1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VARIVAX poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin (vivant) contre la varicelle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Virus de la varicelle* (souche Oka/Merck) (vivant, atténué) ≥1350 UFP**
* Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5).
** UFP = unités formatrices de plaque

Ce vaccin peut contenir des traces de néomycine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable.

Poudre blanche à blanc cassé et solvant liquide clair, incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VARIVAX est indiqué pour la vaccination contre la varicelle chez les sujets à partir de l'âge de 12 mois (voir rubriques 4.2 et 5.1).

VARIVAX peut être administré à des nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines conditions, par exemple pour respecter les programmes de vaccination nationaux ou dans les situations d'épidémies (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

VARIVAX peut également être administré à des sujets « réceptifs » (susceptibles d'être atteints par la varicelle) qui ont été exposés à la varicelle. Pratiquée dans les 3 jours suivant l'exposition, la vaccination peut prévenir une infection clinique ou modifier son évolution. De plus, des données limitées indiquent que la vaccination pratiquée dans les 5 jours qui suivent l'exposition peut modifier l'évolution de l'infection (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

VARIVAX doit être utilisé suivant les recommandations officielles en vigueur.

Sujets de moins de 9 mois
VARIVAX ne doit pas être administré aux sujets de moins de 9 mois.

Sujets âgés de 9 mois et plus
Les sujets âgés de 9 mois et plus doivent recevoir deux doses de VARIVAX pour une protection optimale contre la varicelle (voir rubrique 5.1).

- Sujets âgés de 9 à 12 mois

Dans les situations où la vaccination débute entre l'âge de 9 et 12 mois, une deuxième dose est nécessaire et doit être administrée après un intervalle minimum de 3 mois (voir rubrique 5.1).

- Sujets âgés de 12 mois à 12 ans

Pour les sujets âgés de 12 mois à 12 ans, un intervalle d'un mois minimum doit être respecté entre l'administration de la première et de la deuxième dose (voir rubrique 5.1).

Remarque : les recommandations officielles en vigueur peuvent varier pour ce qui concerne le besoin d'une ou de deux doses et l'intervalle entre les doses de vaccins contenant le virus de la varicelle.

Les sujets âgés de 12 mois à 12 ans présentant une infection VIH asymptomatique [CDC classe 1] et ayant un pourcentage de lymphocytes T CD4+ ≥ 25%, doivent recevoir deux doses administrées à 12 semaines d'intervalle.

- Sujets âgés de 13 ans et plus

Les sujets âgés de 13 ans et plus doivent recevoir deux doses administrées à 4 à 8 semaines d'intervalle. Si l'intervalle entre les doses est supérieur à 8 semaines, la deuxième dose doit être administrée le plus tôt possible (voir rubrique 5.1).

Des données sur l'efficacité protectrice sont disponibles sur une période de 9 ans après la vaccination (voir rubrique 5.1). Cependant, la nécessité de doses de rappel n'a pas encore été établie.

Si VARIVAX doit être administré à des sujets séronégatifs vis-à-vis de la varicelle avant une période d'immunodépression prévue ou possible (tels ceux en attente d'une transplantation d'organe et ceux en rémission d'une affection maligne), le programme de vaccination devra tenir compte de l'intervalle nécessaire après la deuxième dose pour qu'une protection maximale soit obtenue (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Il n'existe pas de données concernant l'efficacité protectrice ou la réponse immunitaire à VARIVAX chez les personnes séronégatives de plus de 65 ans.

Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire (IM) ou par voie sous-cutanée (SC).
Le vaccin doit être administré de préférence dans la région antérolatérale de la cuisse chez les jeunes enfants et la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.
Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les patients souffrant de thrombocytopénie ou d'un problème de coagulation.

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du produit: voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à un vaccin contre la varicelle, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou la néomycine (qui peut être présente à l'état de traces, voir rubriques 2 et 4.4).
- Dyscrasies sanguines, leucémies, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasie maligne affectant les systèmes sanguin et lymphatique.
- Sujets sous traitement immunosuppresseur (y compris les corticostéroïdes à doses élevées) (voir section 4.8).
- Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis), par exemple déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et 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% (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Sujets ayant des antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée.
- Tuberculose active non traitée.
- Toute maladie accompagnée de fièvre > 38,5 ºC; une température inférieure ne constitue pas en elle-même une contre-indication à la vaccination.
- 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 particulières 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 tout vaccin injectable, une surveillance doit être effectuée et un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement au cas où une réaction anaphylactique rare surviendrait après l'administration du vaccin.

Comme pour d'autres vaccins, des réactions d'hypersensibilité sont possibles, vis-à-vis de la substance active, mais aussi de tous les excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la néomycine (qui peut être présente à l'état de traces, voir rubriques 2 et 4.3).

Comme d'autres vaccins, VARIVAX peut ne pas protéger tous les sujets contre la varicelle. Les essais cliniques n'ont évalué l'efficacité qu'à partir de 6 semaines après une dose unique administrée chez les sujets sains âgés jusqu'à 12 ans, ou 6 semaines après la deuxième dose chez les sujets plus âgés (voir rubrique 5.1).

