

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **VariZIG<sup>MD</sup>**

Solution stérile d'immunoglobuline (humaine) pour injection contre le virus varicelle-zona

Liquide stérile 125 UI/fiole

Immunoglobuline contre le virus varicelle-zona  
(références internationales de l'Organisation mondiale de la Santé)

Agent d'immunisation passive

Aptevo BioTherapeutics LLC,  
Berwyn PA, 19312, USA

Distributeur (au Canada) : Cangene Corp.,  
une filiale de Emergent BioSolutions Inc.  
Winnipeg, MB, R3T 5Y3

Date de révision : 14 mars 2016

N° de contrôle : 194152

Date d'approbation : 20 mai 2016

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE .....	22
RÉFÉRENCES .....	24
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS</b>	
<b>.....</b>	<b>27</b>

## VariZIG<sup>MD</sup>

Injection d'immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Intraveineuse ou intramusculaire	Liquide stérile pour injection / 125 UI	10 % de maltose 0,03 % de polysorbate 80

#### **DESCRIPTION**

VariZIG<sup>MD</sup> (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona en injection) est une solution stérile de fraction gammaglobuline (IgG) extraite de plasma humain qui contient des anticorps contre le virus varicelle-zona (anti-VVZ). Le virus varicelle-zona (VVZ) est l'agent étiologique de la varicelle. VariZIG est fabriqué à partir de plasma obtenu de donneurs sélectionnés en bonne santé. Ce plasma contient un taux élevé d'anticorps anti-VVZ et est purifié par chromatographie par échange d'anions.

VariZIG est préparé à partir d'un mélange de plasma humain pouvant contenir des agents étiologiques de l'hépatite ou d'autres maladies d'origine virale. Le procédé de fabrication fait intervenir un filtre à virus 20 N qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe en fonction de leur taille et un traitement solvant-détergent qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique. Ces deux procédés visent à augmenter l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission de plusieurs virus, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, en dépit de ces mesures, un produit tel que celui-ci présente un potentiel de risque de transmission de maladies. Il se peut aussi qu'il contienne des agents infectieux inconnus (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'activité thérapeutique de ce produit est exprimée en unités internationales (UI), relativement aux références internationales de préparation de l'immunoglobuline contre le virus varicelle-zona de l'Organisation mondiale de la Santé. Chaque fiole contient environ 125 UI d'anticorps anti-

VVZ. Le produit final contient 10 % de maltose et 0,03 % de polysorbate 80. VariZIG a un pH de 5,0 à 6,5 et il ne contient aucun agent de conservation.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VariZIG est indiqué pour :

La prévention des infections chez la mère ou l'atténuation de leur gravité dans les quatre jours suivant l'exposition au virus varicelle-zona.

L'administration de VariZIG est recommandée pour prévenir les infections chez la mère ou atténuer leur gravité dans les quatre jours suivant l'exposition au virus varicelle-zona. Le traitement est susceptible d'être plus efficace s'il est administré dans les quatre jours suivant l'exposition au virus. Son efficacité devient incertaine par la suite.

Les femmes enceintes ont plus de risques de souffrir des complications de la varicelle que les adultes en bonne santé. La décision d'administrer VariZIG à une femme enceinte doit être prise au cas par cas. Avant d'administrer VariZIG, le clinicien doit tenir compte de l'état de santé de la patiente, du type d'exposition au virus et de la probabilité qu'elle ait déjà été atteinte d'une infection par le virus de la varicelle non diagnostiquée. On peut administrer VariZIG si, à la suite d'un examen minutieux de tous les renseignements disponibles, lesquels pourraient comprendre des tests fiables et sensibles de détection des anticorps antivarielle, on juge que la patiente enceinte dont l'état est normal est susceptible d'avoir été en contact avec le virus de la varicelle (pour en savoir plus, voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – ESSAIS CLINIQUES**).

**Gériatrie** : *Aucune donnée disponible.*

**Pédiatrie** : Compte tenu de l'efficacité des autres immunoglobulines contre le virus varicelle-zona chez les sujets à haut risque en pédiatrie, on peut escompter une efficacité similaire de la part de VariZIG. Toutefois, aucune donnée particulière sur VariZIG et des sujets en pédiatrie n'est disponible.

## CONTRE-INDICATIONS

Éviter d'administrer VariZIG dans les cas suivants :

- Patientes présentant une immunité diagnostiquée au virus varicelle-zona, c'est-à-dire ayant déjà été infectées par le virus de la varicelle ou ayant reçu un vaccin contre la varicelle.

- Patientes montrant une carence en IgA. Bien que VariZIG contienne moins de 40 µg/mL d'IgA, des anticorps anti-IgA pourraient se former et provoquer une réaction anaphylactoïde chez ce type de patientes.
- Patientes ayant déjà eu une réaction anaphylactique ou une autre réaction systémique grave aux immunoglobulines.
- Patientes montrant une hypersensibilité à ce produit, à tout autre ingrédient de la formule ou à tout autre composant du contenant. Pour consulter la liste complète, voir **Formes posologiques, composition et conditionnement**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

VariZIG est préparé à partir d'un mélange de plasma humain pouvant contenir des agents étiologiques de l'hépatite ou d'autres maladies d'origine virale. Le risque que ce mélange puisse transmettre un agent infectieux a été réduit en sélectionnant les donneurs en fonction de leur exposition préalable à certains virus, en vérifiant la présence de certaines infections virales courantes et en inactivant et (ou) éliminant certains virus pendant la fabrication du produit. En dépit de ces mesures, ce produit pourrait transmettre des maladies. Il pourrait aussi contenir des agents infectieux inconnus.

Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. De telles réactions peuvent survenir dans de rares cas de carence en IgA ou d'hypersensibilité à la globuline humaine. En cas de réaction allergique ou anaphylactique, cesser immédiatement l'administration du produit. Si la patiente est en état de choc, appliquer les méthodes de traitement courantes.

Le médecin ou le professionnel de la santé doit discuter des risques et des avantages de ce produit avec les patientes avant de le prescrire ou de l'administrer (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Généralités**).

### Généralités

À la suite de l'administration de VariZIG par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), les patientes doivent être placées en observation pendant au moins 20 minutes pour surveiller l'apparition d'effets indésirables potentiels. Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié et expérimenté en matière d'utilisation d'agents d'immunisation passive et de traitement de femmes enceintes exposées au virus varicelle-zona.

Une gestion appropriée des traitements et des complications n'est possible que si un diagnostic adéquat a été posé et si des installations de traitement sont facilement accessibles.

