV/Hib), vaccin hépatite A (HepA), vaccin méningococcique du groupe B (Bexsero), vaccin conjugué méningococcique du groupe C (MenC), vaccin conjugué méningococcique des groupes A, C, W et Y (MenACWY) et vaccin conjugué pneumococcique (VPC).

Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Si le vaccin contre la rougeole n'est pas administré en même temps que VARILRIX, un intervalle d'au moins un mois doit être respecté entre l'administration de ces vaccins car le vaccin contre la rougeole peut entraîner une suppression à court terme de la réponse immunitaire cellulaire.

Sujets à haut risque de varicelle sévère

VARILRIX ne doit pas être administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués. Les vaccins inactivés peuvent être administrés à tout moment par rapport à VARILRIX, étant donné qu'aucune contre-indication spécifique n'a été établie. Cependant, les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec VARILRIX.

Toutefois, aucun effet délétère sur le fœtus n'a été documenté après l'administration chez la femme enceinte de vaccins contre la varicelle.

Femmes en âge de procréer

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du vaccin chez les femmes qui allaitent.

En raison du risque théorique de transmission de la souche virale du vaccin de la mère à l'enfant, VARILRIX n'est généralement pas recommandé pour les femmes qui allaitent (voir aussi rubrique 4.4). La vaccination des femmes exposées n'ayant pas d'antécédent de varicelle ou dont on sait qu'elles sont séronégatives devra être évaluée au cas par cas.

Fertilité

Aucune donnée disponible.

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

Aucune étude sur les effets de VARILRIX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

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

Cependant, certains effets mentionnés dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » peuvent affecter temporairement l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Données des essais cliniques

Sujets sains

Plus de 7 900 sujets ont participé à des essais cliniques évaluant le profil de réactogénicité du vaccin administré par voie sous-cutanée, seul ou de manière concomitante avec d'autres vaccins.

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur un total de 5 369 doses de VARILRIX administré seul à des nourrissons, enfants, adolescents et adultes.

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

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)

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

Classes de systèmes d'organes*	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Irritabilité
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées, somnolence
Affections oculaires	Rare	Conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Toux, rhinite
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Vomissements, nausées
	Rare	Diarrhée, douleur abdominale
	Fréquent	Eruption cutanée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption virale, prurit
	Rare	Urticaire
	Très fréquent	Douleur, érythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Pyrexie (température orale/axillaire ? 37,5 °C ou température rectale ? 38,0 °C)?, gonflement au site d'injection?
	Peu fréquent	Pyrexie (température orale/axillaire > 39,0 °C ou température rectale > 39,5 °C), fatigue, malaise

* Selon la terminologie MedDRA (Dictionnaire Médical des Affaires Règlementaires)

? Un gonflement au site d'injection et une pyrexie ont été très fréquemment rapportés lors d'essais cliniques conduits chez les adolescents et les adultes. Le gonflement au site d'injection a aussi été rapporté très fréquemment après la deuxième dose chez les enfants de moins de 13 ans.

Une tendance à une incidence plus élevée de la douleur, d'un érythème et du gonflement au site d'injection a été observée après la seconde dose comparée à la première dose.

Aucune différence n'a été observée au niveau du profil de réactogénicité, entre les sujets initialement séropositifs et les sujets initialement séronégatifs.

Dans un essai clinique, 328 enfants âgés de 11 à 21 mois ont reçu le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle de GlaxoSmithKline (GSK) (contenant la même souche de varicelle que VARILRIX) soit par voie sous-cutanée soit par voie intramusculaire. Un profil de sécurité comparable a été observé pour les deux voies d'administration.

Sujets à haut risque de varicelle sévère

On ne dispose que de données limitées issues des essais cliniques chez les sujets à haut risque de varicelle sévère. Cependant, les réactions associées aux vaccins (principalement des éruptions papulo-vésiculaires et une pyrexie) sont généralement bénignes. Comme pour les sujets sains, les érythèmes, gonflements et douleur au site d'injection sont bénins et transitoires.

Données post-commercialisation

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été identifiés dans de rares occasions pendant la surveillance post-commercialisation. Parce qu'ils ont été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue, une estimation exacte de leur fréquence ne peut être donnée.

