

Width: 21.75" Height: 6.25"
Folded size: 1.875" x 3.125"

VarizIG™

Varicella Zoster Immune Globulin (Human)

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

IMPORTANT PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
Intravenous or Intramuscular	Powder for Injection / 125 IU	For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.

DESCRIPTION

VarizIG™ (Varicella Zoster Immune Globulin (Human) Injection) is a sterile freeze-dried gamma globulin (IgG) fraction of human plasma containing antibodies to varicella zoster virus (anti-VZV). Varicella zoster virus (VZV) is the causative agent of chickenpox. VarizIG™ is manufactured from plasma collected from healthy, screened donors with high titres of anti-VZV which is purified by an ion-exchange column chromatography method¹.

VarizIG™ is prepared from pools of human plasma that may contain the causative agents of hepatitis and other viral diseases. The manufacturing process includes both a Planova 20 N virus filter that effectively removes lipid-enveloped and non-enveloped viruses based on size and a solvent/detergent treatment step (using tri-n-butyl phosphate and Triton X-100[®]) that effectively inactivates lipid-enveloped viruses^{2,3}. These two processes are designed to increase product safety by reducing the risk of viral transmission of several viruses including human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B and hepatitis C. However, despite these measures, such products can still potentially transmit disease. There is also the possibility that unknown infectious agents may be present in such products (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

The product potency is expressed in international units (IU) by comparison to the World Health Organization (WHO) international anti-varicella zoster immune globulin reference preparation. Each vial contains approximately 125 IU of anti-VZV. The final product formulation includes addition of sodium chloride to yield 0.04 M, glycine to yield 0.1 M and polysorbate 80 to yield 0.01%. The accompanying sterile diluent contains 0.8% sodium chloride and 10 mM sodium phosphate. The reconstituted product contains no preservative.

INDICATIONS AND CLINICAL USE
VarizIG™ is indicated for:

- Prevention or reduction in severity of maternal infections within 4 days of exposure to the varicella zoster virus.

Administration of VarizIG™ is recommended for prevention or reduction of severity of maternal infections within 4 days of exposure to the varicella zoster virus. Greatest effectiveness of treatment is expected when it is begun within 4 days of exposure; treatment after 4 days is of uncertain value.

Pregnant women may be at a higher risk of complications from chickenpox than healthy adults²⁷. The decision to administer VarizIG™ to a pregnant woman should be evaluated on an individual basis. The clinician should consider the patient's health status, type of exposure, and likelihood of previous unrecognized varicella infections before deciding whether to administer VarizIG™. If after

careful evaluation of all available information, which may include the use of reliable and sensitive tests for varicella antibody, a normal pregnant woman with significant exposure to varicella is believed susceptible, VarizIG™ may be administered (For more information, see PART II: SCIENTIFIC INFORMATION - CLINICAL TRIALS).

Geriatrics: *No data is available*

Pediatrics: Based on the efficacy of other varicella zoster immune globulins in at-risk pediatric populations⁹, similar efficacy can be expected for VarizIG™. However, no specific pediatric clinical data is available for VarizIG™.

CONTRAINDICATIONS

VarizIG™ should **not** be administered to patients:

- With known immunity to varicella zoster virus; i.e. with previous varicella infections or varicella vaccination.
- Who are deficient in IgA. While VarizIG™ contains less than 40 µg/mL IgA, individuals who are deficient in IgA may have the potential to develop IgA antibodies and have an anaphylactoid reaction.
- With a history of anaphylactic or other severe systemic reaction to immune globulins.
- Who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation or component of the container. For a complete listing, see the **Dosage Forms, Composition and Packaging**.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

VarizIG™ is prepared from pools of human plasma, which may contain the causative agents of hepatitis and other viral diseases. The risk that such products will transmit an infectious agent has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain viruses, by testing for the presence of certain current virus infections, and by inactivating and/or removing certain viruses during manufacturing. Despite these measures, such products can still potentially transmit disease. There is also the possibility that unknown infectious agents may be present in such products (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

True hypersensitivity reactions are rare. These reactions can occur in very rare cases of IgA deficiency or hypersensitivity to human globulin. In case of allergic or anaphylactic reaction, the infusion should be stopped immediately. In case of shock, the current medical standards for treatment of shock should be observed.

