

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 juillet 2014

VARILRIX poudre et solvant pour suspension injectable en seringue pré-remplie. Vaccin varicelleux vivant.

B/1 1 (CIP : 34009 362 772 2 9)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Virus de la varicelle (souche OKA*) vivant atténué <i>*Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5).</i>
Code ATC (2012)	J07BK01 (Vaccin varicelle, vivant atténué)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« VARILRIX est indiqué chez les sujets à partir de 12 mois pour la prévention de la varicelle.</p> <p>VARILRIX peut aussi être administré aux sujets "réceptifs" exposés à la varicelle. Une vaccination dans les 3 jours suivant l'exposition peut prévenir une infection clinique ou modifier son développement. De plus, il existe des données limitées indiquant que la vaccination jusqu'à 5 jours après l'exposition pourrait modifier le développement de l'infection.</p> <p>VARILRIX doit être utilisé selon les recommandations officielles applicables. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date de l'AMM initiale : 26/12/2003 Dernier rectificatif : 12/06/2013 (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classement ATC	2013	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systématique
	J07	Vaccins
	J07B	Vaccins viraux
	J07BK	Vaccins contre varicelle-zona
	J07BK01	Vaccins varicelleux-zona vivant atténué

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23/09/2009.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« VARILRIX est indiqué chez les sujets à partir de 12 mois pour la prévention de la varicelle. VARILRIX peut aussi être administré aux sujets "réceptifs" exposés à la varicelle. Une vaccination dans les 3 jours suivant l'exposition peut prévenir une infection clinique ou modifier son développement. De plus, il existe des données limitées indiquant que la vaccination jusqu'à 5 jours après l'exposition pourrait modifier le développement de l'infection.

VARILRIX doit être utilisé selon les recommandations officielles applicables. »

03.2 Posologie

« Les sujets à partir de 12 mois doivent recevoir deux doses de VARILRIX pour une protection optimale contre la varicelle (voir rubrique 5.1). Il est préférable d'administrer la seconde dose au moins 6 semaines après la première dose mais en aucun cas avant 4 semaines.

Interchangeabilité

Une dose unique de Varilrix peut être administrée chez les sujets ayant reçu une première dose d'un autre vaccin varicelleux. De même une dose de Varilrix peut être complétée par l'administration d'une dose d'un autre vaccin varicelleux. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les données d'une étude de cohorte prospective menée en Espagne, issue de la littérature (Brotons M. et al. 2010)¹. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité en conditions réelles d'utilisation des vaccins contre la varicelle² en post-exposition, chez des sujets n'ayant pas d'antécédent de varicelle ni de vaccination contre la varicelle. Les résultats de cette étude ont été comparés à ceux d'une cohorte historique de sujets non vaccinés après contact du virus, dans laquelle le taux d'attaque de la varicelle a été de 87%. L'efficacité protectrice a été définie par le taux d'attaque chez les sujets ayant reçu le vaccin rapporté à celui chez les sujets non vaccinés.

Au total, sur les 67 sujets vaccinés³ dans les 5 jours suivant leur exposition au virus (dont 49 dans les 3 jours), vingt-deux (32,8%) ont développé une varicelle. L'efficacité de cette vaccination dans la prévention de la varicelle, toutes formes confondues, a ainsi été estimée à 62,3% (CI95% : 47,8 – 74,9).

Compte tenu des limites méthodologiques de cette étude (faibles effectifs, cohorte historique, varicelle non confirmée sérologiquement...), ces résultats sont à interpréter avec prudence.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire GSK a développé une formulation dépourvue d'albumine sérique humaine (HSA) qui n'est pas encore commercialisée en France, afin de réduire les risques de contamination microbienne.

