

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **VariZIG<sup>MC</sup>**

Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona

Poudre pour injection 125 UI/fiole

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

Agent d'immunisation passive

Cangene Corporation  
104, chemin Chancellor Matheson  
Winnipeg (Manitoba)  
R3T 5Y3  
Canada

[www.cangene.com](http://www.cangene.com)

Date d'approbation :  
9 janvier 2008

N° de référence : 117221

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	17
DIRECTIVES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES.....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE .....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES CONSOMMATEURS .....</b>	<b>28</b>

# VariZIG<sup>MC</sup>

Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme et potentiel pharmaceutique	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse ou intramusculaire	Poudre pour injection / 125 UI	<i>Voir la liste exhaustive de ces ingrédients dans la partie Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

### DESCRIPTION

VariZIG<sup>MC</sup> (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona en injection) est une solution stérile lyophilisée de fraction gammaglobuline extraite de plasma humain qui contient des anticorps du virus varicelle-zona (anti-VVZ). Le virus varicelle-zona (VVZ) est l'agent étiologique de la varicelle. VariZIG<sup>MC</sup> 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<sup>1:2</sup>.

VariZIG<sup>MC</sup> 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 Planova 20 nm qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe en fonction de leur taille et un traitement solvant-détergent (à base de tri-n-butyl phosphate et de Triton X-100<sup>MD</sup>) qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique<sup>3-5</sup>. 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, 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 MISE 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. La formule finale contient un ajout de chlorure sodique à raison de 0,04 M, de glycine à raison de 0,1 M et de polysorbate 80 à raison de 0,01 %. La solution stérile accompagnant ce produit contient 0,8 % de chlorure sodique et 10 mM de phosphate de sodium. Le produit reconstitué ne contient aucun agent de conservation.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VariZIG<sup>MC</sup> est indiqué pour :

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

L'administration de VariZIG<sup>MC</sup> est recommandée pour prévenir ou atténuer la gravité des infections chez la mère dans les quatre jours suivant son 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 après ce délai.

Les femmes enceintes ont plus de risques de souffrir des complications de la varicelle que les adultes en bonne santé<sup>6;7</sup>. La décision d'administrer VariZIG<sup>MC</sup> à une femme enceinte doit être prise au cas par cas. Le clinicien doit tenir compte de l'état de santé de la patiente, du type d'exposition au virus et de la possibilité qu'elle ait déjà été infectée par le virus sans avoir été diagnostiquée comme tel avant d'administrer VariZIG<sup>MC</sup>. On peut administrer ce produit si, à la suite d'un examen minutieux de tous les renseignements disponibles, lesquels pourraient se baser sur des tests fiables et sensibles de détection des anticorps antivarielle, on juge que la patiente dont l'état est normal est susceptible d'avoir été en contact avec le virus de la varicelle. **(Pour de l'information détaillée à ce sujet, voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES –ESSAIS CLINIQUES).**

**Sujets en gériatrie :** *Aucune donnée disponible.*

**Sujets en pédiatrie :** Compte tenu de l'efficacité des autres immunoglobulines contre le virus varicelle-zona chez les sujets à haut risque en pédiatrie<sup>7-9</sup>, on peut escompter une efficacité similaire de la part de VariZIG<sup>MC</sup>. Toutefois, aucune donnée particulière sur VariZIG<sup>MC</sup> et des sujets en pédiatrie n'est disponible.

## CONTRE-INDICATIONS

Évitez d'administrer VariZIG<sup>MC</sup> dans les cas suivants :

- Patientes ayant développé 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<sup>MC</sup> 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 **Posologie, composition et conditionnement**.

## MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mise en garde sérieuse et précautions

VariZIG<sup>MC</sup> est préparé à partir d'un mélange de plasma humain susceptible de contenir les agents causaux de l'hépatite et d'autres maladies virales. 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, il 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, stopper immédiatement la perfusion. Si la patiente est en état de choc, appliquer les méthodes de traitement courantes.

Les médecins doivent discuter des risques et des avantages de ce produit avec leurs patientes avant de le leur prescrire ou administrer (voir **MISE EN GARDE et PRÉCAUTIONS – Généralités**).

## **Généralités**

À la suite de l'administration de VariZIG<sup>MC</sup> (par voie intraveineuse ou intramusculaire), les patientes doivent être placées sous observation pendant au moins vingt 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 Planova 20 nm qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe en fonction de leur taille et un traitement solvant-détergent (utilisant le tri-n-butyl phosphate et le Triton X-100<sup>MD</sup>) qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique en détruisant de manière irréversible l'enveloppe lipidique<sup>3-5</sup>. 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, ces produits présentent un risque potentiel de transmission de maladies. Ils pourraient aussi contenir des agents infectieux inconnus. Les personnes recevant une perfusion de produits dérivés de sang ou de plasma humain peuvent montrer des signes et éprouver des symptômes d'infections virales. Toute infection que l'on considère transmise par ce produit doit être rapportée à la société Cangene (tél. 1 800 768-2304, téléc. 1 800 768-2281) par le médecin ou le fournisseur de soins de santé.