La vaccination peut être envisagée chez les patients présentant de certains déficits immunitaires chez qui les bénéfices présentant 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.

Les sujets vaccinés doivent éviter l'utilisation de salicylés durant les 6 semaines après la vaccination (voir rubrique 4.5).

Transmission
La transmission du virus vaccinal varicelleux (souche Oka/Merck) entraînant une infection de la varicelle, y compris une maladie disséminée, peut survenir dans de rares cas entre des sujets vaccinés (qui développent ou non un rash de type varicelle) et des sujets « réceptifs » à la varicelle y compris chez des sujets sains ainsi que chez des sujets à hauts risques (voir rubrique 4.8).

C'est pourquoi les sujets vaccinés doivent éviter, dans la mesure du possible, d'avoir des contacts proches avec des sujets « réceptifs » à haut risque, pendant au moins 6 semaines après la vaccination.

S'il s'avère impossible au sujet vacciné d'éviter tout contact avec des sujets à haut risque, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal devra être évalué avant de vacciner, par rapport au risque d'acquérir et de transmettre le virus sauvage de la varicelle (voir rubrique 4.8).

Sont considérés comme sujets à haut risque:

- Les sujets immunodéprimés (voir rubrique 4.3);
- Les femmes enceintes sans antécédent connu de varicelle ou présentant une sérologie négative;
- Les nouveau-nés de mères sans antécédent connu de varicelle ou présentant une sérologie négative.

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.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose et est considéré comme étant essentiellement « sans sodium ».

Potassium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose et est considéré comme étant essentiellement « sans potassium ».

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

VARIVAX ne peut être mélangé avec aucun autre vaccin ou autre médicament dans la même seringue. Les autres vaccins injectables ou médicaments doivent être administrés séparément en des sites d'injection différents.

Administration concomitante avec d'autres vaccins
VARIVAX a été administré à de jeunes enfants de façon concomitante mais en un site d'injection séparé, avec un vaccin combiné rougeole, rubéole, oreillons, un vaccin conjugué *Haemophilus influenzae* type b, un vaccin hépatite B, un vaccin diphtérie/tétanos/coqueluche à germes entiers et un vaccin oral contre la poliomyélite. Aucune différence cliniquement notable de la réponse immunitaire vis-à-vis de ces antigènes n'a pu être mise en évidence. Si le vaccin contre la varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) n'est pas administré simultanément avec le vaccin vivant rougeole, rubéole, oreillons, un intervalle d'un mois entre l'administration de deux vaccins à virus vivants doit être respecté.

VARIVAX peut être administré de manière concomitante avec un vaccin pneumococcique conjugué, à des sites d'injection différents.

L'administration concomitante de VARIVAX et de vaccins combinés tels que tétravalents, pentavalents ou hexavalents avec diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire [DTaP] n'a pas été évaluée.

La vaccination doit être différée de 5 mois au moins après une transfusion sanguine ou plasmatique, ou l'administration d'immunoglobulines humaines normales ou d'immunoglobulines spécifiques de la varicelle.

L'administration de produits sanguins contenant des anticorps contre le virus de la varicelle, y compris les immunoglobulines spécifiques de la varicelle ou d'autres immunoglobulines, durant le mois qui suit l'administration d'une dose de VARIVAX peut diminuer la réponse immunitaire au vaccin et ainsi réduire son efficacité. Aussi, l'administration d'un de ces produits doit être évitée pendant un mois après l'administration d'une dose de VARIVAX, à moins que cela ne soit considéré comme essentiel.

Les sujets vaccinés doivent éviter l'utilisation de salicylés pendant les 6 semaines qui suivent la vaccination avec VARIVAX : des cas de syndrome de Reye ont été rapportés après la prise de salicylés chez des sujets ayant contracté une varicelle de type sauvage (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité
Aucune étude de reproduction n'a été effectuée chez l'animal avec VARIVAX. Le potentiel de diminution de la fécondité par VARIVAX n'a pas été évalué.

Grossesse
Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec VARIVAX.
Aucune étude n'a été réalisée avec VARIVAX chez la femme enceinte.
Toutefois, aucun effet délétère sur le fœtus n'a été documenté après l'administration chez la femme enceinte de vaccins contre la varicelle. On ne sait pas si VARIVAX peut provoquer des effets nocifs pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la fonction reproductrice.
Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débuter une grossesse de différer leur projet.

Allaitement
En raison du risque théorique de transmission de la souche virale vaccinale de la mère à l'enfant, VARIVAX n'est généralement pas recommandé aux femmes qui allaitent (voir également la rubrique 4.4).
La vaccination de femmes exposées, qui n'ont pas d'antécédent de varicelle ou connues pour être séronégatives, devra être évaluée au cas par cas.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Au cours des études cliniques, les formulations congelées et réfrigérées du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) ont été administrées à environ 17.000 sujets sains âgés de ≥ 12 mois qui étaient suivis pendant une période de 42 jours après chaque dose. Aucun risque accru d'évènements indésirables n'a été observé en cas d'administration de VARIVAX à des sujets séropositifs vis-à-vis de la varicelle. Le profil de sécurité de la formulation réfrigérée du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) était généralement similaire à celui des formulations précédentes du vaccin.