L'étude OKA-H-186 a évalué l'immunogénicité et la tolérance de deux doses des deux formulations de VARILRIX (avec et sans HSA) administrées chez des enfants en bonne santé dans leur seconde année de vie. Les résultats de cette étude ont montré une fréquence de la fièvre (T° axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ dans les 7 jours post-vaccination) après vaccination par VARILRIX sans HSA de 28% *versus* 18% avec la formulation actuelle. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Le laboratoire va réaliser une nouvelle étude (OKA-H-193) afin d'évaluer spécifiquement le risque de survenue de fièvre avec ces deux formulations.

► Les nouvelles données de tolérance issues des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation ont été intégrées au RCP. Les principales modifications ont été les suivantes (voir tableau en annexe) :

- Section 4.3 Contre-indications : précisions apportées au libellé de la contre-indication chez l'immunodéprimé ;
- Section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout d'une mise en garde sur la syncope ;
- Section 4.8 Effets indésirables : mise à jour de la liste des effets.

¹ Brotons M. et al. Effectiveness of Varicella Vaccines as Postexposure Prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:10-13.

² VARILRIX ou VARIVAX.

³ Les sujets âgés de moins de 13 ans (n=21/67) recevaient une seule dose de vaccin. Ceux âgés de 13 ans et plus (n=46/67) recevaient 2 doses de vaccin à 1 mois d'intervalle.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2014), VARILRIX a fait l'objet de 33 241 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

La stratégie vaccinale de prévention de la varicelle n'a pas été modifiée depuis le dernier avis rendu par la Commission en 2010. D'après le calendrier vaccinal en vigueur, validé par le Haut conseil de la santé publique (HCSP)⁴ :

« La vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois n'est pas recommandée dans une perspective de santé publique.

La vaccination contre la varicelle est recommandée pour :

- les adolescents âgés de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;
- les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué ;
- les femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse ;
- les adolescents à partir de 12 ans et les adultes exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie étant facultatif), dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption ;
- toute personne sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours) ;
- les enfants candidats receveurs, dans les six mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, (avec deux doses à au moins un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe).

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. 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. »

Le schéma vaccinal recommandé est de deux doses espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé.

Le HCSP recommande également la vaccination contre la varicelle pour les personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions suivantes :

- professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) ;
- professions de santé en formation (à l'entrée en première année des études médicales ou paramédicales), à l'embauche ou à défaut, déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie)

La Commission rappelle que les professionnels concernés peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques

⁴ Calendrier et recommandations vaccinales 2014. 22 avril 2014 (mis à jour le 15 mai 2014). www.sante.gouv.fr.

pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées».

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

▀ La varicelle est une maladie virale très contagieuse, caractérisée par une éruption maculo-vésiculaire. Habituellement bénigne, la varicelle peut se compliquer en particulier chez les sujets immunodéprimés, les nourrissons, les adultes, les femmes enceintes, par des surinfections cutanées, des atteintes pulmonaires ou neurologiques. La fréquence et la sévérité des complications sont variables en fonction de l'âge.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

▀ Le rapport efficacité protectrice/effets indésirables de cette spécialité est important.

▀ Il existe un autre vaccin varicelleux monovalent indiqué dans la prévention de la varicelle (VARIVAX).

En conséquence et compte tenu de ces éléments, le service médical rendu par ce vaccin reste important uniquement dans les populations recommandées par le HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.

05.2 Recommandations de la Commission :

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

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.