Classes de systèmes d'organes*	Effets indésirables
Infections et infestations	Zona
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Affections du système nerveux	Encéphalite [?] , accident vasculaire cérébral, convulsion, cérébellite, symptômes de type cérébelleux (incluant une perturbation transitoire de la marche et une ataxie transitoire)
Affections vasculaires	Vascularite (incluant le purpura de Henoch-Schönlein et le syndrome de Kawasaki)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème polymorphe

* Selon la terminologie MedDRA (Dictionnaire Médical des Affaires Règlementaires)

? Voir la description de certains effets indésirables.

Description de certains effets indésirables

Des cas d'encéphalite ont été observés suite à la vaccination par des vaccins varicelleux vivants atténués. Une issue fatale a été signalée dans quelques cas, notamment chez des personnes immunodéprimées (voir la rubrique 4.4).

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 accidentelle d'une dose supérieure à la dose recommandée de VARILRIX ont été rapportés. Parmi ces cas, les événements indésirables suivants ont été rapportés : léthargie et convulsions. Dans les autres cas rapportés comme des surdosages, aucun événement indésirable n'a été associé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins viraux, Vaccins contre varicelle-zona, code ATC : J07BK01.

Mécanisme d'action

VARILRIX produit une infection varicelleuse atténuée cliniquement inapparente chez les sujets « réceptifs ».

La présence d'anticorps est considérée comme une preuve de protection, cependant, il n'y a pas de limite de protection établie pour la varicelle.

Effets pharmacodynamiques

Efficacité et efficacité sur le terrain

L'efficacité des vaccins Oka contre la varicelle de GlaxoSmithKline (GSK) dans la prévention de la varicelle confirmée (par Polymerase Chain Reaction (PCR) ou suite à l'exposition à un cas de varicelle) a été évaluée dans un large essai clinique randomisé mené dans plusieurs pays, utilisant le vaccin combiné rougeole - oreillons - rubéole de GSK (Priorix) comme témoin actif. Cet essai a été conduit en Europe où la vaccination généralisée contre la varicelle n'était pas appliquée à cette époque. Les enfants âgés de 12 à 22 mois ont reçu une dose de VARILRIX ou deux doses du vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle de GSK (Priorix-Tetra) à six semaines d'intervalle. L'efficacité du vaccin contre une varicelle confirmée quelle que soit la sévérité et contre une varicelle confirmée modérée ou sévère a été démontrée après une première période de suivi de 2 ans (durée médiane de 3,2 ans). La persistance de l'efficacité a été observée dans la même étude après des périodes de suivi à long terme de 6 ans (durée médiane de 6,4 ans) et de 10 ans (durée médiane de 9,8 ans). Les données sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Groupe	Période de suivi	Efficacité contre une varicelle confirmée, quelle que soit la sévérité	Efficacité contre une varicelle confirmée modérée ou sévère
---------------	-------------------------	---	--

Vaccin monovalent contre la varicelle (Oka) de GSK (VARILRIX) 1 dose N = 2 487	Suivi à 2 ans	65,4% (IC 97,5% : 57,2 ; 72,1)	90,7% (IC 97,5% : 85,9 ; 93,9)
	Suivi à 6 ans ⁽¹⁾	67,0% (IC 95% : 61,8 ; 71,4)	90,3% (IC 95% : 86,9 ; 92,8)
	Suivi à 10 ans ⁽¹⁾	67,2% (IC 95% : 62,3 ; 71,5)	89,5% (IC 95% : 86,1 ; 92,1)
Vaccin combiné rougeole, oreillons, rubéole et varicelle (Oka) de GSK (Priorix-Tetra) 2 doses N = 2 489	Suivi à 2 ans	94,9% (IC 97,5% : 92,4 ; 96,6)	99,5% (IC 97,5% : 97,5 ; 99,9)
	Suivi à 6 ans ⁽¹⁾	95,0% (IC 95% : 93,6 ; 96,2)	99,0% (IC 95% : 97,7 ; 99,6)
	Suivi à 10 ans ⁽¹⁾	95,4% (IC 95% : 94,0 ; 96,4)	99,1% (IC 95% : 97,9 ; 99,6)

N = nombre de sujets recrutés et vaccinés

(1) analyse descriptive

Dans les essais cliniques, la majorité des sujets vaccinés qui ont ensuite été exposés au virus de type sauvage ont été soit complètement protégés contre la varicelle clinique soit ont développé une forme plus légère de la maladie (c'est-à-dire : nombre réduit de vésicules, absence de fièvre).