Les produits dérivés de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux potentiellement pathogènes tels que des virus. Le risque que ce mélange puisse transmettre un agent infectieux a été réduit en sélectionnant les donneurs en fonction de leur exposition préalable à certains virus, en vérifiant la présence de certaines infections virales courantes et en inactivant et (ou) éliminant certains virus. Le procédé de fabrication fait intervenir un filtre à virus 20 N qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe en fonction de leur taille et un traitement solvant-détergent qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique en détruisant de manière irréversible l'enveloppe lipidique. Ces deux procédés visent à augmenter l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission de plusieurs virus, y compris les virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B et de l'hépatite C. Cependant, en dépit de ces mesures, ce produit présente un risque potentiel de transmission de maladies. Il pourrait aussi contenir des agents infectieux inconnus. Les personnes recevant une perfusion de produits dérivés de sang ou de plasma humain peuvent présenter des signes ou des symptômes d'infections virales. Toute infection qui peut avoir été transmise par ce produit doit être rapportée par le médecin ou le professionnel de la santé à Aptevo BioTherapeutics au 1 844 859-6675.

### **Cardiovasculaire**

On a rarement signalé de réactions thrombotiques associées à l'administration d'immunoglobuline (humaine) intraveineuse (IGIV). Parmi les patientes à risque, citons celles présentant des antécédents d'athérosclérose ou de multiples facteurs de risque cardiovasculaire ou celles étant avancées en âge, dont le débit cardiaque est irrégulier, qui sont atteintes d'hypercoagulation ou immobilisées pendant une période prolongée ou encore qui sont atteintes d'hyperviscosité soupçonnée ou diagnostiquée. Le risque que VariZIG induise une réaction thrombotique est sensiblement plus faible qu'avec les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse en raison de la différence dans la quantité de protéines et du volume de produit administré par la perfusion et de la santé relative de cette population de patientes. Bien que le risque de réaction thrombotique à la suite de l'administration de VariZIG soit très faible, il faut faire preuve de vigilance chez les patientes atteintes d'hyperviscosité, notamment celles présentant des cryoglobulines, une chylomicronémie à jeun, un taux de tricalgycérol (triglycérides) nettement élevé ou des gammopathies monoclonales. Chez ces patientes, il est préférable d'administrer VariZIG par voie intramusculaire parce que des réactions indésirables de type thrombotique n'ont été signalées qu'à la suite de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines. Il faut envisager de mesurer la viscosité du sang au préalable chez les patientes à risque d'hyperviscosité, y compris celles ayant des cryoglobulines ou une chylomicronémie à jeun, un taux de triglycérides nettement élevé ou des gammopathies monoclonales (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### **Fonction rénale**

On a signalé une association entre l'administration intraveineuse de produits d'immunoglobuline et la dysfonction rénale, l'insuffisance rénale aiguë, la néphrose osmotique, la néphropathie tubulaire proximale et la mort. Bien que la dysfonction rénale et l'insuffisance rénale aiguë signalées aient été associées à l'utilisation de bon nombre d'immunoglobulines homologuées administrées par voie intraveineuse, celles contenant un stabilisant de saccharose qui ont été administrées à raison de 400 mg de saccharose (ou plus) quotidiennement ont produit une part disproportionnée du nombre total d'incidents. VariZIG contient une petite quantité de maltose (c.-à-d. une dose maximale de 6 mL, ou 5 fioles, représentent 0,72 g de maltose par dose). De plus, la dose recommandée de VariZIG contient une quantité beaucoup moins élevée de protéines que les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (soit < 0,780 g par dose contre > 20 g par dose, respectivement). Les patientes sujettes à l'insuffisance rénale aiguë sont celles préalablement atteintes d'insuffisance rénale, quelle qu'en soit la gravité, de diabète sucré, de déplétion du volume des liquides, de sepsis ou de dysglobulinémie plasmocytaire, ainsi que celles recevant des substances néphrotoxiques connues.

### **Respiratoire**

Quelques rares signalements d'œdème pulmonaire non cardiogène (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel) ont été associés à l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse. Ce syndrome se caractérise par une détresse respiratoire aiguë, un œdème pulmonaire, de l'hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre, et il se manifeste habituellement entre une et six heures après la transfusion. Les patientes qui présentent ce syndrome peuvent être traitées par oxygénothérapie conjuguée à des soins ventilatoires adéquats. Le risque que VariZIG induise des complications respiratoires graves est sensiblement plus faible qu'avec les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse en raison de la différence dans la quantité de protéines et du volume de produit administré par la perfusion et de la santé relative des populations de patients. Bien que le risque de réaction thrombotique susceptible de survenir à la suite de l'administration de VariZIG soit très faible, il faut faire preuve de vigilance pour les patientes atteintes de problèmes respiratoires préexistants. Chez ces patientes, il est préférable d'administrer VariZIG par voie intramusculaire parce que des réactions respiratoires graves ont été signalées à la suite de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines.

Il faut surveiller l'apparition d'effets secondaires affectant les poumons chez les patientes recevant VariZIG. Lorsqu'un syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel est soupçonné, il faut vérifier, à l'aide de tests appropriés, la présence d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit et dans le sérum de la patiente.

### **Sensibilité et résistance**

Bien que l'on n'ait signalé aucune réaction allergique à la suite de l'administration de VariZIG (**voir Aperçu des réactions indésirables au médicament**), de l'épinéphrine et de la diphénhydramine devraient être accessibles si une quelconque réaction allergique se manifestait.

VariZIG contient des traces d'IgA. Le médecin doit soupeser les bienfaits potentiels du traitement par VariZIG et le potentiel de réactions d'hypersensibilité. Les personnes ayant une carence en IgA sont susceptibles de produire des anticorps anti-IgA et d'avoir une réaction anaphylactique à la suite de l'administration de composants sanguins contenant des IgA. On a signalé qu'une quantité aussi infime que 15 µg d'IgA/mL de composant sanguin pouvait induire une réaction anaphylactique chez les personnes ayant une carence en IgA.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec VariZIG. Ce produit ne devrait être administré aux femmes enceintes que lorsque cela est clairement indiqué. Aucun nouveau risque pour la grossesse n'a été établi à l'occasion d'un essai aléatoire sur l'administration de VariZIG dans le but de prévenir l'infection par le virus varicelle-zona ou de l'atténuer chez 60 femmes enceintes. L'utilisation clinique d'autres immunoglobulines, telles que l'immunoglobuline Rh<sub>0</sub> (D), administrées pendant la grossesse, donne à penser qu'aucun effet indésirable connu associé à l'immunoglobuline proprement dite n'affecte le fœtus.

#### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si VariZIG est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, faire preuve de prudence en cas d'administration de VariZIG à une femme qui allaite.

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de VariZIG chez des sujets en pédiatrie n'ont pas été établies.

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de VariZIG chez des sujets en gériatrie n'ont pas été adéquatement établies.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Dans la prévention d'infections par le virus varicelle-zona, la présence dans le sang d'anticorps de la varicelle-zona administrés passivement peut conduire à des résultats faussement positifs dans le cadre des tests d'immunité au virus au cours des trois mois suivant l'administration de VariZIG. Aussi faut-il éviter de procéder à des épreuves sérodiagnostiques pour établir l'immunité au virus dans les trois mois suivant l'administration de VariZIG.

L'administration d'immunoglobulines peut nuire à l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, tels que celui contre la rougeole, la rubéole, les oreillons ou la varicelle. L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée au-delà d'environ trois mois après



l'administration de VariZIG. Les personnes ayant reçu VariZIG peu de temps après avoir reçu un vaccin à virus vivant atténué doivent être vaccinées de nouveau trois mois après l'administration de l'immunoglobuline.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Les réactions à VariZIG sont rares et de faible intensité. Dans la population de patientes des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la douleur au point d'injection (17 %), la céphalée (7 %) et l'éruption cutanée (5 %). D'autres effets indésirables moins fréquents ont été signalés, soit la myalgie, le frisson solennel, la fatigue, la nausée et les bouffées vasomotrices. On peut s'attendre à ce que le profil des effets indésirables de VariZIG se compare à celui des autres immunoglobulines humaines contre le virus varicelle-zona offertes sur le marché et aux immunoglobulines humaines administrées par voie intraveineuse. Les effets indésirables les plus courants auxquels on peut s'attendre sont les frissons, la fièvre, la céphalée, les vomissements, les réactions allergiques, la nausée, l'arthralgie et la lombalgie modérée.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments de cette nature, il subsiste un faible risque qu'une patiente montrant une hypersensibilité aux produits sanguins ait une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde à la suite de l'administration de VariZIG. En cas de réaction immédiate (anaphylactique) caractérisée par un collapsus cardio-vasculaire, un pouls rapide, un sifflement, une respiration difficile, une pâleur, une cyanose, de l'œdème ou de l'urticaire généralisée, administrer de l'épinéphrine suivie d'hydrocortisone, si nécessaire.

### **Réactions indésirables au médicament déterminées au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Un essai clinique comparatif aléatoire et actif a été mené sur un groupe de 60 femmes enceintes ne présentant pas d'immunité au virus varicelle-zona, état confirmé à l'aide d'un test d'agglutination au latex. Le groupe a été stratifié en fonction du temps écoulé depuis la première exposition au virus varicelle-zona (1 à 4 jours et 5 à 14 jours) et réparti au hasard avant de recevoir 125 UI/10 kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 625 UI de VariZIG (par voie intraveineuse ou intramusculaire) ou une autre immunoglobuline contre le virus varicelle-zona offerte sur le marché et administrée par voie intramusculaire. On a surveillé l'apparition d'effets indésirables durant 42 jours après l'administration de VariZIG ou de l'immunoglobuline de

contrôle active contre le virus varicelle-zona. Un total de 94 effets indésirables a été signalé par 31 des 41 patientes (76 %) traitées par VariZIG administré par voie intramusculaire ou intraveineuse; 24 de ces effets indésirables étaient associés à l'administration de VariZIG. Les effets indésirables les plus souvent signalés étaient la douleur au point d'injection (17 %), la céphalée (7 %) et l'éruption cutanée (5 %). Une incidence similaire d'effets indésirables du médicament a été signalée par le groupe référence.

**Tableau 1 : Effets indésirables signalés par les femmes enceintes à la suite de l'administration de VariZIG ou d'une autre immunoglobuline contre le virus varicelle-zona**

		VariZIG [IV (N = 22) ou IM (N = 19)]; N = 41			Autre immunoglobuline contre le VVZ (IM; N = 19)		
Classement par système ou organe	Terminologie favorisée	Nombre d'événements	Nombre de sujets	% de sujets	Nombre d'événements	Nombre de sujets	% de sujets
Tous les systèmes et appareils de l'organisme	Toute la terminologie favorisée	24	14	34,1	16	12	63,2
Troubles gastro-intestinaux							
	Nausée	1	1	2,4	1	1	5,3
Troubles généraux et associés au site d'administration							
	Fatigue	1	1	2,4	0	0	0,0
	Ecchymose au point d'injection	1	1	2,4	0	0	0,0
	Douleur au point d'injection	7	7	17,1	9	9	47,4
	Prurit au point d'injection	1	1	2,4	0	0	0,0
	Sensibilité au point d'injection	1	1	2,4	0	0	0,0
	Douleur	0	0	0,0	1	1	5,3
	Pyrexie	0	0	0,0	1	1	5,3
	Frissons	1	1	2,4	0	0	0,0
Troubles des tissus conjonctifs et de l'appareil musculo-squelettique							
	Myalgie	1	1	2,4	0	0	0,0
	Cervicalgie	0	0	0,0	1	1	5,3
Troubles du système nerveux							
	Étourdissements	0	0	0,0	1	1	5,3

**Tableau 1 : Effets indésirables signalés par les femmes enceintes à la suite de l'administration de VariZIG ou d'une autre immunoglobuline contre le virus varicelle-zona**

		VariZIG [IV (N = 22) ou IM (N = 19)]; N = 41			Autre immunoglobuline contre le VVZ (IM; N = 19)		
Classement par système ou organe	Terminologie favorisée	Nombre d'événements	Nombre de sujets	% de sujets	Nombre d'événements	Nombre de sujets	% de sujets
	Dysgueusie	1	1	2,4	0	0	0,0
	Céphalées	3	3	7,3	2	2	10,5
Troubles mentaux							
	Insomnie	1	1	2,4	0	0	0,0
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés							
	Dermatite	1	1	2,4	0	0	0,0
	Éruption érythémateuse	1	1	2,4	0	0	0,0
	Éruption cutanée	2	2	4,9	0	0	0,0
Affections vasculaires							
	Bouffée vasomotrice	1	1	2,4	0	0	0,0

En plus de l'étude clinique VZ-006 décrite ci-dessus, des données sur l'innocuité de VariZIG ont été tirées de deux autres études cliniques menées sur des sujets en bonne santé (VZ-001) et sur des patients en gériatrie atteints de névralgie post-herpétique (VZ-003). L'incidence et le type d'effets indésirables cités dans ces études sont semblables à ceux signalés par le groupe de patientes ayant reçu VariZIG.