## **Appareil cardiovasculaire**

On a rarement signalé de réactions thrombotiques associées à l'administration d'immunoglobuline (humaine) intraveineuse (IGIV)<sup>10-12</sup>. 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 affligées d'hypercoagulation ou immobilisées pendant une période prolongée ou, encore, affligées d'hyperviscosité soupçonnée ou diagnostiquée. Le risque que VariZIG<sup>MC</sup> 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 patients. Bien que le risque de réaction thrombotique susceptible de survenir à la suite de l'administration de VariZIG<sup>MC</sup> soit très faible, il faut faire preuve de vigilance chez les patientes affligées d'hyperviscosité, y compris des cryoglobulines, ou de chylomicronémie à jeun, d'un taux de tricalgylcérol (triglycérides) nettement élevé ou de gammopathies monoclonales.

Chez ces patientes, il est préférable d'administrer VariZIG<sup>MC</sup> 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.

### **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 néphropatie tubulaire proximale et la mort<sup>13;14</sup>. 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<sup>15</sup>. **VariZIG<sup>MC</sup> ne contient pas de stabilisant de saccharose**; en outre, la dose recommandée de VariZIG<sup>MC</sup> contient une quantité sensiblement moins élevée de protéine que les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (soit < 0,75 g par dose contre > 20 g par dose). Les patientes sujettes à l'insuffisance rénale aiguë sont celles préalablement affligées 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.

### **Appareil 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<sup>16</sup>. 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 se manifeste habituellement entre une et six heures après la transfusion. Les patientes affligées de ce syndrome peuvent être traitées par oxygénothérapie conjuguée à des soins ventilatoires adéquats. Le risque que VariZIG<sup>MC</sup> 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 de cette population de patients. Bien que le risque de réaction thrombotique susceptible de survenir à la suite de l'administration de VariZIG<sup>MC</sup> soit très faible, il faut faire preuve de vigilance chez les patientes affligées de problèmes respiratoires préexistants. Chez ces patientes, il est préférable d'administrer VariZIG<sup>MC</sup> par voie intramusculaire parce que des réactions graves sur l'appareil respiratoire n'ont été signalées qu'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<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup> (voir **Exposé des effets indésirables du médicament**), veillez à ce que l'on puisse recourir à de l'épinéphrine et à de la diphenhydramine si une quelconque réaction allergique se manifestait.

VariZIG<sup>MC</sup> (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona) contient des traces d'IgA. Le médecin doit soupeser les bienfaits potentiels du traitement par VariZIG<sup>MC</sup> et le potentiel de réactions d'hypersensibilité. Les personnes ayant une carence en IgA sont susceptibles de développer 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<sup>17</sup>.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec VariZIG<sup>MC</sup>. 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 de VariZIG<sup>MC</sup> destiné à stopper ou à modifier l'évolution de l'infection par le virus varicelle-zona chez 60 femmes enceintes<sup>18</sup>. L'utilisation clinique d'autres immunoglobulines, telles que l'immunoglobuline Rh<sub>0</sub>(D)<sup>19;20</sup>, administrées pendant la grossesse, donne à penser qu'aucun effet indésirable connu associé à l'immunoglobuline proprement dite n'affecte le fœtus.

#### **Femmes allaitantes :**

On ignore si VariZIG<sup>MC</sup> est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, veuillez faire preuve de prudence en cas d'administration de ce produit à une femme allaitante.

#### **Sujets en pédiatrie (de moins de 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de VariZIG<sup>MC</sup> chez des sujets en pédiatrie n'ont pas été établies.

#### **Sujets en gériatrie (de plus de 65 ans) :**

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

### **Suivi et épreuves 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 des tests d'immunité au virus dans les trois mois suivant l'administration de VariZIG<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup>.

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<sup>21;22</sup>. L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée au-delà de trois mois après l'administration de VariZIG<sup>MC</sup>. Les personnes ayant reçu VariZIG<sup>MC</sup> peu de temps après avoir reçu un vaccin à virus vivant atténué doivent être revaccinées trois mois après l'administration de l'immunoglobuline.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Exposé des effets indésirables du médicament**

Les réactions à VariZIG<sup>MC</sup> (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona) sont rares et d'intensité modérée. Dans la population de patients à qui s'adresse ce médicament, 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 portrait des effets indésirables de VariZIG<sup>MC</sup> 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<sup>7;23-26</sup>.

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<sup>MC</sup>. 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, administrez de l'épinéphrine suivie d'hydrocortisone, le cas échéant.

## **Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques**

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions bien particulières, les effets indésirables observés au cours de ces essais pourraient ne pas refléter les niveaux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés à ceux constatés au cours des essais cliniques d'autres médicaments. L'information issue des essais cliniques sert à identifier les manifestations d'essais indésirables et à établir une approximation des taux.