Dans une étude en double-aveugle contrôlée versus placebo, conduite chez 956 sujets sains âgés de 12 mois à 14 ans, dont 914 étaient séronégatifs vis-à-vis de la varicelle, les seuls évènements indésirables observés à un taux significativement supérieur chez les vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu le placebo, ont été: douleur (26,7% versus 18,1%) et rougeur (5,7% versus 2,4%) au site d'injection, et éruption cutanée de type varicelle non localisée au site d'injection (2,2% versus 0,2%).

Au cours d'une étude clinique, 752 enfants ont reçu du VARIVAX soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée. Le profil global de sécurité du vaccin administré par une ou l'autre des deux voies d'administration était comparable, bien que les réactions au site d'injection aient été moins fréquentes dans le groupe intramusculaire (20,9%) par rapport au groupe sous-cutané (34,3%).

Dans une étude de post-commercialisation avec le vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck), menée pour évaluer l'innocuité à court terme (suivi pendant 30 ou 60 jours) chez environ 86.000 enfants âgés de 12 mois à 12 ans et chez 3.600 sujets âgés de 13 ans et plus, aucun événement indésirable grave lié à la vaccination n'a été rapporté.

b. Résumé des réactions indésirables sous forme de tableaux

Etudes cliniques

Dans les études cliniques au cours desquelles le lien de causalité a été évalué (5185 sujets), les évènements indésirables suivants, associés temporellement avec la vaccination, ont été rapportés:

Les événements indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante :
Très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1000, < 1/100), rares (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans (1 dose)

Evénements indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Lymphadénopathie, lymphadénite, thrombocytopénie	Rares
Affections du système nerveux	
Céphalées, somnolence	Peu fréquents
Apathie, agitation, hypersomnie, démarche anormale, convulsions fébriles, trémor	Rares
Affections oculaires	
Conjonctivite	Peu fréquents
Conjonctivite aiguë, larmoiement, œdème de la paupière, irritation	Rares
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Otalgie	Rares
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux, congestion nasale, congestion respiratoire, rhinorrhée	Peu fréquents
Sinusite, éternuements, congestion pulmonaire, rhinite, respiration sifflante, bronchite, infection respiratoire, pneumonie	Rares
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Anorexie	Peu fréquents
Infections et infestations	
Infection du système respiratoire supérieur	Fréquents
Gastroentérite, otite, otite moyenne, pharyngite, varicelle, exanthème viral, infection virale	Peu fréquents
Infection, syndrome pseudo-grippal	Rares

Affections gastro-intestinales	
Diarrhée, vomissements	Peu fréquents
Douleur abdominale, nausées, sang dans les selles, ulcère de la bouche	Rares
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée de type varicelle (réaction généralisée avec une médiane de 5 lésions)	Fréquents
Dermatite de contact, érythème, prurit, urticaire	Peu fréquents
Bouffées de chaleur, vésicule, dermatite atopique, éruption cutanée de type urticaire, contusion, dermatite, éruption médicamenteuse, infection cutanée	Rares
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Douleurs musculo-squelettiques, myalgie, raideur	Rares
Affections vasculaires	
Extravasation	Rares
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre	Très fréquents
Erythème au site d'injection, éruption cutanée, douleur/sensibilité/sensation douloureuse, gonflement, et éruption cutanée de type varicelle (réaction au site d'injection avec une médiane à 2 lésions)	Fréquents
Asthénie/fatigue; ecchymose au site d'injection, hématome, induration, éruption cutanée; malaise	Peu fréquents
Eczéma au site d'injection, grosseur, chaleur; éruption cutanée de type urticaire, décoloration, inflammation, raideur, œdème/gonflement, sensation de chaleur, chaleur au toucher	Rares
Affections psychiatriques	
Irritabilité	Fréquents
Pleurs, insomnie, troubles du sommeil	Peu fréquents

Sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans (2 doses reçues ≥ 3 mois d'intervalle)

Les événements indésirables graves suivants, associés temporellement à la vaccination, ont été rapportés chez les sujets âgés de 12 mois à 12 ans après administration du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) : diarrhée, convulsions fébriles, fièvre, arthrite post-infectieuse, vomissements.

La fréquence des évènements indésirables systémiques rapportés au cours des études cliniques à la suite de l'administration d'une deuxième dose de VARIVAX était généralement similaire voire plus basse que celle observée avec la première dose. La fréquence des réactions au niveau du site d'injection (érythème et gonflement essentiellement) était plus élevée après la deuxième dose (voir rubrique 5.1 pour une description de l'étude).