Les données d'efficacité issues d'observations dans différents contextes (épidémies, études cas-témoins, études observationnelles, bases de données, modèles) suggèrent un niveau de protection plus élevé et une diminution de la survenue des cas de varicelle après deux doses de vaccin comparé à une seule dose.

L'impact d'une dose de VARILRIX dans la réduction des hospitalisations liées à la varicelle et des visites ambulatoires chez les enfants était respectivement de 81% et 87% dans l'ensemble.

Prophylaxie Post-Exposition

Les données publiées sur la prévention de la varicelle à la suite de l'exposition au virus de la varicelle sont limitées.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo incluant 42 enfants âgés de 12 mois à 13 ans, 22 enfants ont reçu une dose de VARILRIX et 20 enfants ont reçu une dose de placebo dans les 3 jours suivant l'exposition. Des pourcentages similaires (41% et 45% respectivement) d'enfants ont contracté la varicelle, mais le risque de développer une forme modérée à sévère de la maladie était 8 fois plus élevé dans le groupe placebo comparé au groupe vacciné (risque relatif = 8,0 ; IC 95% : 1,2 ; 51,5 ; P=0,003).

Dans une étude contrôlée incluant 33 enfants âgés de 12 mois à 12 ans, 15 sujets ont reçu le vaccin contre la varicelle (13 sujets ont reçu VARILRIX et 2 sujets ont reçu un autre vaccin contre la varicelle contenant la souche Oka) jusqu'à 5 jours après l'exposition et 18 sujets n'ont pas été vaccinés. En considérant les 12 enfants vaccinés dans les 3 jours après l'exposition, l'efficacité vaccinale était de 44% (IC 95% : -1 ; 69) dans la prévention de toute forme de la maladie et de 77% (IC 95% : 14 ; 94) dans la prévention des formes modérées ou sévères de la maladie.

Dans une étude de cohorte prospective (avec des taux d'attaque historiques comme témoins), 67 enfants, adolescents ou adultes ont reçu le vaccin contre la varicelle (55 sujets ont reçu

VARILRIX et 12 sujets ont reçu un autre vaccin contre la varicelle contenant la souche Oka) dans les 5 jours suivant l'exposition. L'efficacité vaccinale était de 62,3% (IC 95% : 47,8 ; 74,9) dans la prévention de toute forme de la maladie et de 79,4% (IC 95% : 66,4 ; 88,9) dans la prévention des formes modérées et sévères de la maladie.

Sujets à haut risque de varicelle sévère

Les patients souffrant de leucémie, les patients sous traitement immunosuppresseur (y compris la corticothérapie) pour une tumeur solide maligne, pour des maladies chroniques graves (telles que l'insuffisance rénale chronique, les maladies auto-immunes, les maladies du collagène, l'asthme bronchique sévère) ou suite à une transplantation d'organe, sont prédisposés à une varicelle naturelle sévère. La vaccination avec la souche Oka a démontré une réduction des complications de la varicelle chez ces patients.

Réponse immunitaire après administration par voie sous-cutanée

Sujets sains

Chez les enfants âgés de 11 mois à 21 mois, le taux de séroconversion mesuré par ELISA 6 semaines après la vaccination était de 89,6% après une dose de vaccin et de 100% après la seconde dose de vaccin.

Chez les enfants âgés de 9 mois à 12 ans, le taux de séroconversion global, mesuré par immunofluorescence indirecte (IFA) 6 semaines après la vaccination était > 98% après une dose de vaccin.

Chez les enfants âgés de 9 mois à 6 ans, le taux de séroconversion mesuré par IFA 6 semaines après la vaccination était de 100% après une seconde dose de vaccin. Une augmentation importante des titres en anticorps a été observée suite à l'administration d'une seconde dose (augmentation de la moyenne géométrique des titres de 5 à 26 fois).

