

VARILRIX™

1. Nom du médicament

Varilrix™

2. Composition qualitative et quantitative

Varilrix™ est une préparation lyophilisée de la souche Oka vivante atténuée du virus de varicelle-zoster, obtenue par propagation du virus sur culture de cellules humaines diploïdes MRC5.

Varilrix™ satisfait aux conditions de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les substances biologiques et les vaccins antivarielleux. Chaque dose de vaccin reconstituée ne contient pas moins de $10^{2.2}$ unités formatrices de plaque (UFP) du virus varicelle-zoster atténué.

3. Données cliniques

3.1. Indications thérapeutiques

Sujets sains

Varilrix™ est indiqué pour l'immunisation active de sujets sains contre la varicelle à partir de l'âge de 9 mois.

La vaccination est également indiquée chez les sujets sains susceptibles d'être en contact rapproché avec des patients présentant un risque élevé de développer une varicelle grave, de façon à réduire le risque de transmission du virus de type sauvage à ces derniers. Cela comprend les parents, frères et sœurs, ainsi que le personnel médical et paramédical.

Patients présentant un risque élevé de varicelle grave

Les patients souffrant de leucémie, les patients sous traitement immunosuppresseur (y compris les corticostéroïdes) pour des tumeurs malignes solides ou pour une affection chronique grave (telle qu'insuffisance rénale chronique, maladies auto-immunes, maladies du collagène, asthme bronchique sévère) ou après transplantation d'un organe sont prédisposés à une varicelle naturellement grave. Il a été démontré que le vaccin contenant la souche Oka réduit les complications de la varicelle chez ces patients.

On ne dispose que de données limitées sur les essais cliniques menés sur Varilrix™ chez les patients présentant un risque élevé de varicelle grave ; si la vaccination est envisagée, il est conseillé :

- de suspendre la chimiothérapie d'entretien une semaine avant et une semaine après l'immunisation de patients en phase leucémique aiguë. Les patients suivant une radiothérapie ne devraient normalement pas être vaccinés pendant la phase de traitement. En général, les patients sont immunisés lorsqu'ils sont en rémission hématologique totale de la maladie.

- que la formule leucocytaire totale soit d'au moins 1200 par mm^3 ou bien qu'il n'existe aucune autre preuve d'une insuffisance de l'immuno-compétence cellulaire.

- d'effectuer la vaccination quelques semaines avant l'administration du traitement immunosuppresseur dans le cas de patients en passe de recevoir une transplantation d'organe (ex. transplantation rénale).

3.2. Posologie et modes d'administration

Posologie

0,5 ml de vaccin reconstitué contient une dose immunisante.

- Enfants de 9 mois à 12 ans**

De l'âge de 9 mois jusqu'à l'âge de 12 ans inclus : 1 dose.

- Enfants de 13 ans et plus**

13 ans et plus : 2 doses à un intervalle de 6 à 10 semaines.

- Patients à haut risque**

Un programme identique à celui décrit pour les sujets sains doit être appliqué aux patients à haut risque. Chez des patients, une détermination régulière des taux d'anticorps antivarielleux suivent la vaccination peut être indiquée afin d'identifier ceux pour lesquels une revaccination serait bénéfique.

Modes d'administration

Varilrix™ est destiné exclusivement à l'usage sous-cutané.

3.3. Contre-indications

Comme pour tout autre vaccin, l'administration de Varilrix™ doit être retardée chez les sujets souffrant d'épisodes fébriles aigus sévères. Chez les sujets sains, la présence d'une infection mineure ne représente cependant pas une contre-indication à l'immunisation.

Varilrix™ est contre-indiqué chez les sujets dont la formule leucocytaire totale est inférieure à 1200 par mm^3 ou présentant d'autres signes d'immuno-déficience cellulaire.

Varilrix™ est contre-indiqué chez les sujets ayant une sensibilité systémique à la néomycine connue, mais des antécédents de dermatite de contact à la néomycine ne représentent pas une contre-indication.

Varilrix™ est contre-indiqué durant la grossesse. De plus, une grossesse doit être évitée durant les trois mois suivant la vaccination (voir **Grossesse et allaitement**)

3.4. Mises en garde et précautions d'utilisation particulières

Comme pour tout autre vaccin contre la varicelle, des cas de varicelle ont été relevés chez des personnes ayant préalablement reçu Varilrix™. Ces cas sont en général sans gravité et s'accompagnent de lésions moins nombreuses, ainsi que d'une fièvre et d'une toux moins importantes que dans les cas apparus sur les sujets non vaccinés.

Comme pour tout vaccin injectable, les soins et traitements médicaux adéquats doivent être immédiatement disponibles en cas de réactions anaphylactiques graves provoquées par l'administration du vaccin. Pour cette raison, le sujet vacciné doit rester sous supervision médicale pendant les 30 minutes qui suivent la vaccination.