Un essai clinique comparatif aléatoire et actif a été mené sur un groupe de soixante femmes enceintes n'ayant pas développé d'immunité au virus varicelle-zona, état confirmé à l'aide d'un test 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<sup>MC</sup> (par voie intraveineuse ou intramusculaire) ou une autre immunoglobuline contre le virus varicelle-zona offerte sur le marché (administrée par voie intramusculaire). On a surveillé l'apparition d'effets indésirables durant 42 jours après l'administration de VariZIG<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> administré par voie intramusculaire ou intraveineuse; 24 de ces effets indésirables étaient associés à l'administration de VariZIG<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup> ou de l'immunoglobuline contre le virus varicelle-zona de contrôle**

		VariZIG <sup>MC</sup> (IV ou IM; N=41)			Immunoglobuline de contrôle (IM; N=19)		
Partie de l'organisme	Terminologie favorisée	Nombre de manifestations	Nombre de sujets	Pourc. des sujets	Nombre de manifestations	Nombre de sujets	Pourc. des sujets
Toutes les parties	Ensemble de la terminologie favorisée	24	14	34,1	16	12	63,2
Appareil gastro-intestinal							
	Nausée	1	1	2,4	1	1	5,3
État général et site d'administration							
	Fatigue	1	1	2,4	0	0	0,0
	Ecchymose au site d'injection	1	1	2,4	0	0	0,0
	Douleur au site d'injection	7	7	17,1	9	9	47,4

**Tableau 1 - Effets indésirables signalées par les femmes enceintes à la suite de l'administration de VariZIG<sup>MC</sup> ou de l'immunoglobuline contre le virus varicelle-zona de contrôle**

		VariZIG <sup>MC</sup> (IV ou IM; N=41)			Immunoglobuline de contrôle (IM; N=19)		
Partie de l'organisme	Terminologie favorisée	Nombre de manifestations	Nombre de sujets	Pourc. des sujets	Nombre de manifestations	Nombre de sujets	Pourc. des sujets
	Prurit au site d'injection	1	1	2,4	0	0	0,0
	Sensibilité au toucher au site d'injection	1	1	2,4	0	0	0,0
	Douleur	0	0	0,0	1	1	5,3
	Fièvre	0	0	0,0	1	1	5,3
	Frissons	1	1	2,4	0	0	0,0
Appareil locomoteur et tissus conjonctifs							
	Myalgie	1	1	2,4	0	0	0,0
	Cervicalgie	0	0	0,0	1	1	5,3
Système nerveux							
	Étourdissements	0	0	0,0	1	1	5,3
	Dysgueusie	1	1	2,4	0	0	0,0
	Céphalée	3	3	7,3	2	2	10,5
État psychique							
	Insomnie	1	1	2,4	0	0	0,0
Appareil cutané et 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
Système vasculaire							
	Bouffées vasomotrices	1	1	2,4	0	0	0,0

Des données sur l'innocuité de VariZIG<sup>MC</sup> ont été tirées de l'étude clinique VZ-006 ainsi que de deux autres études cliniques menées sur des sujets normaux et en bonne santé (VZ-001)<sup>27</sup> et sur des patients en gériatrie affligés de névralgie post-herpétique (VZ-003)<sup>28</sup>. L'incidence et le type d'effets indésirables cités dans ces études sont similaires à ceux signalés par le groupe de patientes ayant reçu VariZIG<sup>MC</sup>.

### **Effets indésirables ultérieurs à la commercialisation du produit**

Les effets indésirables ultérieurs à la commercialisation du produit n'ont pas encore fait l'objet d'études.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses graves**

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

### **Exposé**

L'administration d'immunoglobulines peut affecter l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué tels que les vaccins antirougeoleux, antirubéoleux, antiourlien et antivaricelle<sup>7,21,22</sup>.

L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée trois mois après l'administration de VariZIG<sup>MC</sup>. Les personnes ayant reçu VariZIG<sup>MC</sup> peu de temps après l'administration d'un vaccin à virus vivant atténué doivent être revaccinées trois mois après le traitement par l'immunoglobuline.

L'administration concomitante de VariZIG<sup>MC</sup> et d'autres médicaments n'a pas été évaluée. On recommande d'administrer VariZIG<sup>MC</sup> et d'autres médicaments séparément. Consultez la partie **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour obtenir plus de renseignements au sujet de la compatibilité des médicaments.

## **Interactions médicamenteuses**

**Tableau 2 - Interactions médicamenteuses établies ou potentielles**

<b>Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona</b>	<b>Référence</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Vaccins à virus vivant atténué (p. ex, antirougeoleux, antirubéoleux, antiourlien et antivarielle).	T	L'immunoglobuline peut affecter l'efficacité du vaccin.	Si l'administration de VariZIG <sup>MC</sup> survient moins de quatorze 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 avec les aliments**

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

### **Interactions avec les herbes officinales**

Les interactions avec les produits à base d'herbes officinales n'ont pas été établies.

### **Interactions avec les épreuves de laboratoire**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et ajustement**

La dose de VariZIG<sup>MC</sup> à administrer est établie en fonction du poids corporel. La dose recommandée est de 125 UI/10 kg de poids corporel, jusqu'à un maximum de 625 UI. Administrez VariZIG<sup>MC</sup> par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose minimale et établie à 125 UI et la dose maximale, établie à 625 UI, devrait suffire à empêcher ou à modifier l'infection sur les patients à risque. VariZIG<sup>MC</sup> 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 administrées 96 jours ou plus après l'exposition au virus<sup>7,8</sup>.

## **Reconstitution :**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Contenu de la fiole</b>	<b>Volume de solvant à ajouter au contenu de la fiole</b>	<b>Volume disponible approximatif</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
Intraveineuse	6 mL	2,5 mL	2,4 mL	50 UI/mL
Intramusculaire	6 mL	1,25 mL	1,2 mL	100 UI/mL

VariZIG<sup>MC</sup> ne doit être reconstitué qu'avec le solvant stérile fourni. Employez des techniques d'aseptisation tout au long de la reconstitution. Reconstituez le produit peu de temps avant de l'administrer.