### **Réactions indésirables au médicament déterminées à la suite de la surveillance après commercialisation**

Les réactions indésirables signalées dans le cadre de la surveillance après la commercialisation de VariZIG étaient minimales. Leur nature et leur fréquence ne s'écartent nullement du profil d'innocuité de VariZIG décrit dans la section des essais cliniques ci-dessus.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

#### Interactions médicamenteuses graves

- Vaccins à virus vivant atténué : L'administration de l'immunoglobuline pourrait compromettre l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué durant trois mois ou plus (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Aperçu**).

L'administration d'immunoglobulines peut nuire à l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, tels que celui contre la rougeole, la rubéole, les oreillons ou la varicelle. L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée au-delà d'environ trois mois après l'administration de VariZIG. Les personnes ayant reçu VariZIG peu de temps après l'administration d'un vaccin à virus vivant atténué doivent être vaccinées de nouveau trois mois après le traitement par l'immunoglobuline.

L'administration concomitante de VariZIG et d'autres médicaments n'a pas été évaluée. On recommande d'administrer VariZIG et d'autres médicaments séparément. Consulter la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour obtenir plus de renseignements au sujet de la compatibilité des médicaments.

### Interactions médicament-médicament

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona	Référence	Effet	Commentaire clinique
Vaccins à virus vivant atténué (p. ex. rougeole, rubéole, oreillons et varicelle)	T	L'immunoglobuline peut compromettre l'efficacité du vaccin	Si l'administration de VariZIG survient moins de 14 jours après l'administration du vaccin, il faut envisager de vacciner la patiente à nouveau.

Légende : ÉC = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Les interactions du produit avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### Interactions médicament-aliment

Les interactions du produit avec les aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions du produit avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Il se peut qu'une augmentation transitoire des anticorps transmis passivement à la patiente survienne après l'administration de VariZIG, produisant un résultat positif erroné des épreuves sérologiques (p. ex. du test de Coombs).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La dose de VariZIG à administrer est établie en fonction du poids corporel. La dose recommandée pour une patiente adulte est de 125 UI/10 kg de poids corporel, jusqu'à un maximum de 625 UI. VariZIG doit être administré par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM). La dose minimale, établie à 125 UI, et la dose maximale, établie à 625 UI, devraient suffire à prévenir ou à atténuer l'infection chez les patientes à risque. VariZIG devrait être administré dès que possible dans les 96 heures suivant l'exposition au virus varicelle-zona. L'efficacité des immunoglobulines contre le virus varicelle-zona dans la réduction de l'incidence ou de la gravité des infections par le virus varicelle-zona chez les patientes à risque n'a pas été démontrée lorsque les immunoglobulines sont administrées plus de 96 heures après l'exposition.

### **Préparation et manipulation**

La puissance minimale du médicament dans chaque fiole de VariZIG est de 125 UI pour 1,2 mL.

VariZIG doit être à la température ambiante avant d'être utilisé.

Avant d'administrer VariZIG, vérifier si le produit montre des signes de décoloration ou si un dépôt de particules s'y est formé. Ne pas utiliser le produit si la solution elle est trouble ou contient des particules.

VariZIG est à usage unique seulement. Jeter toute portion inutilisée.

La solution est prête à être utilisée; aucune reconstitution ni autre dilution ne sont requises.

La dose de VariZIG à administrer est établie en fonction du poids corporel. Administrer une dose unique de VariZIG par voie intramusculaire ou intraveineuse selon les recommandations du tableau 3.

La dose standard de VariZIG est de 125 UI/10 kg de poids corporel, jusqu'à un maximum de 625 UI par patiente. La dose maximale de 625 UI ne doit être administrée qu'à des personnes de plus de 40 kg.

**Tableau 3 : Posologie de VariZIG et volume à administrer**

Poids		Dose de VariZIG		Volume à administrer (millilitres)*
Kilogrammes	Livres	UI	Nombre de fioles	
≥ 40,1	≥ 88,1	625	5	6,0

\* Les volumes extractibles sont confirmés à l'aide d'une aiguille de calibre 21, conformément aux chapitres généraux de l'USP : <1> Injections.

Avant leur administration, les médicaments administrés par voie parentérale, tels que VariZIG, doivent faire l'objet d'un examen destiné à établir la présence de matières particulaires ou une décoloration. VariZIG doit être conservé à une température de 2 à 8 °C avant son utilisation. Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption.

### **Administration :**

Si VariZIG est administré par voie intraveineuse, il doit être perfusé dans une veine en bon état durant trois à cinq minutes.

Si VariZIG est administré par voie intramusculaire, il doit être injecté dans un muscle deltoïde ou dans la région antérolatérale de la partie supérieure de la cuisse. En raison du risque de lésion du nerf sciatique, il faut éviter la région de la fesse comme site d'injection de routine. Si la région fessière est utilisée, utiliser seulement le quadrant supérieur externe. Selon le volume de la dose, celle-ci peut être fractionnée et administrée par voie intramusculaire en utilisant deux ou plusieurs points d'injection.

Pour éviter la transmission d'agents infectieux entre les patientes, utiliser une seringue et une aiguille jetables pour chaque personne.

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation concomitante de VariZIG et d'autres médicaments. Le mélange de VariZIG avec d'autres médicaments n'a pas fait l'objet d'essais. Nous recommandons d'administrer séparément VariZIG et les autres médicaments ou substances que la patiente doit recevoir. Si l'injection intraveineuse du produit se fait par l'entremise d'un cathéter déjà installé, il doit être nettoyé au préalable avec une solution de chlorure sodique USP à 0,9 % pour injection.