The physician should discuss the risks and benefits of this product with the patient, before prescribing or administering to the patient (see Warnings-General)

General

Following administration of VarizIG™ (IV or IM), patients should be kept under observation for at least 20 minutes for monitoring of potential adverse effects. This product should be administered under the supervision of a qualified health professional that is experienced in the use of passive immunizing agents and in the management of pregnant women exposed to varicella zoster virus. Appropriate management of therapy and complications is only possible when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

Products made from human plasma may contain infectious agents, such as viruses, that can cause disease. The risk that such products will transmit an infectious agent has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain viruses, by testing for the presence of certain

current virus infections, and by inactivating and/or removing certain viruses. The manufacturing process includes both a Planova 20 N virus filter that effectively removes lipid-enveloped and non-enveloped viruses based on size and a solvent/detergent treatment step (using tri-n-butyl phosphate and Triton X-100[®]) that effectively inactivates lipid-enveloped viruses by irreversibly destroying the lipid coat³. These two processes are designed to increase product safety by reducing the risk of viral transmission of several viruses including human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B and hepatitis C. However, despite these measures, such products can still potentially transmit disease. There is also the possibility that unknown infectious agents may be present in such products. Individuals who receive infusions of blood or plasma products may develop signs and/or symptoms of some viral infections. All infections thought to have been possibly transmitted by this product should be reported by the physician or other health care provider to Cangene Corporation at 1-800-768-2304 (phone) or 1-800-768-2281 (fax).

Cardiovascular
Rare thrombotic events have been reported in association with immune globulin intravenous (Human) (IGIV)^{19,12}. Patients at risk may include those with a history of atherosclerosis, multiple cardiovascular risk factors, advanced age, impaired cardiac output, hypercoagulable disorders, prolonged periods of immobilization, and/or known or suspected hyperviscosity. The potential risks of VarizIG™ to produce thrombotic events is significantly lower than IGIV due to the differences in amount of protein infused, the volume of product infused and the relative health of the patient populations. Although the risk of thrombotic adverse events following VarizIG™ is extremely low, care should be taken in patients at risk for hyperviscosity, including those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triglycerides (triglycerides), or monoclonal gammopathies. In such patients, it may be preferable to administer VarizIG™ intramuscularly as thrombotic adverse events have only been reported following intravenous administration of immune globulins.

Renal
IGIV products have been reported to be associated with renal dysfunction, acute renal failure, osmotic nephrosis, proximal tubular nephropathy, and death^{13,14}. Although these reports of renal dysfunction and acute renal failure have been associated with the use of many licensed IGIV products, those that contained sucrose as a stabilizer and were administered at daily doses of 400 mg of sucrose (or greater) have accounted for a disproportionate share of the total number¹⁵. **VarizIG™ does not contain sucrose** as a stabilizer, and the recommended dose of VarizIG™ contains significantly lower amounts of protein than IGIV products (i.e. <0.75 g per dose vs. >20 g per dose). Patients predisposed to acute renal failure include the following: patients with any degree of pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, volume depletion, sepsis, or paraproteinemia, or patients who are receiving known nephrotoxic drugs.

Respiratory
There have been rare reports of noncardiogenic pulmonary edema [Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)] in patients administered IGIV¹⁶. TRALI is characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever and typically occurs within 1 to 6 hours after transfusion. Patients with TRALI may be managed using oxygen therapy with adequate ventilatory support. The potential risks of VarizIG™ to produce severe respiratory complications is significantly lower than IGIV due to the differences in amount of protein infused, the volume of product infused and the relative health of the patient populations. Although the risk of severe respiratory complications following VarizIG™ is extremely low, care should be taken in patients with pre-existing respiratory conditions. In such patients, it may be preferable to administer VarizIG™ intramuscularly as severe respiratory adverse events have only been reported following intravenous administration of immune globulins.