Annexe : Tableau comparatif des modifications de RCP

RCP au 21 juillet 2010 (rectificatif du 02/06/2009)	RCP en vigueur (rectificatif du 12/06/2013)
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>Les sujets à partir de 12 mois doivent recevoir deux doses de VARILRIX pour une protection optimale contre la varicelle (voir rubrique 5.1). Il est préférable d'administrer la seconde dose au moins 6 semaines après la première dose mais en aucun cas avant 4 semaines.</p> <p>Chez les enfants de 12 mois à 12 ans, la deuxième dose de VARILRIX peut être administrée après une première dose de VARILRIX ou d'un autre vaccin varicelleux.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Le vaccin doit être injecté par voie sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïdienne.</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <p>VARILRIX ne doit pas être administré à des sujets ayant une hypersensibilité connue à la néomycine ou à tout autre constituant du vaccin. Un antécédent de dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication.</p> <p>VARILRIX est contre indiqué chez les sujets ayant moins de 1200 lymphocytes par mm³ ou présentant des signes de déficit de l'immunité cellulaire ou humorale primaire ou acquise.</p> <p>Leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et sanguin.</p> <p>Les sujets recevant un traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes).</p> <p>Tuberculose active non traitée.</p> <p>Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).</p> <p>Comme pour les autres vaccins, l'administration de VARILRIX doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>Les sujets à partir de 12 mois doivent recevoir deux doses de VARILRIX pour une protection optimale contre la varicelle (voir rubrique 5.1). Il est préférable d'administrer la seconde dose au moins 6 semaines après la première dose mais en aucun cas avant 4 semaines.</p> <p>Chez les enfants de 12 mois à 12 ans, la deuxième dose de VARILRIX peut être administrée après une première dose de VARILRIX ou d'un autre vaccin varicelleux.</p> <p>Interchangeabilité</p> <p>Une dose unique de Varilrix peut être administrée chez les sujets ayant déjà reçu une première dose d'un autre vaccin varicelleux.</p> <p>De même, une dose de Varilrix peut être complétée par l'administration d'une dose d'un autre vaccin varicelleux.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Le vaccin doit être injecté par voie sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïdienne.</p> <p>Pour toute information sur les instructions pour la reconstitution du vaccin (voir rubrique 6.6).</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • VARILRIX ne doit pas être administré à des sujets ayant une hypersensibilité connue à la néomycine ou à tout autre constituant du vaccin. Un antécédent de dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication. • VARILRIX est contre indiqué chez les sujets présentant un état d'immunodéficience primaire ou acquis, ayant moins de 1200 lymphocytes par mm³ ou présentant des signes de déficit de l'immunité cellulaire ayant moins de 1200 lymphocytes par mm³ ou présentant des signes de déficit de l'immunité cellulaire, tel que leucémies, lymphomes, infection par le VIH symptomatique, ou chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes). • Leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et sanguin. • Les sujets recevant un traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes). • Tuberculose active non traitée. • Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). <p>Comme pour les autres vaccins, l'administration de VARILRIX doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication</p>

RCP au 21 juillet 2010 (rectificatif du 02/06/2009)	RCP en vigueur (rectificatif du 12/06/2013)
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Comme pour tous les vaccins injectables, dans la mesure où de rares cas de réactions anaphylactiques peuvent survenir, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et d'effectuer une surveillance.</p> <p>Avant de vacciner les femmes en âge de procréer, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse et de la prise d'une contraception jusqu'à 3 mois après la vaccination (voir rubriques 4.3 et 4.6). VARILRIX n'est généralement pas recommandé chez les femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6).</p> <p>Les personnes vaccinées doivent éviter l'utilisation de salicylés dans les 6 semaines suivant la vaccination (voir rubrique 4.5).</p> <p>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 et une toux moins importantes comparées à celles observées chez les sujets non vaccinés.</p> <p>Très rarement, la transmission du virus OKA peut survenir dans l'entourage non immunisé du sujet vacciné. Cependant, ces éruptions dans l'entourage non immunisé sont très légères, et montrent que le virus reste atténué après passage par des hôtes humains.</p> <p>VARILRIX ne doit pas être administré par voie intradermique.</p> <p>VARILRIX ne doit jamais être administré par voie intravasculaire.</p> <p>En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est déconseillé en cas d'intolérance au fructose.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Comme pour tous les vaccins injectables, dans la mesure où de rares cas de réactions anaphylactiques peuvent survenir, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et d'effectuer une surveillance.</p> <p>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 des troubles transitoires 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.</p> <p>Avant de vacciner les femmes en âge de procréer, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse et de la prise d'une contraception jusqu'à 3 mois après la vaccination (voir rubriques 4.3 et 4.6). VARILRIX n'est généralement pas recommandé chez les femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6).</p> <p>Les personnes vaccinées doivent éviter l'utilisation de salicylés dans les 6 semaines suivant la vaccination (voir rubrique 4.5).</p> <p>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 et une toux moins importantes comparées à celles observées chez les sujets non vaccinés.</p> <p>Très rarement, la transmission du virus vaccinal OKA peut survenir dans l'entourage non immunisé du sujet vacciné. Cependant, cette transmission n'a pas été confirmée chez le sujet vacciné en l'absence de lésions cutanées varicelliformes. cette transmission survient seulement quand le sujet vacciné présente une éruption varicelliforme. Ces éruptions dans l'entourage non immunisé sont très légères, et montrent que le virus reste atténué après passage par des hôtes humains.</p> <p>VARILRIX ne doit pas être administré par voie intradermique.</p> <p>VARILRIX ne doit jamais être administré par voie intravasculaire.</p> <p>En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est déconseillé en cas d'intolérance au fructose.</p>