Pour reconstituer le produit :

1. Retirez les capuchons des fioles de solvant et de produit.
2. Nettoyez les parties centrales exposées de chaque bouchon de caoutchouc avec un désinfectant approprié.
3. Avec une aiguille et une seringue appropriées, prélevez 2,5 mL de solvant pour une administration intraveineuse ou 1,25 mL pour une administration intramusculaire.
4. Injectez lentement le solvant avec un angle tel que le liquide s'écoule sur la paroi de verre de la fiole contenant les granules lyophilisées.
5. Humectez les granules en inclinant légèrement et en inversant la fiole. Ne faites pas mousser. Agitez doucement la fiole à la verticale et en imprimant un mouvement de rotation jusqu'à la dissolution du produit (moins de dix minutes). **Évitez de remuer.**

Avant leur administration, les médicaments administrés par voie parentérale tels que VariZIG<sup>MC</sup> doivent faire l'objet d'un examen destiné à établir la présence de matière particulaire ou d'une décoloration. Le produit reconstitué peut être entreposé jusqu'à douze heures à une température entre 2 et 8 °C avant d'être utilisé.

## **Administration :**

Si VariZIG<sup>MC</sup> est administré par voie intraveineuse, la solution reconstituée doit être injectée dans une veine en bon état durant trois à cinq minutes.

Si VariZIG<sup>MC</sup> 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, utilisez seulement le quadrant supérieur externe.

Pour éviter la transmission d'agents infectieux entre les patientes, utilisez une seringue et une aiguille jetables.

Nous ne disposons d'aucune donnée portant sur l'utilisation concomitante de VariZIG<sup>MC</sup> et d'autres médicaments. Le mélange de VariZIG<sup>MC</sup> avec d'autres médicaments n'a pas fait l'objet d'essais. Nous recommandons d'administrer séparément VariZIG<sup>MC</sup> et les autres médicaments ou substances que la patiente doit recevoir. Si l'injection intraveineuse du produit se fait par le biais d'un cathéter déjà installé, aseptisez le conduit avec une solution de chlorure sodique USP à 0,9 % pour injection avant d'administrer le produit.

## **SURDOSAGE**

À l'occasion d'essais cliniques, on a administré à quinze personnes une dose de 50 UI/kg de poids corporel de VariZIG<sup>MC</sup> (IV)<sup>7;27;28</sup>. Cette dose est environ quatre fois plus élevée que la dose recommandée à titre de traitement immunoprophylactique de la varicelle. Pour la plupart, les effets indésirables associés étaient modérés. Tous les effets indésirables 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 dans le résultat des essais de laboratoire et dans les signes vitaux n'a été associé à l'injection de VariZIG<sup>MC</sup>.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

VariZIG<sup>MC</sup> est utilisé pour créer une immunisation passive chez les femmes enceintes susceptibles d'être en contact avec le virus varicelle-zona. L'administration de VariZIG<sup>MC</sup> empêche ou atténue la gravité des infections chez la mère par le virus varicelle-zona lorsqu'il est administré dans les quatre jours suivant l'exposition initiale. On pense que les anticorps anti-VVZ de VariZIG<sup>MC</sup> se lient aux protéines du virus de la varicelle, empêchant ou réduisant ainsi la gravité des infections par ce virus.

Les anticorps anti varicelle-zona continuent à circuler dans le sang durant six semaines ou plus à la suite de leur passage dans la circulation sanguine. La concentration précise d'anticorps devant être atteinte ou maintenue pour atténuer le virus varicelle-zona n'a pas été établie. À l'occasion d'une étude clinique chez des femmes enceintes n'ayant pas développé d'immunité au virus, la fréquence globale de l'infection (29 %) observée chez les patientes ayant reçu VariZIG<sup>MC</sup> était sensiblement moins élevée que le taux escompté (89 %<sup>29</sup>) chez les femmes enceintes à risque exposées au virus. En plus de réduire l'incidence des infections au virus varicelle-zona, VariZIG<sup>MC</sup> a atténué la gravité des infections par ce virus lorsqu'on tient compte des anciens cas d'infection par le virus varicelle-zona chez des patients à risque<sup>7;29</sup>.

## **Pharmacodynamique**

VariZIG<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona) ont été établies. La concentration maximale a été atteinte en moins de trois heures par suite de l'injection intraveineuse du produit et après deux à sept jours par suite de son injection par voie intramusculaire<sup>30-34</sup>. À l'occasion de programmes de développement clinique de VariZIG<sup>MC</sup>, l'administration intraveineuse du produit a donné lieu, après deux jours, à des taux plus élevés d'anticorps anti varicelle-zona qu'avec son administration par voie intramusculaire. À l'occasion d'analyses non compartimentales, la surface sous la courbe s'est révélée similaire sans égard à la voie d'administration du produit<sup>35</sup>. La demi-vie des produits d'hyperimmunité est d'environ 18 à 24 ou 24 à 30 jours suivant l'administration par voie intraveineuse ou intramusculaire, respectivement<sup>34-38</sup>. Les anticorps anti varicelle-zona continuent à circuler dans le sang durant six semaines ou plus 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. Après un certain temps, les taux d'anticorps circulants escomptés sont susceptibles d'être similaires, sans égard à la voie d'administration.