Sujets sains âgés de 13 ans et plus (la majorité ayant reçu 2 doses à 4 à 8 semaines d'intervalle)

Le lien de causalité n'a pas été évalué chez les sujets âgés de 13 ans et plus, à l'exception évènements indésirables graves.
Cependant, durant les études cliniques (1.648 sujets), les effets suivants ont été temporellement associés à la vaccination:

Evénements indésirables	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée de type varicelle, (réaction généralisée avec une médiane de 5 lésions)	Fréquents
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre ≥ 37,7°C (mesurée oralement); érythème, douleur/sensibilité et gonflement au site d'injection	Très fréquents
Eruption cutanée, prurit et éruption cutanée de type varicelle au site d'injection (réaction au site d'injection avec une médiane de 2 lésions)	Fréquents
Ecchymose, hématome, induration, engourdissement et chaleur au site d'injection	Peu fréquents
Hyperpigmentation, raideur	Rares

Surveillance de post-commercialisation

Au cours de l'utilisation mondiale post-commercialisation, les événements indésirables suivants liés temporellement à VARIVAX ont été rapportés spontanément :

Evénements indésirables[+]
Affections hématologiques et du système lymphatique
Anémie aplastique, thrombocytopénie (y compris purpura thrombopénique idiopathique), lymphadénopathie
Affections du système nerveux
Accident vasculaire cérébral; convulsions fébriles et afébriles; syndrome de Guillain-Barré; myélite transverse; paralysie de Bell; ataxie*; étourdissements/vertiges; paresthésies; syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Pneumopathie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Syndrome de Stevens-Johnson ; érythème multiforme; purpura d'Henoch-Schönlein; infections bactériennes secondaires de la peau et des tissus mous, y compris cellulite
Infections et infestations
Encéphalite*‡; pharyngite; pneumonie*; varicelle (souche du vaccin); zona*‡, méningite aseptique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Irritabilité
Affections du système immunitaire
Anaphylaxie (y compris le choc anaphylactique) et phénomènes liés tels que l'œdème angioneurotique, l'œdème facial et l'œdème périphérique ; anaphylaxie chez les sujets avec ou sans antécédents d'allergie
Affections gastro-intestinales
Nausées, vomissements

[+] Étant donné que ces événements sont rapportés de manière volontaire au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin. C'est pourquoi la fréquence de ces

événements indésirables est qualifiée d'« inconnue »
* Ces évènements indésirables rapportés après administration du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) sont également rapportés lors d'une varicelle sauvage. Le suivi de surveillance post-commercialisation (active ou passive) n'indique pas d'augmentation du risque de survenue de ces évènements indésirables suite à la vaccination, comparé à ce qu'il est observé au cours de la maladie (voir rubrique 5.1).
‡ (voir rubrique c).

Les rashs post-vaccination dans lesquels la souche Oka/Merck a été isolée étaient généralement bénins (voir rubrique 5.1).

c. Description de réactions indésirables sélectionnées

Cas de zona dans les études cliniques
Au cours des études cliniques, 12 cas de zona ont été rapportés sur 9.543 sujets vaccinés âgés de 12 mois à 12 ans durant un suivi de 84.414 années-personnes. L'incidence calculée représente donc au moins 14 cas par 100.000 années-personnes, comparé à 77 cas sur 100.000 années-personnes suite à une infection varicelle de type sauvage. Sur 1.652 sujets vaccinés âgés de 13 ans et plus, 2 cas de zona ont été rapportés. Les 14 cas rapportés lors des études cliniques étaient tous bénins et aucune séquelle n'a été rapportée.

Dans une autre étude clinique impliquant des sujets âgés de 12 mois à 12 ans, 2 cas de zona ont été rapportés dans le groupe recevant une dose de vaccin et aucun cas n'a été rapporté dans le groupe recevant deux doses; les sujets ont été suivis durant les 10 années qui ont suivi la vaccination.

Les données de surveillance active chez des enfants vaccinés avec un vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) et suivis pendant 14 ans après la vaccination n'ont pas montré d'augmentation de la fréquence d'herpes zoster par rapport aux enfants exposés à la souche sauvage du virus de la varicelle à l'époque avant vaccination. L'effet à long terme du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) sur l'incidence de l'herpes zoster est cependant inconnu à ce jour (voir rubrique 5.1).

Complications associées à la varicelle
Des complications de la varicelle provenant de la souche vaccinale telles que le zona et une maladie disséminée comme la méningite aseptique et l'encéphalite ont été signalées chez des sujets immunodéprimés et immunocompétents. Quelques cas d'encéphalite d'issue fatale ont été observés suite à la vaccination avec des vaccins varicelleux vivants atténués, en particulier chez les personnes immunodéprimées (voir rubrique 4.4).

Transmission
D'après des cas isolés signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, le virus vaccinal peut être dans de rares cas transmis à des personnes en contact avec des personnes vaccinées qui développent, ou ne développent pas, un rash de type varicelle (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) avec d'autres vaccins pédiatriques
Lors de l'administration simultanée du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) avec le vaccin rougeole, rubéole, oreillons (M-M-R II) chez des sujets âgés de 12 à 23 mois, de la fièvre (≥ 38,9 °C; température prise par voie orale, jours 0 à 42 après vaccination) a été rapportée à un taux de 26 à 40% (voir aussi rubrique 4.5).

d. Autre population particulière

Sujets immunodéprimés (voir section 4.3)
Des cas de rétinite nécrosante ont été rapportés chez des sujets immunodéprimés, après commercialisation.