### **SURDOSAGE**

Dans le cadre d'essais cliniques, on a administré à 15 personnes une dose de VariZIG (IV) de 50 UI/kg de poids corporel. Cette dose est environ quatre fois plus élevée que la dose recommandée à titre de traitement immunoprophylactique de la varicelle. La plupart des effets

indésirables associés étaient légers. Tous les effets indésirables associés, tels que les frissons, la nausée, la douleur au point d'injection, l'éruption cutanée, l'urticaire, l'asthénie, la céphalée, la lombalgie, l'arthralgie, les étourdissements et la fibrillation musculaire, ont préalablement été associés à l'utilisation d'immunoglobulines et sont susceptibles de se manifester. Aucun changement significatif sur le plan clinique en ce qui a trait aux résultats des essais de laboratoire et aux signes vitaux n'a été associé à la perfusion de VariZIG.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

VariZIG est utilisé pour créer une immunisation passive chez les femmes enceintes qui ont été en contact avec le virus varicelle-zona. L'administration de VariZIG prévient les infections par le virus varicelle-zona chez la mère ou atténue leur gravité lorsqu'il est administré dans les quatre jours suivant l'exposition initiale. On pense que les anticorps anti-VVZ de VariZIG se lient aux protéines du virus de la varicelle, ce qui prévient les infections par le virus varicelle-zona ou atténue leur gravité.

Les anticorps contre la varicelle-zona continuent à circuler dans le sang durant au moins six semaines à la suite de leur passage dans la circulation sanguine. La concentration précise d'anticorps devant être atteinte ou maintenue pour atténuer la varicelle n'a pas été établie. Dans une étude clinique menée chez des femmes enceintes ne présentant pas d'immunité au virus, la fréquence globale de l'infection (29 %) observée chez les patientes ayant reçu VariZIG était significativement moins élevée que le taux escompté (89 %) chez les femmes enceintes à risque exposées au virus. En plus de réduire l'incidence des infections par le virus varicelle-zona, VariZIG a atténué la gravité des infections par ce virus en comparaison des anciens cas d'infection par le virus varicelle-zona chez des patientes à risque.

### **Pharmacodynamique**

VariZIG n'a fait l'objet d'aucun essai de pharmacodynamique.

### **Pharmacocinétique**

Les propriétés pharmacocinétiques des préparations d'immunoglobulines fabriquées à l'aide d'un procédé de chromatographie par échange d'anions et ayant la même formulation que VariZIG ont été établies. La concentration maximale ( $C_{max}$ ) a été atteinte en moins de trois heures après l'injection intraveineuse et de deux à sept jours après l'injection intramusculaire.

Dans le cadre du programme de développement clinique de VariZIG, l'administration intraveineuse du produit a donné lieu, après deux jours, à des taux plus élevés d'anticorps anti-VVZ en comparaison de son administration par voie intramusculaire. À la lumière des analyses non compartimentales, la surface sous la courbe s'est révélée similaire dans ces études, quelle que soit la voie d'administration du produit. La demi-vie des produits d'hyperimmunité est

environ de 18 à 24 ou de 24 à 30 jours suivant l'administration par voie intraveineuse ou intramusculaire, respectivement. Les anticorps contre la varicelle-zona devraient continuer à circuler dans le sang durant au moins six semaines à la suite de leur passage dans la circulation sanguine. Ainsi, on peut s'attendre à ce que l'administration par voie intraveineuse produise une concentration maximale d'anticorps passifs plus élevée que la voie intramusculaire. Toutefois, après un certain temps, les taux d'anticorps circulants devraient être similaires, quelle que soit la voie d'administration.

**Absorption :** Des anticorps peuvent être décelés au cours des deux à trois jours suivant l'administration par voie intramusculaire d'immunoglobulines contre le virus varicelle-zona. La concentration maximale d'anticorps anti-VVZ devrait survenir dans les trois à sept jours suivant l'administration de VariZIG.

**Distribution :** La biodisponibilité à la suite de l'administration de VariZIG par voie intraveineuse devrait être immédiate et complète, et les anticorps passifs rapidement distribués dans le plasma et les espaces extravasculaires. Selon les surfaces sous la courbe relevées à l'occasion d'essais pharmacocinétiques d'autres produits d'hyperimmunité, l'administration du produit par voie intramusculaire devrait produire une biodisponibilité avoisinant les 100 %.

**Métabolisme :** Les immunoglobulines et les complexes immuns sont métabolisés dans le système réticulo-endothélial.

**Excrétion :** Selon les essais menés sur d'autres immunoglobulines, la demi-vie d'élimination de VariZIG à la suite de son administration par voie intraveineuse ou intramusculaire devrait être de 18 à 24 ou de 24 à 30 jours, respectivement. La demi-vie pourrait varier d'une patiente à l'autre.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver VariZIG au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. **Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption.**

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Le produit doit être à la température du corps ou à la température ambiante immédiatement avant d'être utilisé. Il doit être clair ou légèrement opalescent. Ne pas l'utiliser s'il est trouble ou contient un dépôt.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**



**Formes posologiques et conditionnement :** VariZIG se présente sous la forme d'un liquide stérile contenant environ 125 UI d'anticorps anti-VVZ dans une fiole de verre de type 1 de 3 mL munie d'un bouchon de caoutchouc de 13 mm (sans latex) et d'une capsule amovible de 13 mm, et accompagnée d'une notice.

**Composition :** VariZIG est une solution stérile pour injection. Ce produit contient une fraction gammaglobuline (IgG) extraite de plasma humain qui contient des anticorps contre le virus varicelle-zona. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : 10 % de maltose et 0,03 % (p/p) de polysorbate 80. Chaque fiole de 125 UI contient moins de 156 mg de gammaglobuline humaine. Ce produit ne contient aucun agent de conservation et est à usage unique seulement. VariZIG ne contient pas de mercure, et le bouchon est exempt de latex.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona
Nom chimique :	Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Glycoprotéine d'environ 160 kDa
Formule développée :	Gammaglobuline (IgG)
Propriétés physicochimiques :	L'IgG est une protéine monomère ayant un coefficient de sédimentation de 7 S et un poids moléculaire variant entre 146 et 170 kDa. Elle a une teneur en glucides d'environ 2 à 3 %.

#### Caractéristiques du produit

VariZIG est une solution stérile pour injection. Ce produit comporte une fraction gammaglobuline (IgG) extraite de plasma humain qui contient des anticorps contre le virus varicelle-zona. Il est préparé par chromatographie sur colonne d'échange d'anions.