**Absorption :** Des anticorps sont décelés dans les deux à trois jours à la suite de l'administration par voie intramusculaire d'immunoglobulines contre le virus varicelle-zona<sup>39</sup>. La concentration maximale d'anticorps anti varicelle-zona devrait survenir dans les trois à sept jours suivant l'administration de VariZIG<sup>MC</sup>.

**Distribution :** La biodisponibilité par suite de l'administration de VariZIG<sup>MC</sup> par voie intraveineuse devrait être immédiate et complète et les anticorps passifs rapidement distribués entre le plasma et les espaces extravasculaires et le plasma. Selon les surfaces sous la courbe relevés à l'occasion d'essais pharmacocinétiques d'autres produits d'hyperimmunité<sup>35;40</sup>, 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 réticuloendothélial<sup>39</sup>.

**Excrétion :** Selon des essais menés sur d'autres immunoglobulines<sup>34-38</sup>, la demi-vie d'élimination de VariZIG<sup>MC</sup> à la suite de son administration par voie intraveineuse ou intramusculaire devrait s'établir à 18 à 24 ou 24 à 30 jours, respectivement. La demi-vie pourrait varier d'une patiente à l'autre<sup>39</sup>.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

VariZIG<sup>MC</sup> est stable s'il est conservé à des températures de 2 à 8 °C jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Entrez VarizIG<sup>MC</sup> à des températures de 2 à 8 °C. **Ne congelez pas le produit. Ne l'utilisez pas après la date de péremption.**

## DIRECTIVES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Ce produit doit être amené à la température ambiante ou corporelle avant d'être administré. La solution doit être claire ou légèrement opalescente une fois reconstituée. Ne l'utilisez pas si elle est trouble ou si elle contient un dépôt.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Formes posologiques et conditionnement :** VariZIG<sup>MC</sup> (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona) est offert dans un ensemble contenant ce qui suit :

*Contenu* Une fiole de 6 mL en tube de verre de type 1 contenant environ 125 UI de VariZIG<sup>MC</sup> (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona) sous forme lyophilisée, pourvue d'un bouchon de lyophilisation de 20 mm à formulation de caoutchouc et d'une capsule amovible de 20 mm, et une fiole de 8,5 mL de solvant stérile (chlorure sodique à 0,8 % et 10 mM de phosphate de sodium) destiné à la reconstitution de VariZIG<sup>MC</sup>.

*Code de produit* FP004

**Composition :** VariZIG<sup>MC</sup> est une solution stérile lyophilisée de fraction gamma immunoglobuline extraite de plasma humain contenant des anticorps du virus varicelle-zona. Ses ingrédients non médicinaux sont le chlorure sodique (0,04 M), la glycine (0,1 M) et le polysorbate 80 (0,01 %). Chaque fiole de 125 UI contient entre 60 et 200 mg d'immunoglobuline humaine G. Ce produit ne renferme aucun agent de conservation.

## 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 et masse moléculaires :	Glycoprotéine d'environ 160 kDa
Formule de structure :	Gammaglobuline (IgG)
Propriétés physico-chimiques :	Protéine monomère ayant un coefficient de sédimentation de 7 S et un poids moléculaire variant entre 146 et 170 kDa. Teneur en glucides d'environ 2 à 3 %.

#### Caractéristiques du produit

VariZIG<sup>MC</sup> (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona) est une solution stérile lyophilisée de fraction gammaglobuline qui contient des anticorps du virus varicelle-zona obtenue par chromatographie avec échange d'anions.

#### Inactivation virale

Le procédé de fabrication favorise la réduction du risque de transmission de maladies virales. Le traitement solvant-détergent utilisé, à base de tri-n-butyl phosphate et de Triton<sup>MD</sup> X-100<sup>a</sup>, élimine efficacement les virus à enveloppe connus tels que ceux de l'hépatite B, de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine. La filtration des virus à l'aide d'un filtre à virus Planova<sup>MC</sup> 35 nm<sup>b</sup> réduit efficacement certains virus modèle à enveloppe et virus modèle sans enveloppe connus. L'inactivation et la réduction des virus modèle connus à enveloppe et virus modèle sans enveloppe ont été validées à l'occasion d'études en laboratoire, comme le démontre le tableau 3 de la page suivante :

**Tableau 3 – Validation virale des virus modèle à l’occasion d’études en laboratoire**

Virus test	Log de réduction des virus		Modèle viral	Type de virus
	Chromatographie à simple dimension ou en phases inversées	Filtration des virus		
poliovirus	2,70	4,25	virus de l’hépatite A	virus à ARN à enveloppe non lipidique
virus de l’encéphalomyélite de Theiler	-	3,2	virus de l’hépatite A	virus à ARN à enveloppe non lipidique
parvovirus bovin	> 5,81	> 497	parvovirus humain B-19	virus à ADN à enveloppe non lipidique
virus de l’immunodéficience humaine	> 4,67	> 6,02	virus de l’immunodéficience humaine	virus à ARN à enveloppe lipidique
virus de la stomatite vésiculaire	6,2	-	virus de l’hépatite C	virus à ARN à enveloppe lipidique
Sindbis	6,0	-	virus de l’hépatite C	virus à ARN à enveloppe lipidique
virus de la diarrhée des bovins	> 7,43	> 7,29	virus de l’hépatite C	virus à ARN à enveloppe lipidique
parvovirus porcin	-	4,14	parvovirus humaine B-19	virus à ADN à enveloppe non lipidique
virus de la pseudorange	> 5,26	> 6,77	virus herpétique	virus à ADN à enveloppe lipidique

<sup>a</sup>Triton<sup>MD</sup> est une marque de commerce de la société Rohm et Haas.