Chez les sujets âgés de 13 ans et plus, le taux de séroconversion mesuré par IFA 6 semaines après la vaccination était de 100% après la seconde dose de vaccin. Un an après la vaccination, tous les sujets testés étaient toujours séropositifs.

Sujets à haut risque de varicelle sévère

Des données limitées issues des essais cliniques ont montré une immunogénicité chez les sujets à haut risque de varicelle sévère.

Réponse immunitaire après administration par voie intramusculaire

L'immunogénicité de VARILRIX administré par voie intramusculaire est basée sur une étude comparative dans laquelle 283 enfants en bonne santé âgés de 11 à 21 mois ont reçu le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle de GSK (contenant la même souche de varicelle que VARILRIX) soit par voie sous-cutanée soit par voie intramusculaire. Une immunogénicité comparable a été démontrée pour les deux voies d'administration.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base des tests conventionnels de sécurité effectués chez les animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre

Acides aminés (contenant de la phénylalanine).
Lactose anhydre
Sorbitol (E 420)
Mannitol (E 421)

Solvant

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

2 ans.

Après reconstitution, il est recommandé d'injecter le vaccin le plus tôt possible.

Cependant, il a été démontré que le vaccin reconstitué peut être conservé jusqu'à 90 minutes à température ambiante (25 °C) et jusqu'à 8 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). S'il n'est pas utilisé dans les délais et conditions de conservation recommandés, le vaccin reconstitué doit être jeté.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon unidose en verre (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyl).
0,5 mL de solvant en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc bromobutyl), avec ou sans aiguilles séparées dans les boîtes suivantes :

- avec 1 aiguille séparée : boîte de 1 ou 10.
- avec 2 aiguilles séparées : boîte de 1 ou 10.
- sans aiguille : boîte de 1 ou 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le solvant et le vaccin reconstitué doivent être inspectés visuellement. La couleur du vaccin reconstitué peut varier de pêche clair à rose en raison de variations mineures de pH. Il **peut contenir des particules translucides liées au produit**. Ceci est normal et n'altère pas l'activité du vaccin.

Ne pas administrer si le vaccin présente une autre coloration ou contient d'autres particules.

Le vaccin doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu en solvant de la seringue préremplie au flacon contenant la poudre.

Pour fixer l'aiguille à la seringue, lire attentivement les instructions illustrées par les images 1 et 2. Cependant, la seringue fournie avec VARILRIX peut être légèrement différente (sans filetage) de la seringue de l'illustration.

Dans ce cas, l'aiguille doit être fixée sans visser.

Toujours tenir la seringue par le corps, et non par le piston ou l'adaptateur Luer-Lock (LLA), et maintenir l'aiguille dans l'axe de la seringue (comme illustré dans l'image 2). Si vous ne respectez pas ces consignes, le LLA risque de se déformer et d'occasionner une fuite.

Lors de l'assemblage de la seringue, si le LLA se détache, une nouvelle dose de vaccin (nouvelle seringue et nouveau flacon) doit être utilisée.

1. Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (comme illustré dans l'image 1).

Veillez suivre les étapes ci-dessous, que le LLA tourne ou pas autour de l'axe de la seringue :

2. Fixer l'aiguille sur la seringue en connectant doucement la garde de l'aiguille sur le LLA et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage (comme illustré dans l'image 2).
3. Retirer le protège aiguille, ce qui peut être difficile.
4. Ajouter le solvant à la poudre. Le mélange doit être bien agité, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.
5. Prélever la totalité du contenu du flacon.
6. Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin. Dévisser l'aiguille du corps de la seringue et fixer l'aiguille d'injection en répétant l'étape 2 ci-dessus.

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23 RUE FRANCOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 362 772 2 9 : Poudre en flacon (verre, type I) muni d'un bouchon (bromobutyl) et recouvert d'une capsule flip-off (aluminium) + solvant en seringue préremplie (verre type I) munie d'un bouchon piston (bromobutyl) + 2 aiguilles. Boîte de 1.
- 34009 301 283 8 1 : Poudre en flacon (verre, type I) muni d'un bouchon (bromobutyl) et recouvert d'une capsule flip-off (aluminium) + solvant en seringue préremplie (verre type I) munie d'un bouchon piston (bromobutyl) sans aiguille. Boîte de 1.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I