#### Inactivation virale

Le procédé de fabrication favorise la réduction du risque de transmission de maladies virales. Le traitement solvant-détergent utilisé élimine efficacement les virus à enveloppe connus tels que ceux de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) et de l'immunodéficience humaine (VIH). La filtration des virus à l'aide d'un filtre à virus 20 N réduit efficacement certains virus modèles connus à enveloppe ou sans enveloppe. L'inactivation et la réduction des virus modèles connus à enveloppe ou sans enveloppe ont été validées à l'occasion d'études en laboratoire, comme le démontre le tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5 : Validation virale des virus modèles dans le cadre d'études en laboratoire**

À enveloppe	À enveloppe			Sans enveloppe			
Génome	ARN		ADN	ARN		ADN	
Virus	VIH-1	VDBV	VPR	VHA	VEM	MMV	PVP
Famille	Rétro	Flavi	Herpès	Picorna		Parvo	
Taille (nm)	80 à 100	50 à 70	120 à 200	25 à 30	30	20 à 25	18 à 24
Chromatographie par échange d'anions (séparation)	Non évalué			2,3	NÉ	3,4	NÉ
Filtration 20 N (tri par taille)	≥ 4,7	≥ 3,5	≥ 5,6*	NÉ	4,8	NÉ	4,1
Solvant/détergent (inactivation)	≥ 4,7	≥ 7,3	≥ 5,5	Non évalué			
<b>Réduction totale (log10)</b>	<b>≥ 9,4</b>	<b>≥ 10,8</b>	<b>≥ 11,1</b>	<b>2,3</b>	<b>4,8</b>	<b>3,4</b>	<b>4,1</b>

\* Le VPR a été retenu par le préfiltre de 0,1 µm durant la validation du virus. Puisque le processus de fabrication utilise un préfiltre de 0,1 µm avant le filtre 20 N, l'allégation de réduction de ≥ 5,6 est jugée adéquate.

Abréviations :

VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine-1; virus pertinent pour le virus de l'immunodéficience humaine-1 et modèle du VIH-2

VDBV : virus de la diarrhée bovine virale; virus modèle du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus du Nil occidental (VNO)

VPR : virus de la pseudorange; modèle des gros virus à ADN à enveloppe, notamment l'herpès

VHA : virus de l'hépatite A humaine; virus pertinent pour le virus de l'hépatite A humaine et modèle des petits virus sans enveloppe en général

VEM : virus encéphalomyocardite; modèle du VHA et des petits virus sans enveloppe en général

MMV : microvirus de la souris; virus servant de modèle pour le parvovirus humain B19 et pour les petits virus sans enveloppe en général

NÉ : non évalué

## ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de VariZIG ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques.

L'étude VZ-001 était une étude de phase 1 qui visait à évaluer l'innocuité de VariZIG chez des sujets volontaires en bonne santé. L'étude VZ-003 était une étude de phase 2 qui visait à évaluer l'efficacité de VariZIG dans le traitement de la névralgie post-herpétique. Cette étude n'a aucun lien avec les indications approuvées et elle a servi à appuyer les données relatives à l'innocuité.

L'étude VZ-006 était une étude pivot de phase 3 qui a servi à évaluer l'innocuité et l'efficacité de VariZIG par rapport à l'immunoglobuline homologuée contre la varicelle et le zona dans la prévention de l'infection par la varicelle chez les femmes enceintes à risque et la réduction de sa gravité.

## Démographie et méthodologie des études

**Tableau 6 :** Résumé des données démographiques sur les patients en ce qui concerne les essais cliniques sur VariZIG

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets participant à l'étude (n = nombre)	Âge moyen ± écart-type	Sexe
VZ-001	Étude d'innocuité de phase 1, unicentrique, aléatoire et à double insu menée chez des sujets volontaires en bonne santé.	Dose unique de VariZIG administrée à raison de 625 UI/sujet par voie IM ou 50 UI/kg par voie IV.	Adultes en santé, 10 sujets (5 dans chaque groupe)	27 ± 6 ans	9 H et 1 F
VZ-003	Étude de phase 2, multicentrique, aléatoire et à double insu contrôlée par placebo, menée chez des sujets ayant une névralgie post-herpétique.	Dose unique de solution saline placebo ou de VariZIG administrée à raison de 10 UI/kg par voie IV ou de 50 UI/kg par voie IV.	Sujets ayant une névralgie post-herpétique; placebo, n = 8  VariZIG (10 UI/kg), n = 6  VariZIG (50 UI/kg), n = 10	66 ± 11 ans  76 ± 10 ans  71 ± 10 ans	4 H et 4 F  3 H et 3 F  2 H et 8 F
VZ-006	Étude de phase 3, multicentrique, aléatoire et active menée chez des femmes enceintes à risque exposées au virus de la varicelle.	Dose unique d'une autre immunoglobuline contre le VVZ (125 UI/10 kg par voie IM) ou de VariZIG à raison de 125 UI/10 kg par voie IM ou de 125 UI/10 kg par voie IV.	Femmes enceintes; autre immunoglobuline contre le VVZ (IM; N = 19)  VariZIG (IM), n = 17  VariZIG (IV), n = 21	29 ± 4 ans 29 ± 6 ans 31 ± 6 ans	0 H et 19 F 0 H et 17 F 0 H et 21 F

L'étude pivot VZ-006 a été menée auprès de 60 femmes enceintes aléatoirement réparties en groupes recevant soit VariZIG, soit l'immunoglobuline homologuée contre la varicelle et le zona. Dix patientes n'ont pas terminé tous les essais et trois n'ont pas satisfait aux critères de sélection (2 du groupe VariZIG IV et 1 du groupe VariZIG IM). Toutes les patientes retenues ont fait l'objet d'une analyse au début de l'essai clinique; parmi celles-ci, 57 ont participé à l'analyse de l'efficacité par protocole. Les patientes réparties dans les trois groupes de l'étude présentaient des caractéristiques démographiques comparables (voir le tableau 7). En outre, celles ayant reçu VariZIG ou l'immunoglobuline homologuée contre la varicelle et le zona présentaient des caractéristiques comparables en ce qui a trait au contact avec le virus de la varicelle (durée

d'exposition, temps écoulé depuis l'exposition et type d'exposition).

## Résultats des études

**Tableau 7 :** Résultats de l'étude VZ-006 sur la prévention de l'infection par la varicelle chez des femmes enceintes à risque ou la réduction de sa gravité.

Critères principaux	VariZIG		Autre immunoglobuline contre le VVZ IM (n = 19)
	IM (n = 17)	IV (n = 21)	
Incidence des infections par la varicelle	5 (29%)	6 (29%)	8 (42%)
Gravité des infections par la varicelle (moyenne de l'état maladif constitutionnel*)	1.35	0.90	1.42

\* L'état maladif constitutionnel (EMC) est une mesure subjective du prurit, de l'anorexie, de la fièvre et de la léthargie (Wallace et al. 358-63).