Varilrix™ ne doit pas être administré par voie intradermique.

Varilrix™ ne doit en aucun cas être administré par voie intraveineuse.

3.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Chez les sujets ayant reçu des immunoglobulines ou une transfusion sanguine, l'immunisation doit être retardée d'au moins trois mois à cause de la probabilité d'un échec de la vaccination due aux anticorps antivarielleux passivement acquis.

Les salicylates doivent être évités dans les 6 semaines qui suivent la vaccination car des cas de syndromes de Reye ont été rapportés suite à l'usage de salicylates lors d'une infection naturelle par la varicelle.

Sujets sains

Varilrix™ peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Différents vaccins injectables doivent toujours être administrés à différents points d'injection.

Des vaccins inactivés peuvent être administrés à n'importe quel moment par rapport à l'injection de Varilrix™.

Au cas où l'administration d'un vaccin contenant un composant rougeoleux ne coïnciderait pas avec celle de Varilrix™, on recommande un intervalle d'au moins un mois soit respecté car il est bien connu que la vaccination antirougeoleuse peut entraîner une suppression passagère de la réponse immunitaire cellulaire.

Patients à haut risque

Varilrix™ ne doit pas être administré simultanément à d'autres vaccins vivants atténués.

Des vaccins inactivés peuvent être administrés à n'importe quel moment par rapport à l'injection de Varilrix™. Différentes préparations injectables de vaccins doivent toujours être administrées à différents sites d'injection.

3.6. Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

L'administration de Varilrix™ est contre-indiquée chez la femme enceinte. De plus, une grossesse doit être évitée durant les trois mois suivant la vaccination (voir **Contre-indications**).

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation chez la femme allaitante.

3.7. Effet sur la capacité à conduire un véhicule ou une machine

Non applicable

3.8. Effets indésirables

Sujets sains

Plus de 7 500 personnes ont participé à des essais cliniques visant à évaluer la réactogénicité du vaccin.

Fréquence des réactions :

Très courante : $\geq 10\%$

Courante : $\geq 1\%$ et $< 10\%$ Rare : $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$

Peu courante : $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ Très rare : $< 0,01\%$

- **Enfants (âge de 9 mois à 12 ans)**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions se produisant au site d'injection (douleur, rougeur et gonflement modérés) ; ces réactions ont été signalées dans 21% des cas après administration des doses à tous les enfants.

Autres réactions signalées :

Sur l'ensemble du corps :

Très couramment : fièvre (température orale/axillaire supérieure ou égale à 37,5°C ou température rectale supérieure ou égale à 38°C)

Couramment : fièvre (température orale/axillaire supérieure à 39°C ou température rectale supérieure à 39,5°C)

Sur la peau et les appendices :

Peu couramment : éruption de type varicelle (papulo-vésiculaire)

Au cours d'une étude de suivi en double aveugle contrôlée par placebo de quatre semaines portant sur 513 enfants âgés de 12 à 30 mois, on n'a observé aucune différence significative dans la nature ou l'incidence des symptômes entre les sujets recevant le vaccin ou le placebo.

- Adolescents (âgés de 13 ans ou plus et adultes)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions se produisant au niveau du site d'injection (douleur, rougeur et gonflement modérés); ces réactions ont été signalées dans 26% des cas après administration des doses à tous les adolescents et adultes.

Autres réactions signalées :

Sur l'ensemble du corps :

Très couramment : fièvre (température orale/axillaire supérieure ou égale à 37,5°C)

Rarement : fièvre (température orale/axillaire supérieure à 39°C)

Sur la peau et les appendices :

Couramment : éruption

Peu couramment : éruption de type varicelle (papulo-vésiculaire)

En moyenne, la réactogénicité après la seconde dose n'a pas été plus élevée qu'à l'issue de la première.

Dans deux études contrôlées par placebo portant sur 315 personnes, on n'a observé aucune différence significative dans la nature ou l'incidence des manifestations de fièvre ou des éruptions cutanées entre les sujets recevant le vaccin ou le placebo.

Aucune différence entre la réactogénicité des sujets initialement séropositifs et celle des sujets initialement séro-négatifs n'a été observée.

Patients à haut risque

On ne dispose que de données très limitées provenant des essais cliniques menés sur les patients présentant un risque élevé de varicelle grave. Cependant, les réactions liées au vaccin (pour l'essentiel des éruptions papulo-vésiculaires et de la fièvre) sont en général modérées. Comme chez les sujets sains, les rougeurs, gonflements et douleurs signalés au niveau du site d'injection du vaccin sont modérés et passagers.

3.9. Surdosage

Non applicable

4. Données pharmacologiques

4.1. Propriétés pharmacodynamiques

Varivrix™ provoque une infection varicelleuse atténuée et cliniquement inapparente chez les sujets susceptibles.

Un certain degré de protection peut être conféré par une immunisation jusqu'à 72 heures suivant l'exposition à la varicelle naturelle.