VarizIG™ recipients should be monitored for pulmonary adverse reactions. If TRALI is suspected, appropriate tests should be performed for the presence of anti-neutrophil antibodies in both the product and patient serum.

Sensitivity/Resistance

Although allergic reactions have not been reported following VarizIG™ administration (see **Adverse Drug Reaction Overview**), epinephrine and diphenhydramine should be available for the treatment of any allergic reactions.

VarizIG™ (Varicella Zoster Immune Globulin (Human)) contains trace quantities of IgA. The physician must weigh the potential benefit of treatment with VarizIG™ against the potential for hypersensitivity reactions. Individuals deficient in IgA have a potential for development of IgA antibodies and anaphylactic reactions after administration of blood components containing IgA. It has been reported that as little as 15 µg IgA/mL of blood product may elicit an anaphylactic reaction in IgA deficient individuals¹⁷.

Special Populations

Pregnant Women: Animal reproduction studies have not been conducted with VarizIG™. VarizIG™ should be given to pregnant women only if clearly needed. No new risk in pregnancy was identified in a randomized trial of VarizIG™ to prevent or modify the course of varicella zoster virus infection in 60 pregnant women¹⁸. Clinical use of other immune globulins, such as Rh₀(D) immune globulin^{19,20}, administered during pregnancy suggests that there are no known adverse effects on the fetus from the immune globulin itself.

Nursing Women:

It is not known whether VarizIG™ is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when VarizIG™ is administered to a nursing mother.

Pediatrics (< 18 years of age):
Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established for VarizIG™.

Geriatrics (> 65 years of age):
Safety and effectiveness in the geriatric population have not been adequately established for VarizIG™.

Monitoring and Laboratory Tests

In the prevention of varicella zoster infections, the presence of passively administered varicella zoster antibody in the blood can lead to false-positive tests for immunity to VZV for 3 months after receiving VarizIG™. Therefore, serodiagnostic tests to determine immunity to VZV should not be performed within 3 months of VarizIG™ administration.

Immune globulin administration may impair the efficacy of live attenuated vaccines such as measles, rubella, mumps and varicella^{21,22}. Vaccination with live virus vaccines should be deferred until approximately three months after administration of VarizIG™. People, who received VarizIG™ shortly after live virus vaccination, should be revaccinated 3 months after the administration of the immune globulin.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

Reactions to VarizIG™ (Varicella Zoster Immune Globulin (Human)) are rare and mild in intensity. In the intended patient population, the most frequent treatment related adverse events were pain at the injection site (17%), headache (7%), and rash (5%). Other less frequent adverse reactions were myalgia, rigors, fatigue, nausea and flushing. The adverse event profile of VarizIG™ is expected to be comparable to other commercially available varicella zoster immune globulin (human) and intravenous immune globulin (human) products. The most common expected adverse drug reactions are chills, fever, headaches, vomiting, allergic reactions, nausea, arthralgia and moderate low back pain^{23,26}.

As is the case with all drugs of this nature, there is a remote chance of an anaphylactic/anaphylactoid reaction

with VarizIG™ in individuals with hypersensitivity to blood products. In the event of an immediate reaction (anaphylaxis) characterized by collapse, rapid pulse, wheezing, difficulty breathing, pallor, cyanosis, edema or generalized urticaria, epinephrine should be instituted followed by administration of hydrocortisone, if necessary.

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials do not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

A randomized, active controlled clinical trial was conducted in 60 pregnant women without immunity to varicella zoster virus confirmed by a latex agglutination test. Patients were stratified on the basis of time from first exposure to varicella (1-4 days and 5-14 days) and randomized to receive 125 IU/10 kg body weight to a maximum dose of 625 IU of VarizIG™ (IV or IM) or another commercially available varicella zoster immune globulin, VZIG (IM). The patients were followed for 42 days after administration of VarizIG™ or active VZIG control for adverse events. A total of 94 adverse events were reported by 31 of the 41 patients (76%) treated with either IM or IV VarizIG™. 24 of the adverse events were considered related to the administration of VarizIG™. The most frequent adverse drug reactions were pain at injection site (17%), headache (7%), and rash (5%). Similar incidences of adverse drug reactions were reported in the reference product arm of the study.