L'efficacité de VariZIG et de l'immunoglobuline homologuée contre la varicelle et le zona a été évaluée en comparant le nombre de patientes ayant contracté la varicelle ainsi que l'EMC de chaque groupe et strate de traitement. Moins de patientes traitées par VariZIG ont contracté la forme clinique de la varicelle (IM : 5 [29 %]; IV : 6 [29 %]), en comparaison de celles traitées par l'immunoglobuline homologuée administrée par voie intraveineuse (8 patientes, 42 %). Toutefois, les différences observées entre les groupes ayant reçu VariZIG et celui ayant reçu l'immunoglobuline homologuée ne se sont pas révélées significatives sur le plan statistique ( $p = 0,643$ ). Dans l'ensemble, la fréquence de l'infection (29 %, soit 11 patientes infectées sur 38) observée chez les groupes ayant reçu VariZIG est significativement plus faible que le taux escompté établi à 89 % chez les femmes enceintes à risque exposées au virus de la varicelle. La répartition de l'EMC mesuré à l'apparition de la forme clinique de la varicelle varie grandement selon les individus. Pour les groupes ayant reçu VariZIG par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse, l'état pondéré moyen reporté sur une moyenne globale était semblable (1,35 et 0,90, respectivement) à celui du groupe ayant reçu l'immunoglobuline homologuée (1,42). L'état pondéré moyen mesuré pendant la maladie est significativement plus faible que l'EMC escompté établi à 2,8 dans ce dernier groupe.

L'intensité du prurit, de l'anorexie et de la léthargie était uniformément répartie; environ deux tiers des 19 patientes atteintes de la varicelle n'éprouvaient aucun symptôme ou éprouvaient des symptômes de faible intensité. La majorité des patientes ayant la forme clinique de la varicelle (15 sur 19; 79 %) avaient une température inférieure à 37,8 °C. Trois patientes [VariZIG IV (1); VariZIG IM, (2)] avaient une température située entre 37,8 °C et 38,3 °C. Une patiente ayant reçu par voie intramusculaire l'immunoglobuline commerciale homologuée avait une température supérieure à 39,4 °C.

Ces résultats montrent que VariZIG administré par voie intramusculaire ou intraveineuse a une efficacité semblable à celle de l'immunoglobuline commerciale homologuée contre la varicelle et le zona et administrée par voie intramusculaire.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Essais chez les animaux**

VariZIG n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacologique non clinique compte tenu du grand nombre d'essais chez l'humain qui portent sur l'administration intraveineuse ou intramusculaire de produits d'immunoglobuline. Comme ce produit est d'origine humaine, on prévoit que son administration chez les animaux produira une immunogénéicité.

### **Essais chez les humains**

VariZIG n'a fait l'objet d'aucune étude clinique pharmacocinétique ni pharmacodynamique. On prévoit que VariZIG présentera des propriétés pharmacocinétiques comparables à celles des autres immunoglobulines à la suite de son administration par voie intraveineuse ou intramusculaire (voir **PARTIE I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

## **TOXICOLOGIE**

Les immunoglobulines sont des constituants normaux de l'organisme humain. VariZIG n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicologie du fait qu'il a été formulé avec des ingrédients reconnus pour leur absence de toxicité dans les quantités que contient le produit final.

*Toxicité aiguë* : Les propriétés toxicologiques d'immunoglobulines obtenues par chromatographie avec échange d'anions et dont la formule est identique à celle de VariZIG ont fait l'objet d'essais. Une étude de toxicité aiguë intraveineuse a été menée chez des souris avec l'immunoglobuline (humaine) Rh<sub>0</sub>(D) WinRho<sup>MD</sup>. On n'a pu déterminer de DL<sub>50</sub> du fait que la dose maximale (233 mg/kg de WinRho ou 3 750 mg/kg d'anticorps anti-D) n'a tué aucun animal de laboratoire. Ni l'observation clinique ni l'autopsie des animaux de laboratoire n'ont révélé de toxicité aiguë associée au produit étudié. À la lumière de l'innocuité établie de WinRho (> 233 mg/kg), la quantité totale de protéines dans une dose maximale unique de VariZIG (≤ 19,5 mg/kg) devrait être sécuritaire.

*Études sur les nouveaux antigènes* : Des études ont été menées en vue d'examiner l'effet du traitement solvant-détergent et de la filtration des virus sur la préparation d'immunoglobuline. Ces études ont permis de conclure qu'aucun nouvel antigène ne se formait en raison du

traitement solvant-détergent ni de la filtration de l'immunoglobuline (humaine) Rh<sub>0</sub>(D) à l'aide d'un filtre à virus 35 N.

*Toxicité pour la reproduction* : Les effets de VariZIG sur la reproduction et la tératologie n'ont fait l'objet d'aucune étude. Aucun nouveau risque pour la grossesse n'a été établi à l'occasion d'un essai aléatoire sur l'administration de VariZIG dans le but de prévenir l'infection par le virus varicelle-zona ou de l'atténuer chez 60 femmes enceintes. Au Canada, l'immunoglobuline (humaine) contre le virus de la varicelle et du zona est offerte sur le marché depuis 1997 pour les femmes enceintes. Des essais menés antérieurement sur d'autres produits d'immunoglobuline, dont l'immunoglobuline Rh<sub>0</sub>(D), administrés à des femmes enceintes n'ont mis en évidence aucun effet secondaire sur la reproduction.

## RÉFÉRENCES

1. Bowman JM, Friesen AD, Pollock JM, Taylor WE. WinRho: Rh immune globulin prepared by ion exchange for intravenous use. *Can Med Assoc J* 1980; 123(11):1121-1127.
2. Friesen A, Bowman J, Price H. Column Ion-Exchange Preparation And Characterization Of An Rh Immune Globulin (WinRho) For Intravenous Use. *Journal Of Applied Biochemistry* 1981; 3(2):164-175.
3. Horowitz B. Investigations into the application of tri(n- butyl)phosphate/detergent mixtures to blood derivatives. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1989;(56):83-96.
4. Burnouf T. Value of virus filtration as a method for improving the safety of plasma products. *Vox Sang* 1996; 70(4):235-236.
5. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986; 314(24):1542-1546.
6. Zaia JA, Levin MJ, Preblud SR, Leszczynski J, Wright GG, Ellis RJ et al. Evaluation of varicella-zoster immune globulin: protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella. *J Infect Dis* 1983; 147(4):737-743.
7. Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control. *Ann Intern Med* 1984; 100(6):859-865.
8. Orenstein WA, Heymann DL, Ellis RJ, Rosenberg RL, Nakano J, Halsey NA et al. Prophylaxis of varicella in high-risk children: dose-response effect of zoster immune globulin. *J Pediatr* 1981; 98(3):368-373.
9. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000; 65(1):30-34.
10. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; 44(2):223-226.
11. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986; 2(8500):217-218.