<sup>b</sup>Planova<sup>MC</sup> est une marque de commerce de la société Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha.

## ESSAIS CLINIQUES

L’innocuité et l’efficacité de VariZIG<sup>MC</sup> ont été évaluées à l’occasion de trois essais cliniques. L’étude VZ-001 a constitué l’étude de phase 1 et a servi à évaluer l’innocuité de VariZIG<sup>MC</sup> chez des sujets volontaires normaux et en bonne santé. L’étude VZ-003 a constitué l’étude de phase 2 et a servi à évaluer l’innocuité et l’efficacité de VariZIG<sup>MC</sup> 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<sup>18</sup> a constitué l’étude de base de phase 3 et a servi à évaluer l’innocuité et l’efficacité de VariZIG<sup>MC</sup> par rapport à l’immunoglobuline homologuée contre la varicelle et le zona (VZIG) dans la prévention et la réduction du risque de gravité des infections de varicelle chez les femmes enceintes à risque.

## Démographie et méthodologie des études

**Tableau 4 – Sommaire de la démographie des patients participant aux essais cliniques de VariZIG<sup>MC</sup>**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets ayant participé à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (± É-T)	Sexe
VZ-001	Étude d'innocuité de phase 1, unicentrique et aléatoire à double insu, menée chez des sujets volontaires normaux en bonne santé.	Dose unique de VariZIG <sup>MC</sup> administrée à raison de 625 UI/patient par voie IM ou de 50 UI/kg par voie IV.	10 sujets (5 dans chaque groupe)	27 ± 6 ans	9 M : 1 F
VZ-003	Étude de phase 2, multicentrique et aléatoire à double insu contrôlée par placebo, menée chez des patients ayant une névralgie post-herpétique.	Dose unique de solution saline placebo ou de VariZIG <sup>MC</sup> à raison de 10 UI/kg par voie IV ou de 50 UI/kg par voie IV.	Placebo N=8 VariZIG <sup>MC</sup> (10 UI/kg) N=6 VariZIG <sup>MC</sup> (50 UI/kg) N=10	66 ± 11 ans 76 ± 10 ans 71 ± 10 ans	4 M : 4 F 3 M : 3 F 2 M : 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 de VZIG (125 UI/10 kg IM) ou de VariZIG <sup>MC</sup> à raison de 125 UI/10 kg par voie IM ou de 125 UI/10 kg par voie IV.	VZIG IM N=19 VariZIG <sup>MC</sup> (IM) N=17 VariZIG <sup>MC</sup> (IV) N=21	29 ± 4 ans 29 ± 6 ans 31 ± 6 ans	0 M : 19 F 0 M : 17 F 0 M : 21 F

L'étude de base VZ-006 a été menée auprès de 60 femmes enceintes aléatoirement réparties en groupes et recevant soit VariZIG<sup>MC</sup> ou l'immunoglobuline homologuée contre la varicelle et le zona (VZIG)<sup>18</sup>. Dix patientes n'ont pas terminé tous les essais et trois n'ont pas satisfait les critères de sélection (2 avec VariZIG<sup>MC</sup> IV et 1 avec VariZIG<sup>MC</sup> IM). Toutes les patientes retenues ont fait l'objet d'une analyse de sûreté au début de l'essai; 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* Tableau 4). En outre, celles ayant reçu VariZIG<sup>MC</sup> 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 5 – Résultats de l'étude VZ-006 dans la prévention ou la réduction de la gravité de l'infection par la varicelle chez des femmes enceintes à risque.**

Effets principaux	VariZIG <sup>MC</sup>		VZIG
	IM (n=17)	IV (N=21)	IM N=19
incidence de l'infection par la varicelle	5 (29 %)	6 (29 %)	8 (42 %)
gravité de l'infection par la varicelle (moyenne de l'état maladif constitutionnel*)	1,35	0,90	1,42

\*L'état maladif constitutionnel est une mesure subjective du prurit, de l'anorexie, de la fièvre et de la léthargie<sup>41</sup>.