RCP au 21 juillet 2010 (rectificatif du 02/06/2009)	RCP en vigueur (rectificatif du 12/06/2013)
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>La tolérance du vaccin a été évaluée sur plus de 2 600 enfants âgés de moins de 13 ans et près de 1 600 adolescents et adultes au cours de 19 études cliniques contrôlées.</p> <p>Quel que soit le groupe d'âge considéré, une réaction au site d'injection et de la fièvre sont parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.</p> <p>Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sont listés ci-après par système-organe et par fréquence pour les groupes d'âges considérés. La fréquence est définie comme : très fréquent ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$ et $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$), très rare ($< 0,01\%$).</p> <p><u>Nourrissons, enfants, adolescents</u></p> <p><u>Troubles généraux et réactions au site d'administration :</u> Très fréquent : Réactions au site d'injection (douleur, érythème et gonflement), fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (voie orale / axillaire). Fréquent : fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$ (voie orale / axillaire).</p> <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</u> Fréquent : éruption varicelliforme (papulo-vésiculaire).</p> <p><u>Adolescents (> 13 ans) et adultes</u></p> <p><u>Troubles généraux et réactions au site d'administration :</u> Très fréquent : Réactions au site d'injection (douleur, érythème et gonflement), fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (voie orale / axillaire).</p> <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</u> Très fréquent : éruption cutanée. Fréquent : éruption varicelliforme (papulo-vésiculaire).</p> <p>Les données disponibles ne sont pas en faveur d'une augmentation des réactions locales entre la première et la deuxième injection. Aucune différence de réactogénicité n'a été observée entre les sujets initialement séropositifs et les sujets initialement séronégatifs.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>La tolérance du vaccin a été évaluée sur plus de 2 600 enfants âgés de moins de 13 ans et près de 1 600 adolescents et adultes au cours de 19 études cliniques contrôlées.</p> <p>Quel que soit le groupe d'âge considéré, une réaction au site d'injection et de la fièvre sont parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés</p> <p>Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sont listés ci-après par système-organe et par fréquence pour les groupes d'âges considérés. La fréquence est définie comme suit :</p> <p>Très fréquent ($\geq 1/1010\%$), Fréquent (de $\geq 1/1001\%$ et à $< 1/1010\%$), Peu fréquent (de $\geq 1/10000,1\%$ et à $< 1/1001\%$), Rare (de $\geq 1/100000,01\%$ et à $< 1/10000,1\%$), Très rare ($< 1/100000,01\%$). non connu (ne peut être estimée à partir des données disponibles).</p> <p><u>Nourrissons, enfants, adolescents</u></p> <p><u>Troubles généraux et réactions au site d'administration :</u> • Très fréquent : Réactions au site d'injection (douleur, érythème et gonflement), fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (voie orale / axillaire). • Fréquent : fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$ (voie orale / axillaire).</p> <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</u> • Fréquent : éruption varicelliforme (papulo-vésiculaire).</p> <p><u>Adolescents (> 13 ans) et adultes</u></p> <p><u>Troubles généraux et réactions au site d'administration :</u> • Très fréquent : Réactions au site d'injection (douleur, érythème et gonflement), fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (voie orale / axillaire).</p> <p><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</u> • Très fréquent : éruption cutanée. • Fréquent : éruption varicelliforme (papulo-vésiculaire).</p> <p>Les données disponibles ne sont pas en faveur d'une augmentation des réactions locales entre la première et la deuxième injection. Aucune différence de réactogénicité n'a été observée entre les sujets initialement séropositifs et les sujets initialement séronégatifs.</p> <p><u>Données issues des essais cliniques :</u></p> <p>Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur un total de 5369 doses de Varilrix administrées seules à des enfants, adolescents et des adultes.</p> <p><u>Infections et infestations :</u> Peu fréquents : infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite.</p>