Table 1 Adverse drug reactions reported by pregnant women following VarizIG™ or VZIG administration

System Organ Class	Preferred Term	VarizIG™ (IV or IM, N=41)	VZIG (IM; N=19)				
		# of events	% of subj	# of events	% of subj		
All body systems	All preferred Terms	24	14	34.1	16	12	63.2

System Organ Class	Preferred Term	VarizIG™ (IV or IM, N=41)	VZIG (IM; N=19)				
Gastrointestinal disorders	Nausea	1	1	2.4	1	1	5.3
	Fatigue	1	1	2.4	0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	Injection site bruising	1	1	2.4	0	0	0.0
	Injection site pain	7	7	17.1	9	9	47.4
Injection site conditions	Injection site pruritus	1	1	2.4	0	0	0.0
	Injection site tenderness	1	1	2.4	0	0	0.0
Pain	Pain	0	0	0.0	1	1	5.3
	Pyrexia	0	0	0.0	1	1	5.3
Chills	Chills	1	1	2.4	0	0	0.0

System Organ Class	Preferred Term	VarizIG™ (IV or IM, N=41)	VZIG (IM; N=19)				
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	1	1	2.4	0	0	0.0
	Neck pain	0	0	0.0	1	1	5.3

System Organ Class	Preferred Term	VarizIG™ (IV or IM, N=41)	VZIG (IM; N=19)				
Nervous system disorders	Dizziness	0	0	0.0	1	1	5.3
	Dysgeusia	1	1	2.4	0	0	0.0
Headache	Headache	3	3	7.3	2	2	10.5
	Insomnia	1	1	2.4	0	0	0.0

System Organ Class	Preferred Term	VarizIG™ (IV or IM, N=41)	VZIG (IM; N=19)				
Psychiatric disorders	Dermatitis	1	1	2.4	0	0	0.0
	Rash	1	1	2.4	0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	2	2	4.9	0	0	0.0
	Flushing	1	1	2.4	0	0	0.0

In addition to the VZ-006 clinical study, VarizIG™ safety data was also collected from two other clinical studies conducted in either normal healthy subjects (VZ-001)²⁷ or geriatric patients with post-herpetic neuralgia (VZ-003)²⁸. Similar incidences and types of adverse events were reported in these patient populations following administration of VarizIG™.

Post-Market Adverse Drug Reactions

There is no post-marketing experience.

DRUG INTERACTIONS

Serious Drug Interactions

- Live attenuated virus vaccines: immune globulin administration may impair the efficacy of live attenuated virus vaccines for a period of 3 months or more (see **DRUG INTERACTIONS- Overview**).

Overview

Immune globulin administration may impair the efficacy of live attenuated vaccines such as measles, rubella, mumps and varicella^{21,22}. Vaccination with live virus vaccines should be deferred until approximately three months after administration of VarizIG™. Patients who have received VarizIG™ shortly after live virus vaccination, should be revaccinated 3 months after the administration of the immune globulin.

Administration of VarizIG™ with other drugs has not been evaluated. It is recommended that VarizIG™ be administered separately from other drugs. Refer to the DOSAGE AND ADMINISTRATION section for information on drug compatibility.

Drug-Drug Interactions

Varicella Zoster Immune Globulin (Human)	Reference	Effect	Clinical comment
Live attenuated virus vaccines (e.g. measles, rubella, mumps, varicella)	T	Immune globulin may impair efficacy	If VarizIG™ is given less than 14 days after vaccination, revaccination should be considered.