Personnes âgées
L'expérience tirée des essais cliniques n'a pas identifié de différences entre le profil de sécurité pour les personnes âgées (sujets âgés de 65 ans et plus) et celui pour les sujets plus jeunes.

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: **en Belgique :** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

L'administration par erreur d'une dose plus importante de vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) que la dose recommandée a été rapportée (exemples : une dose plus élevée que celle recommandée, injection de plus d'une dose, intervalle entre deux doses plus court que celui recommandé). Les évènements indésirables suivants ont été rapportés: rougeur, douleur et inflammation au site d'injection; irritabilité; troubles gastro-intestinaux (ex. hématémèse, émèse fécale, gastroentérite avec vomissements et diarrhée); toux et infection virale. Aucun de ces cas n'a présenté de séquelles à long terme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique: vaccins viraux – virus de la varicelle

Code ATC: JO7BK01

Evaluation de l'efficacité clinique

Efficacité chez les sujets âgés de moins de 12 mois
L'efficacité clinique n'a pas été évaluée lorsque la vaccination a été effectuée chez un enfant âgé de moins de 12 mois.

Schéma à une dose chez des sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans
La compilation des études cliniques effectuées avec les formulations précédentes du vaccin varicelle(vivant) (souche Oka/Merck), à des doses allant de 1.000 à 17.000 Unit Formant Plages (UFP) environ, montre que la plupart des sujets qui ont reçu le vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) et qui ont été exposés au virus sauvage ont été totalement protégés ou ont développé une forme atténuée de la maladie.

En particulier, l'efficacité protectrice du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck), débutant 42 jours après la vaccination a été évaluée de trois manières différentes :

1) une étude en double aveugle contrôlée versus placebo sur une période de deux ans (N=956; efficacité de 95 à 100%; formulation contenant 17.430 UFP) ;

2) évaluation de la protection vis-à-vis de la maladie après exposition au sein du foyer familial pendant une période d'observation de 7 à 9 ans (N=259; efficacité de 81 à 88%; formulation contenant 1.000-9.000 UFP) et

3) comparaison sur une période de 7 à 9 ans du nombre de varicelle chez les sujets vaccinés par rapport aux données historiques de 1972 à 1978 (N=5.404; efficacité de 83 à 94% formulation contenant 1.000-9.000 UFP).

Dans un groupe de 9.202 enfants âgés de 12 mois à 12 ans ayant reçu une dose du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck), 1.149 cas d'infection (survenant plus de 6 semaines après la vaccination) ont été observés après un suivi s'étendant sur une période de 13 ans.
Sur ces 1.149 cas, 20 cas (1,7%) ont été considérés comme graves (nombre de lésions ≥ 300, température buccale ≥ 37,8 °C). Ces données, comparées aux 36% de cas d'infections graves observés après infection par le virus sauvage chez les sujets contrôles non vaccinés (données historiques), correspondent à une diminution relative de 95% des cas d'infection grave observés chez les sujets vaccinés ayant contracté l'infection après la vaccination.

La prévention de la varicelle par la vaccination a été étudiée 3 jours après exposition à la maladie dans deux études cliniques contrôlées portant sur un petit nombre de sujets. La première étude a démontré qu'aucun des 17 enfants vaccinés n'avait développé la varicelle à la suite de l'exposition au sein du foyer familial comparé aux 19 enfants sur 1es 19 contacts non vaccinés. Dans la seconde étude contrôlée versus placebo, seul un des 10 enfants dans le groupe des sujets vaccinés contre 12 des 13 dans le groupe placebo, a développé la varicelle. Dans une étude non contrôlée en milieu hospitalier, 148 patients, dont 35 étaient immunodéprimés, ont reçu une dose de vaccin varicelle 1 à 3 jours après exposition et aucun n'a développé la varicelle.

Les données publiées sur la prévention de la varicelle à 4 à 5 jours après l'exposition sont limitées. Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo, 26 enfants « réceptifs » à la varicelle et ayant dans leur famille un cas de varicelle (frère ou sœur) ont été inclus. Dans le groupe des vaccinés, 4 des 13 enfants (30,8%) ont développé la varicelle, dont 3 enfants avaient été vaccinés aux 4 ème et 5ème jours. Cependant, la maladie était bénigne (1, 2 et 50 lésions). Au contraire, 12 des 13 enfants (92,3%) dans le groupe placebo ont développé une varicelle typique (60 à 600 lésions). Ainsi, la vaccination 4 à 5 jours après exposition à la varicelle peut modifier l'évolution de cas secondaires de varicelle.

Schéma à deux doses chez des sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans
Dans une étude comparant une dose (N=1114) à deux doses (N=1102) administrées à 3 mois d'intervalle, l'efficacité estimée du vaccin contre toutes les formes de gravité de la varicelle sur une période d'observation de 10 ans était de 94% pour une dose et de 98% pour deux doses ($p<0.001$). Sur cette période d'observation de 10 ans, le taux cumulé de varicelle était de 7,5% après une dose et de 2,2% après deux doses. La plupart des cas de varicelle rapportés chez les sujets vaccinés avec une ou deux doses étaient bénins.