RCP au 21 juillet 2010 (rectificatif du 02/06/2009)	RCP en vigueur (rectificatif du 12/06/2013)
	<p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique :</u> Peu fréquent : lymphadénopathie.</p> <p><u>Affections psychiatriques :</u> Peu fréquent : irritabilité.</p> <p><u>Affections du système nerveux :</u> Peu fréquents : céphalées, somnolence.</p> <p><u>Affections oculaires :</u> Rare : conjonctivite.</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</u> Peu fréquents : toux, rhinite.</p> <p><u>Affections gastro-intestinales :</u> Peu fréquents : nausées, vomissements. Rares : douleur abdominale, diarrhée.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu cutané :</u> Fréquent : éruption cutanée. Peu fréquents : éruption de type varicelle, prurit. Rare : urticaire.</p> <p><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</u> Peu fréquents : arthralgie, myalgie.</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> Très fréquents : douleur et rougeur au site d'injection chez les enfants, adolescents et les adultes, gonflement au site d'injection et fièvre (température rectale $\geq 38,0^{\circ}$ C) chez les adolescents et les adultes, douleur et rougeur au site d'injection. Le gonflement a aussi été rapporté très fréquemment après la deuxième dose chez les enfants de moins de 13 ans. Fréquents : gonflement au site d'injection *, et fièvre (température orale/axillaire $\geq 37,5^{\circ}$ C ou température rectale $\geq 38,0^{\circ}$ C) * chez les enfants. Peu fréquents : fièvre (température orale/axillaire $\geq 39,0^{\circ}$ C température rectale $> 39,5^{\circ}$ C), fatigue, malaise.</p> <p>Une tendance à une incidence plus élevée de la douleur, de la rougeur et du gonflement a été observée à la seconde dose comparée à la première dose. *Un gonflement au site d'injection accompagné de fièvre a été très fréquemment rapporté lors d'essais cliniques chez les adolescents et les adultes. Le gonflement a aussi été rapporté très fréquemment après la deuxième dose chez les enfants de moins de 13 ans.</p> <p>Aucune différence de tolérance n'a été observée entre les sujets initialement séropositifs et les sujets initialement séronégatifs.</p> <p><u>Données de surveillance post-commercialisation :</u></p> <p>Concernant les événements indésirables suivants, identifiés lors de la surveillance post-commercialisation, la fréquence n'a pas pu être</p>

RCP au 21 juillet 2010 (rectificatif du 02/06/2009)	RCP en vigueur (rectificatif du 12/06/2013)
	<p>déterminée précisément.</p> <p><u>Infections et infestations</u> : Zona*.</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> : Hypersensibilité, réactions anaphylactiques.</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> : Convulsions Ataxie cérébelleuse*.</p> <p>* Ces réactions rapportées après la vaccination sont aussi observées au cours de l'infection naturelle par la varicelle. Rien n'indique une fréquence plus élevée de survenue de ces réactions après vaccination comparé à ce qui est observé au cours de l'infection naturelle.</p>

1