L'efficacité de VariZIG<sup>MC</sup> et de l'immunoglobuline homologuée contre la varicelle et le zona a été évaluée en comparant le nombre de patients ayant contracté la varicelle ainsi que l'état maladif constitutionnel de chaque groupe et la strate du traitement. Un petit nombre de patients traités par VariZIG<sup>MC</sup> a contracté la forme clinique de la varicelle (IM : 5 [29 %]; IV : 6 [29 %]), en comparaison de ceux traités par l'immunoglobuline commerciale administrée par voie intraveineuse (8 patients, 42 %). Toutefois, les différences observées entre les groupes ayant reçu VariZIG<sup>MC</sup> et celui ayant reçu l'immunoglobuline commerciale ne se sont pas révélées significatives sur le plan statistique (p=0,643). Dans l'ensemble, la fréquence de l'infection (29 %, soit 11 des 38 sujets) observée chez les groupes ayant reçu VariZIG<sup>MC</sup> est significativement plus faible que le taux escompté établi à 89 % chez les femmes enceintes à risque exposées au virus de la varicelle<sup>29;42</sup>. La répartition de l'état maladif constitutionnel mesuré à l'apparition de la forme clinique de la varicelle varie grandement selon les individus. Pour les groupes ayant reçu VariZIG<sup>MC</sup> par voie intramusculaire et par voie intraveineuse, l'état pondéré moyen reporté sur une moyenne globale était similaire (1,35 et 0,90) en comparaison du groupe ayant reçu l'immunoglobuline commerciale (1,42). L'état pondéré moyen mesuré pendant la maladie est significativement plus faible que l'état maladif constitutionnel escompté établi à 2,8 dans ce groupe<sup>41</sup>.

L'intensité du prurit, de l'anorexie et de la léthargie était uniformément répartie, environ deux tiers des 19 patients affligés de la varicelle n'éprouvant aucun symptôme ou éprouvant des symptômes d'intensité modérée. La majorité des sujets ayant la forme clinique de la varicelle (15 sur 19; 79 %) avaient une fièvre inférieure à 37,8 °C. Trois sujets (VariZIG<sup>MC</sup> IV : 1; VariZIG<sup>MC</sup> IM : 2) avaient une fièvre se situant entre 37,8 °C et 38,3 °C. Un sujet ayant reçu l'immunoglobuline commerciale avait une fièvre supérieure à 39,4 °C.

Ces résultats montrent que VariZIG<sup>MC</sup> administré par voie intramusculaire ou intraveineuse a une efficacité similaire à celle de l'immunoglobuline commerciale contre la varicelle et le zona administrée par voie intramusculaire<sup>7;8</sup>.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études sur animaux de laboratoire

VariZIG<sup>MC</sup> n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacologique non clinique compte tenu du grand nombre d'essais chez l'humain faisant intervenir 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.

### Études chez les humains

VariZIG<sup>MC</sup> n'a fait l'objet d'aucune étude clinique pharmacocinétique ni pharmacodynamique. On prévoit que VariZIG<sup>MC</sup> présentera des paramètres pharmacocinétiques comparables à ceux des autres immunoglobulines à la suite de son administration par voie intraveineuse ou intramusculaire (*voir Partie I : ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

## TOXICOLOGIE

Les immunoglobulines sont des constituants normaux de l'organisme humain. VariZIG<sup>MC</sup> 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 dont la formule est identique à celle de VariZIG<sup>MC</sup> 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 n'a tué aucun animal de laboratoire. On a établi cependant qu'une limite inférieure équivalente à 18 750 UI (3 750 µg) de WinRho<sup>MD</sup> par kilogramme de poids corporel, ou de 233 mg de gammaglobuline par kilogramme, constituait la DL<sub>50</sub> de ce produit. Ni l'observation ni l'autopsie des animaux de laboratoire n'a révélé de toxicité aiguë associée au produit mis à l'essai. La teneur maximale de gammaglobuline humaine étant équivalente à 200 mg par dose de 125 unités de VariZIG<sup>MC</sup>, 146 unités de VariZIG<sup>MC</sup> renferment 233 mg de gammaglobuline humaine.

*Études sur les néoantigènes* : 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 du filtre à virus Planova<sup>MC</sup> 35 nm.

*Génésotoxicité* : VariZIG<sup>MC</sup> n'a fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction ni la tératologie. Un essai aléatoire de VariZIG<sup>MC</sup> mené chez 60 femmes enceintes destiné à freiner ou à modifier la progression de l'infection par le virus de la varicelle-zona n'a permis d'établir aucun nouveau risque pour la grossesse<sup>18</sup>. 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 sur d'autres produits d'immunoglobuline menés antérieurement chez des femmes enceintes, dont l'immunoglobuline Rh<sub>0</sub>(D), n'ont permis de signaler 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. Validation virale non publiée consignée aux dossiers. 2005.
5. Burnouf T. Value of virus filtration as a method for improving the safety of plasma products. *Vox Sang* 1996; 70(4):235-236.
6. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986; 314(24):1542-1546.
7. 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.
8. Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox. *Recommandations du Comité consultatif sur les pratiques en immunisation, Centers for Disease Control. Ann Intern Med* 1984; 100(6):859-865.
9. 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.
10. 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.
11. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; 44(2):223-226.
12. 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.

13. Perazella MA, Cayco AV. Acute renal failure and intravenous immune globulin: saccharose nephropathy in disguise? *Am J Ther* 1998; 5(6):399-403.
14. 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.
15. Centers for Biologics Evaluation and Research FDA. Avis important sur les médicaments (publication « Dear Doctor »). 1998.
16. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001; 41(2):264-268.
17. 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.
18. 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.
19. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; 118(6):623-627.
20. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988; 2(3):129-150.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude VZ-001. 2005.
28. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude VZ-003. 2005.
29. Enders G. Management of varicella-zoster contact and infection in pregnancy using a standardized varicella-zoster ELISA test. *Prograduate Med. J* 1985;61 (Suppl. 4), 23-30.
30. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude WS-031. 2005.
31. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude WS-029. 2005.
32. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude HB-002. 2005.
33. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude WS-038. 2005.
34. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude HB-008. 2005.
35. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude WS-031. 2001.
36. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude HB-002. 2001.
37. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude WS-038. 2004.
38. Données non publiées consignées aux dossiers, rapport d'étude WS-029. 2004.
39. Comité d'étude sur les médicaments destinés à une utilisation chez l'humain. Core SPC for human varicella immunoglobulin for intramuscular use. Agence européenne sur les médicaments. 2005.
40. Finlayson JS, Tankersley DL. Availability of intramuscular immunoglobulin. *Lancet* 1984; 2(8397):296-297.