La présence d'anticorps est reconnue comme preuve de protection immunitaire.

Sujets sains

Chez les sujets âgés de 9 mois à 12 ans, le taux global de séroconversion a été supérieur à 98%, 6 semaines après la vaccination. Chez les enfants vaccinés à l'âge de 12 à 15 mois, la présence d'anticorps persiste pendant une durée de 7 ans après la vaccination.

Chez les sujets âgés de 13 ans et plus, le taux de séroconversion a été de 100%, 6 semaines après l'injection de la seconde dose. Un an après la vaccination, tous les sujets testés étaient encore séropositifs.

Au cours d'essais cliniques, la majorité des sujets vaccinés qui ont ensuite été exposés au virus de type sauvage se sont soit révélés totalement protégés de la varicelle clinique, soit ont développé une forme atténuée de la maladie (petit nombre de vésicules, absence de fièvre). Au cours d'une étude spécialement conçue pour mesurer l'efficacité du vaccin, des enfants âgés de 10 à 30 mois ont été suivis pendant une période de 29,3 mois. Chez ces sujets, l'efficacité de la protection a été de 100% par rapport aux cas cliniques communs de varicelle (≥ 30 vésicules). Par rapport à tous les cas de varicelle (à savoir, au moins 1 vésicule ou papule), l'efficacité de la protection était de 88%.

Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer le taux de protection contre les complications de la varicelle telles que encéphalite, hépatite ou pneumonie.

Patients à haut risque

Les données d'essais cliniques réalisés sur des patients à haut risque sont très limitées. Chez ces patients, le taux global de séroconversion a été supérieur ou égal à 80%. Chez les patients à haut risque, une détermination régulière du taux d'anticorps antivarielleux suivant la vaccination peut être indiquée afin d'identifier ceux pour lesquels une revaccination serait bénéfique.

La transmission du virus Oka du vaccin, démontrée par isolation et identification du virus, a été mise en évidence dans quatre cas, chez les frères et sœurs de sujets vaccinés et immunodéprimés ayant présenté une éruption vésiculaire. Toutefois lorsque, après exposition, ces frères et sœurs de patients immunodéprimés ont développé eux-mêmes une éruption cutanée, elle a toujours été très légère.

4.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non applicable

4.3. Données de sécurité pré-clinique

Non applicable

5. Données pharmacologiques

5.1. Liste des excipients

Les excipients du vaccin sont les suivants : acides aminés, albumine humaine, lactose, sulfate de néomycine et polyalcools.

Le diluant est l'eau pour préparations injectables.

5.2. Incompatibilités

Varivrix™ ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

5.3. Durée de conservation

La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

5.4. Précautions particulières de conservation

Le vaccin lyophilisé doit être conservé au réfrigérateur entre +2°C et +8°C et à l'abri de la lumière. Le diluant peut être conservé au réfrigérateur ou à température ambiante. Le vaccin lyophilisé n'est pas affecté par la congélation.

Lorsque les réserves de Varivrix™ sont distribuées en provenance d'un entrepôt réfrigéré central, il est nécessaire de faire en sorte que le transport s'effectue dans des conditions réfrigérées.

5.5. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination du vaccin (le cas échéant)

Varivrix™ se présente sous forme d'un culot légèrement crémeux, de couleur jaune ou rosée dans un flacon en verre.

Le diluant stérile est transparent et incolore, et présenté en ampoules et seringues pré-remplies.

Varivrix™ doit être reconstitué en ajoutant le contenu du flacon de diluant fourni au flacon de vaccin. Le culot de vaccin doit être complètement dissout dans le diluant. La totalité du contenu du flacon doit être injectée.

A cause de légères variations de son pH, la couleur du vaccin reconstitué peut varier entre pêche clair et rose.

Les vaccins doivent être examinés à l'œil nu pour détecter la présence de particules étrangères et/ou de variations de l'aspect physique avant administration. Au cas où l'une ou l'autre serait remarquée, jeter le vaccin.

Il faut laisser l'alcool et les autres agents désinfectants s'évaporer complètement de la peau avant l'injection du vaccin puisqu'ils pourraient inactiver le virus.

Varivrix™ doit être administré immédiatement après reconstitution. Il a cependant été démontré qu'après reconstitution, le vaccin peut être conservé pendant 90 minutes au maximum, à température ambiante (25°C) et jusqu'à 8 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Si le vaccin reconstitué n'est pas utilisé dans les délais indiqués ci-dessus, il convient de le jeter.

Pour plus d'informations, s'adresser au fabricant.

Varivrix est un nom de marque.

International Data Sheet version 4.0 (27/09/2005)
© 2005 GlaxoSmithKline Group of Companies

Manufacturer/Fabricant/Fabricante:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.
Tel: (32-2) 656 81 11 Fax: (32-2) 656 80 00 Telex: 63251 SB BIO B