Schéma à deux doses chez des sujets sains âgés de 13 ans ou plus
L'efficacité protectrice après administration de deux doses à 4 ou 8 semaines d'intervalle chez les sujets âgés de 13 ans ou plus, a été évaluée après exposition au sein du foyer familial durant 6 à 7 ans après la vaccination. Le taux d'efficacité clinique variait entre environ 80 et 100%.

Immunogénicité du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck)
Schéma à une dose chez des sujets âgés de 12 mois à 12 ans
Les études cliniques ont démontré que l'immunogénicité de la formulation réfrigérée est similaire à l'immunogénicité des formulations précédentes qui ont évalué l'efficacité du vaccin.

Il a été montré qu'un titre ≥ 5 unités gpELISA/ml (gpELISA est un test très sensible non commercialisé) 6 semaines après la vaccination est corrélé à la protection clinique. Cependant, il n'est pas démontré qu'un titre ≥ 0,6 unité gpELISA/ml corresponde à une protection à long terme.

Réponse immunitaire humorale chez les sujets âgés de 12 mois à 12 ans
Une séroconversion (qui correspond à un titre d'anticorps ≥ 0,6 unité gpELISA/ml) a été observée chez 98% des 9.610 sujets « réceptifs » âgés de 12 mois à 12 ans qui ont reçu des doses comprises entre 1000 et 50000 UFP. Des titres d'anticorps contre la varicelle ≥ 5 unités gpELISA/ml ont été observés chez environ 83% de ces sujets.

Chez les sujets âgés de 12 à 23 mois, l'administration de VARIVAX (8.000 UFP/dose ou 25.000 UFP/dose) réfrigéré a induit, 6 semaines après la vaccination, des titres d'anticorps contre la varicelle ≥ 5 unités gpELISA/ml, chez 93% des sujets vaccinés.

Réponse immunitaire humorale chez les sujets âgés de 13 ans et plus
Chez 934 sujets âgés de 13 ans et plus, plusieurs études cliniques avec le vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck), à des doses variant de 900 à 17.000 UFP environ, ont montré que le taux de séroconversion (titre d'anticorps ≥ 0,6 unités gpELISA/ml) observé après une dose de vaccin variait de 73 à 100% et que la proportion des sujets avec des titres d'anticorps ≥ 5 unités gpELISA/ml variait de 22 et 80%.

Après deux doses du vaccin (601 sujets) contenant de 900 à 9.000 UFP environ, le taux de séroconversion variait de 97 à 100% et la proportion des sujets avec des titres d'anticorps ≥ 5 unités gpELISA/ml variait de 76 à 98%.

Il n'existe aucune donnée sur la réponse immunitaire de VARIVAX chez les personnes séronégatives vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV) âgées de

≥ 65 ans.

Immunité humorale en fonction de la voie d'administration
Une étude comparative chez 752 sujets recevant VARIVAX soit par voie intramusculaire soit par voie sous-cutanée a montré une immunogénicité comparable avec les deux voies d'administration.

Schéma à deux doses chez des sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans
Lors d'une étude multicentrique, les enfants sains âgés de 12 mois à 12 ans ont reçu soit une dose de VARIVAX soit deux doses administrées à 3 mois d'intervalle. Les résultats d'immunogénicité sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	VARIVAX Schéma à une dose (N = 1114)	VARIVAX Schéma à deux doses (N = 1102)	
	6 semaines après la vaccination	6 semaines après la dose 1	6 semaines après la dose 2
Taux de séroconversion	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Pourcentage avec titres en anticorps VZV ≥5 unités gpELISA/ml (taux de séroprotection)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Moyenne géométrique des titres (unités gpELISA/ml)	12,0	12,8	141,5

Les résultats de cette étude et d'autres études au cours desquelles une deuxième dose de vaccin a été administrée 3 à 6 ans après la dose initiale démontrent un effet rappel significatif de la réponse en anticorps VZV avec une deuxième dose. Les niveaux d'anticorps VZV l'administration de deux doses avec un intervalle de 3 à 6 sont comparables à ceux obtenus lorsque les deux doses sont administrées à 3 mois d'intervalle. Les taux de séroconversion étaient approximativement de 100% après la première dose et de 100% après la deuxième dose. Les taux de séroprotection du vaccin (≥5 unités gpELISA/ml) étaient approximativement de 85% après la première dose et de 100% après la deuxième et le titre moyen géométrique (TMG) a été multiplié approximativement par 10 après la deuxième dose (pour la sécurité voir rubrique 4.8).

Schéma à deux doses chez des sujets sains âgés de 9 *à* 12 m*ois au moment de la première* dose

Une étude clinique a été réalisée avec le vaccin combiné rougeole/oreillons/rubéole et varicelle (Oka/Merck) (RORV) administré avec un schéma à 2 doses espacées de 3 mois, chez 1 620 sujets sains âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose.

Le profil de tolérance après la dose 1 et la dose 2 était généralement comparable dans toutes les cohortes d'âge.