41. 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.
42. 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.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES CONSOMMATEURS

### VariZIG<sup>MC</sup>

Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona

Ce feuillet constitue la troisième partie d'une monographie publiée au moment où la vente de VariZIG<sup>MC</sup> a été approuvée au Canada. Il a été préparé à l'intention des consommateurs et renferme l'essentiel des renseignements au sujet de VariZIG<sup>MC</sup>. Pour en savoir plus au sujet de ce produit, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### À quoi ce produit sert-il?

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

#### Que fait-il?

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

Si vous n'avez jamais eu la varicelle et avez été en contact avec une personne affligée de cette maladie, veuillez consulter votre médecin sans tarder pour qu'il évalue la nécessité de vous administrer VariZIG<sup>MC</sup>. Votre médecin basera sa décision sur le résultat d'essais de laboratoire établissant si vous avez déjà développé des anticorps, sur le type d'exposition au virus et sur le temps écoulé depuis que vous avez été en contact avec la personne affligée de la varicelle.

#### Quand faut-il éviter de l'utiliser?

- Lorsqu'une patiente a des antécédents de réaction allergique aux produits sanguins.
- Lorsque la patiente a une carence en IgA, l'une des protéines du sang.

#### Quel ingrédient médicamenteux ce produit contient-il?

L'immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona

#### Quels ingrédients non médicinaux importants ce produit contient-il?

*Une protéine du plasma humain*  
*Du chlorure de sodium*  
*De la glycine*  
*Du polysorbate 80*

VariZIG<sup>MC</sup> peut contenir des traces de tri-n-butyl phosphate et de Triton X-100<sup>MD</sup>.

#### Sous quelle forme posologique se présente-t-il?

VariZIG<sup>MC</sup> est fourni dans une fiole en verre de 6 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 cinq fioles. VariZIG<sup>MC</sup> est administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

### MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mise en garde sérieuse et précautions

- **VariZIG<sup>MC</sup> 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.**

Dans les cas suivants, et AVANT que l'on ne vous administre VariZIG<sup>MC</sup>, consultez votre médecin ou pharmacien :

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un produit sanguin
- Vous avez une carence connue en IgA
- Vous avez récemment reçu un vaccin, peu importe lequel.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

On n'a pas établi quels médicaments pouvaient interagir avec VariZIG<sup>MC</sup>.

Les immunoglobulines telles que VariZIG<sup>MC</sup> 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.

### UTILISATION CONFORME DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

La dose standard de VariZIG<sup>MC</sup> 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 :

Les conséquences d'une surdose sont inconnues. En cas de surdose, consultez votre médecin.

**QUE FAIRE EN PRÉSENCE D'EFFETS SECONDAIRES?**

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 modérés; cependant, s'ils nécessitent un traitement, consultez votre professionnel de la santé.

*Ce tableau ne présente pas la liste exhaustive des effets secondaires. Si vous éprouvez un effet secondaire inattendu en cours de traitement par VariZIG<sup>MC</sup>, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.*

**FRÉQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET QUE FAIRE EN LEUR PRÉSENCE**

Symptômes ou effets		Aviser votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement s'ils sont graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Sans objet *			
Rares	Réaction allergique		✓	✓

\*Les effets secondaires graves sont peu fréquents.

**ENTREPOSAGE DU PRODUIT**

Entreposez VariZIG<sup>MC</sup> au réfrigérateur. Ne le congelez pas. Ne l'utilisez pas après sa date de péremption.

Gardez hors de la portée des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Santé Canada recueille l'information sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments en vue d'en contrôler l'innocuité. Si vous croyez avoir éprouvé un effet secondaire grave ou inattendu en cours de traitement avec ce médicament, veuillez aviser Santé Canada.

Téléphone sans frais : (866) 234-2345  
Télécopieur sans frais : (866) 678-6789  
Courriel : [cadrmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadrmp@hc-sc.gc.ca)

Courrier ordinaire :  
Centre national de signalement des effets secondaires  
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
Division de l'information  
Direction des produits de santé commercialisés  
Tunney's Pasture, AL 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

**Remarque : Avant de communiquer avec Santé Canada, veuillez aviser votre médecin ou pharmacien.**

**INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE**

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être téléchargés depuis l'adresse [www.cangene.com/pdf/vz\\_mono\\_e.pdf](http://www.cangene.com/pdf/vz_mono_e.pdf) ou obtenus du Service de la pharmacovigilance de la société Cangene, au 1 800 768-2304 (téléphone) ou au 1 800 768-2281 (télécopieur).

Ce feuillet a été préparé par la société Cangene.

Dernière révision : le 3 janvier 2008.