12. Perazella MA, Cayco AV. Acute renal failure and intravenous immune globulin: sucrose nephropathy in disguise? *Am J Ther* 1998; 5(6):399-403.
13. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(11):1788-1794.
14. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001; 41(2):264-268.
15. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986; 314(9):560-564.
16. Koren G, Money D, Boucher M, Aoki F, Petric M, Innocencion G et al. Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(3):267-274.
17. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; 118(6):623-627.
18. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988; 2(3):129-150.
19. Miura M, Katada Y, Ishihara J. Time interval of measles vaccination in patients with Kawasaki disease treated with additional intravenous immune globulin. *Eur J Pediatr* 2004; 163(1):25-29.
20. Ruderman JW, Barka N, Peter JB, Stiehm ER. Antibody response to MMR vaccination in children who received IVIG as neonates. *Am J Dis Child* 1991; 145(4):425-426.
21. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1:S181-S189.
22. Hong F, Ruiz R, Price H, Griffiths A, Malinoski F, Woloski M. Safety profile of WinRho anti-D. *Semin Hematol* 1998; 35(1 Suppl 1):9-13.
23. Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, Varon D, Brenner B, Gillis S et al. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. *Thromb Haemost* 2004; 91(4):771-778.
24. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89(8):2689-2700.

25. Enders G. Management of varicella-zoster contact and infection in pregnancy using a standardized varicella-zoster ELISA test. *Postgraduate Med. J* 1985; 61(Suppl. 4), 23-30.
26. Finlayson JS, Tankersley DL. Availability of intramuscular immunoglobulin. *Lancet* 1984; 2(8397):296-297.
27. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC, III. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 117(5):358-363.
28. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343(8912):1548-1551.

## LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

#### VariZIG<sup>MD</sup>

#### Solution stérile d'immunoglobuline (humaine) pour injection contre le virus varicelle-zona

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre VariZIG et à chaque renouvellement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de VariZIG.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **VariZIG est fabriqué à partir de plasma humain pouvant contenir des agents responsables d'une maladie virale. Le risque de transmission d'une maladie par ce produit a été réduit en sélectionnant les donneurs de plasma, en vérifiant la présence de virus et en inactivant ou éliminant certains virus pendant la fabrication. Cependant, il est toujours possible que ce produit fabriqué à partir de plasma transmette une maladie.**
- **Les réactions allergiques ou anaphylactiques sont rares. Elles peuvent se manifester chez les patientes ayant des antécédents d'allergie aux produits sanguins ou montrant une carence en protéines sanguines IgA.**

#### Pourquoi VariZIG est-il utilisé?

VariZIG est utilisé pour prévenir les infections par le virus de la varicelle et du zona ou en atténuer la gravité chez les femmes enceintes non immunisées ayant été en contact avec des personnes porteuses du virus.

#### Comment VariZIG agit-il?

Bien que le mécanisme exact d'action de VariZIG n'ait pas encore été complètement élucidé, on pense que les anticorps de ce produit interagissent avec le virus et préviennent la varicelle ou en atténuent la gravité chez les personnes à risque.

Si vous n'avez jamais eu la varicelle et avez été en contact avec une personne atteinte de cette maladie, veuillez consulter votre médecin sans tarder pour qu'il évalue la nécessité de vous administrer VariZIG. Votre médecin déterminera si vous avez besoin de VariZIG à la lumière des résultats des essais de laboratoire établissant si vous avez déjà des anticorps, sur le type d'exposition au virus et sur le temps écoulé depuis que vous avez été en contact avec la personne atteinte de varicelle.

#### Quels sont les ingrédients de VariZIG?

##### Ingrédient médicamenteux :

Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona

**Ingrédients non médicinaux :**

Protéine du plasma humain

Maltose

Polysorbate 80

VariZIG peut contenir des traces de solvants ou de détergents.

**Formes posologiques de VariZIG :**

VariZIG est offert dans une fiole en verre de 3 mL à usage unique qui contient environ 125 UI d'anticorps s'attaquant au virus varicelle-zona. Selon votre poids, on pourrait vous administrer jusqu'à 5 fioles.

**VariZIG ne doit pas être administré :**

- Aux patientes ayant des antécédents de réactions allergiques aux produits sanguins.
- Aux patientes ayant une carence en IgA, qui est un type particulier de protéine sanguine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VariZIG afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment dans les cas suivants :**

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un produit sanguin.
- Vous avez une carence connue en IgA.
- Vous avez récemment reçu un vaccin, quel qu'il soit.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs.**

**On n'a pas établi quels médicaments pouvaient interagir avec VariZIG.**

Les immunoglobulines telles que VariZIG peuvent nuire à l'efficacité de certains vaccins à virus vivant tels que ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Veuillez aviser votre médecin si vous avez récemment reçu un vaccin.

**Comment prendre VariZIG :**

VariZIG vous sera administré par un professionnel de la santé par voie intraveineuse (dans une veine) ou intramusculaire (dans un muscle).

**Dose habituelle :**

La dose standard de VariZIG est de 125 UI/10 kg de poids corporel, jusqu'à un maximum de 625 UI par patiente. La dose que vous recevrez sera établie en fonction de votre poids.

**Surdose :**

Si vous croyez avoir pris trop de VariZIG, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VariZIG?

En prenant VariZIG, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Les effets secondaires les plus courants sont la douleur au point d'injection, les frissons, la fièvre, la céphalée, les vomissements, la nausée et l'éruption cutanée. Ces effets secondaires sont habituellement légers; cependant, s'ils nécessitent un traitement, consultez votre professionnel de la santé.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b> Réaction allergique		X	X

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre de déceler de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffect](#);
- Composer le numéro sans frais 1 866 234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais : 1 866 678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada Indice de l'adresse 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffect](#).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

Conservez VariZIG au réfrigérateur. Ne congelez pas ce produit. Ne l'utilisez pas après la date de péremption.

Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de VariZIG :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#) On peut également l'obtenir en communiquant avec Aptevo BioTherapeutics au 1 844 859-6675.
- 

Le présent dépliant a été rédigé par Aptevo BioTherapeutics.

Dernière révision : 14 mars 2016

VARIZIG<sup>MD</sup> est une marque déposée de Aptevo BioTherapeutics LLC