Dans l'ensemble d'analyse intégral (FAS, Full Analysis Set, correspondant aux sujets vaccinés indépendamment de leur titre d'anticorps initial), des taux de séroprotection contre la varicelle de 100% ont été observés après la dose 2, quel que soit l'âge du sujet vacciné au moment de la première dose.

Les taux de séroprotection et les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps anti-varicelle pour l'ensemble d'analyse intégral sont fournis dans le tableau suivant.

	Vaccin RORV Dose 1 à 9 mois / Dose 2 à 12 mois (N = 527)		Vaccin RORV Dose 1 à 11 mois / Dose 2 à 14 mois (N = 480)		Vaccin RORV Dose 1 à 12 mois / Dose 2 à 15 mois (N = 466)	
	6 semaines après la dose 1	6 semaines après la dose 2	6 semaines après la dose 1	6 semaines après la dose 2	6 semaines après la dose 1	6 semaines après la dose 2
Taux de séroprotection contre la varicelle [IC 95%] (titre ≥ 5 unités gpELISA/ml)	93,1% [90,6 ; 95,1]	100% [99,3 ; 100]	97,0% [95,1 ; 98,4]	100% [99,2 ; 100]	96,5% [94,4 ; 98,0]	100% [99,2 ; 100]
Moyenne géométrique des titres [IC 95%] (unités gpELISA/m)	12 [12 ; 13]	321 [293 ; 352]	15 [14 ; 15]	411 [376 ; 450]	15 [14 ; 15]	481 [441 ; 526]

Durée de la réponse immunitaire
Schéma à une dose chez des sujets âgés de 12 mois à 12 ans
Lors de ces études cliniques concernant des sujets sains âgés de 12 mois à 12 ans, ayant été suivis à long terme après l'administration d'une dose de vaccin, des anticorps détectables contre la varicelle (≥ 0,6 unités gpELISA/ml) étaient présents chez 99,1% (3.092/3.120) des sujets à 1 an, chez 99,4% (1.382/1.391) à 2 ans, chez 98,7% (1.032/1.046) à 3 ans, chez 99,3% (997/1.004) à 4 ans, chez 99,2% (727/733) à 5 ans et chez 100% (432/432) à 6 ans.

Schéma à deux doses chez des sujets âgés de 12 mois à 12 ans
Sur une période de suivi de 9 ans, les TMG et le pourcentage de sujets ayant des titres d'anticorps VZV ≥5 unités gpELISA/ml chez les sujets ayant reçu deux doses étaient supérieurs à ceux des sujets ayant reçu une dose pour la première année de suivi, et comparables durant la période de suivi globale. Le taux cumulé de persistance des anticorps VZV avec les deux schémas est resté très élevé après 9 ans de suivi (99,0% pour le groupe ayant reçu une dose et 98,8% pour le groupe ayant reçu deux doses).

Sujets âgés de 13 ans ou plus
Dans les études cliniques impliquant des sujets sains âgés de 13 ans et plus ayant reçu deux doses de vaccin, des anticorps détectables contre la varicelle (≥ 0,6 unités gpELISA/ml) étaient présents chez 97,9% des sujets (568/580) à 1 an, chez 97,1% (34/35) à 2 ans, chez 100% (144/144) à 3 ans, chez 97,0% (98/101) à 4 ans, chez 97,5% (78/80) à 5 ans, et chez 100% (45/45) à 6 ans après vaccination.

Une augmentation du titre d'anticorps a été observée chez les sujets vaccinés après exposition au virus sauvage de la varicelle ce qui pourrait indiquer une persistance à long terme des titres d'anticorps après vaccination dans ces études cliniques. La durée de la réponse immunitaire suite à l'administration du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) en l'absence d'effet rappel naturel par le virus sauvage n'est pas connue (voir rubrique 4.2).

La mémoire immunitaire a été démontrée par l'administration d'une dose de rappel de vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck) 4 à 6 ans après la première vaccination chez 419 sujets, âgés de 1 à 17 ans au moment de la première injection. Les TMG sont passés de 25,7 unités gpELISA/ml avant la dose de rappel à 143,6 unités gpELISA/ml environ 7-10 jours après la dose de rappel.

Effectivité du vaccin varicelle (vivant) (souche Oka/Merck)

Études observationnelles sur l'effectivité à long terme de VARIVAX
Les données de surveillance de deux études observationnelles d'effectivité menées aux USA ont confirmé que la vaccination généralisée contre la varicelle réduit le risque de varicelle d'environ 90%. En outre, la réduction du risque de varicelle était maintenue au niveau de la population pendant au moins 15 ans tant chez les personnes vaccinées que chez les personnes non vaccinées. Les données suggèrent également que la vaccination contre la varicelle réduit le risque d'herpes zoster chez les personnes vaccinées.

Dans la première étude, une étude de cohorte prospective à long terme, environ 7600 enfants vaccinés contre la varicelle en 1995 dans leur seconde année de vie ont été activement suivis pendant 14 ans afin d'évaluer la fréquence des cas de varicelle et d'herpes zoster. À la fin de l'étude en 2009, il s'avère que 38% des enfants de l'étude avait reçu une seconde dose de vaccin varicelle. (En 2006, une seconde dose de vaccin varicelle était recommandée aux USA.) Sur l'ensemble du suivi, l'incidence de la varicelle était environ 10 fois inférieure chez les enfants vaccinés que chez les enfants du même âge de l'époque où on ne disposait pas d'un vaccin ; l'effectivité estimée du vaccin sur la période de l'étude était de 73 à 90%. En ce qui concerne les cas d'herpes zoster pendant la période de suivi, ils étaient moins nombreux chez les vaccinés contre la varicelle que chez les enfants du même âge exposés à la souche sauvage du virus de la varicelle à l'époque où on ne disposait pas d'un vaccin (risque relatif = 0,61 ; IC 95% = 0,43–0,89). Les cas de varicelle et d'herpes zoster étaient généralement légers.

Dans une seconde étude de surveillance à long terme, cinq enquêtes transversales sur l'incidence de la varicelle, portant chacune sur un échantillon aléatoire d'environ 8000 enfants et adolescents âgés de 5 à 19 ans, ont été menées sur 15 ans, de 1995 (avant la vaccination) à 2009. Les résultats ont montré un déclin progressif de l'incidence des cas de varicelle d'au total 90 à 95% (d'environ 10 à 20 fois) de 1995 à 2009 dans toutes les classes d'âge, tant chez les enfants et adolescents non vaccinés que chez les vaccinés. On a aussi observé une diminution de 90% (d'environ 10 fois) du taux d'hospitalisation pour varicelle dans toutes les classes d'âge.

Administration concomitante
Dans une étude en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif (Protocole V114-029), 1 720 nourrissons en bonne santé ont été randomisés

pour recevoir Vaxneuvance (un VPC 15-valent) ou un VPC 13-valent. Les nourrissons recevaient également d'autres vaccins pédiatriques standards, dont VARIVAX, qui était administré de manière concomitante avec un vaccin pneumococcique conjugué entre l'âge de 12 et 15 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

Les études classiques de sécurité pré-cliniques n'ont pas été effectuées, dans la mesure où il n'y a pas de données pré-cliniques particulières concernant la sécurité, autres que les données déjà incluses dans les autres du RCP.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre:
Saccharose
Gélatine hydrolysée
Urée
Chlorure de sodium
L-glutamate monosodique
Phosphate disodique anhydre
Phosphate monopotassique
Chlorure de potassium

Pour des informations concernant les composants résiduels à l'état de traces : voir rubriques 2, 4.3 et 4.4.

Solvant:
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

24 mois (2 ans)

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 30 minutes à une température de +20 °C à +25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon
Poudre en flacon (en verre de Type I) avec un bouchon (en caoutchouc butyle) et une capsule (en aluminium).

Seringue préremplie
Solvant en seringue préremplie (en verre de Type I) avec bouchon-piston (en caoutchouc bromo ou chlorobutyle) et un embout (caoutchouc styrène-butadiène), sans aiguille.
Solvant en seringue préremplie (en verre de Type I) avec bouchon-piston (en caoutchouc bromo ou chlorobutyle) et un embout (en caoutchouc styrène-butadiène) avec 2 aiguilles séparées dans le blister.

Boîtes de 1 ou 10 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination et autres manipulations

Avant reconstitution, le flacon contient une poudre blanche à blanc cassé et la seringue préremplie contient un solvant liquide clair, incolore. Le vaccin reconstitué est un liquide clair, incolore à jaune pâle.

Evitez tout contact avec des désinfectants.

Pour reconstituer le vaccin, utiliser uniquement le solvant fourni avec la seringue préremplie.

Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles distinctes pour chaque patient afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'un sujet à une autre.

Une aiguille doit être utilisée pour la reconstitution et une nouvelle aiguille distincte pour l'injection.

Instructions pour la préparation du vaccin

Pour fixer l''aiguille, elle doit être fermement placée sur l'embout de la seringue et bien fixée via une rotation.

Injecter la totalité du contenu de la seringue préremplie dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de bien mélanger.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement afin de détecter toute particule étrangère et/ou modification de son apparence. Le vaccin ne doit pas être utilisé si une particule quelconque est remarquée ou si le vaccin n'a pas l'apparence d'un liquide clair et incolore à jaune pâle après reconstitution.

Il est recommandé d'administrer le vaccin immédiatement après reconstitution afin de minimiser la perte d'activité. Jeter le vaccin reconstitué s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.

Ne pas congeler le vaccin reconstitué.

Prélever la totalité du contenu du flacon avec une seringue, changer l'aiguille et injecter le vaccin par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

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

MSD Belgium, Boulevard du Souverain 25, B-1170 Bruxelles, Tél: +32(0)27766211, dpoc_belux@msd.com.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE255954

LU: 2004010005
● 0359231: 1 seringue préremplie avec 2 aiguilles séparées

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

Date de première autorisation : 27/10/2003
Date de dernier renouvellement : 14/11/2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Approbation : 10/2025