Legend: C = Case Study; CT = Clinical Trial; T = Theoretical Interactions with other drugs have not been established

Drug-Food Interactions

Interactions with foods have not been established

Drug-Herb Interactions

Interactions with herbal products have not been established

Drug-Laboratory Interactions

After administration of VarizIG™, a transitory increase of passively transferred antibodies in the patient's blood may result in misleading positive results in serological testing (e.g. Coombs' test).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dose and Dosage Adjustment

Dosing of VarizIG™ is based on body weight. The recommended dose is 125 IU/10 kg body weight up to a maximum of 625 IU. VarizIG™ should be given by intravenous or intramuscular administration. The minimum dose is 125 IU and the maximum dose of 625 IU should be sufficient to prevent or modify infection in at-risk patients. VarizIG™ should be administered within 96 hours of varicella exposure, preferably as soon as possible. The efficacy of varicella immune globulins in the reduction of incidence or severity of varicella infections in at-risk patients has not been demonstrated when administered more than 96 hours after exposure²⁴.

Route of Administration	Vial Size	Volume of Diluent to be added to vial	Approximate Available Volume	Nominal Concentration per mL
Intravenous	6 mL	2.5 mL	2.4 mL	50 IU/mL
Intramuscular	6 mL	1.25 mL	1.2 mL	100 IU/mL

VarizIG™ should be reconstituted only with the accompanying vial of Sterile Diluent. Use aseptic technique throughout. Reconstitute shortly before use.

To reconstitute caps from the diluent and product vials.

- Remove caps from the diluent and product vials.
- Wipe exposed central portion of each rubber stopper with suitable disinfectant.
- Withdraw 2.5 mL of diluent for IV administration or 1.25 mL diluent for IM administration using a suitable syringe and needle.
- Inject diluent slowly at an angle so that the liquid is directed onto the inside glass wall of the vial containing the freeze-dried pellet.
- Wet pellet by gently tilting and inverting the vial. Avoid frothing. Gently swirl upright vial until dissolved (less than ten minutes). **Do not shake**.

Parenteral products such as VarizIG™ (Varicella Zoster Immune Globulin (Human)) should be inspected for particulate matter and discoloration prior to administration. Reconstituted product can be stored for up to 12 hours at 2-8°C prior to use.

Administration:

VarizIG™ is administered by an intravenous route, then reconstituted drug should be infused into a suitable vein over 3-5 minutes.

If VarizIG™ is administered by an intramuscular route, it should be given as an injection into the deltoid muscle or the anterolateral aspects of the upper thigh. Due to the risk of sciatic nerve injury, the gluteal region should not be used as a routine injection site. If the gluteal region is used, use only the upper, outer quadrant.

To prevent the transmission of infectious agents from one person to another, a separate sterile disposable syringe and needle should be used for each individual patient.

There are no available data on concomitant use of VarizIG™ and other medications. Admixtures of VarizIG™ with other drugs have not been evaluated. It is recommended that VarizIG™ be administered separately from other drugs or medications that the patient may be receiving. If a pre-existing catheter must be used for IV administration, the line should be flushed with 0.9% Sodium Chloride for injection USP before administering the product.

OVERDOSAGE

In clinical studies, 15 patients were administered a VarizIG™ dose of 50 IU/kg of body weight (IV)^{27,28}. This dose is approximately four times greater than the recommended dose for the immunoprophylaxis of varicella. Related adverse events were mostly mild in nature. All of the related adverse events were chills, nausea, pain at the injection site, rash, urticaria, asthenia, headache, back pain, arthralgia, dizziness and twitch have previously been reported with the use of immune globulins and are expected adverse events. No clinically significant changes in laboratory test results or vital signs were associated with VarizIG™ infusion.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

VarizIG™ is used for the passive immunization of pregnant women in the event of contact with varicella zoster virus. Administration of VarizIG™ prevents or reduces the severity of maternal infections with varicella zoster virus when administered within 4 days of initial contact. It is hypothesized that anti-VZV antibodies in VarizIG™ bind to proteins on the varicella virus; thereby, preventing or reducing the severity of varicella infections.

Upon absorption into the circulation, varicella zoster antibodies persist for 6 weeks or longer. The precise concentration of antibodies that must be achieved or maintained in order to attenuate varicella is not known. In a clinical study of pregnant women without immunity to varicella, the overall infection frequency of 29% observed in patients administered VarizIG™ was significantly lower than the expected rate of 89%²⁹ in at-risk pregnant women exposed to varicella. In addition to decreasing the incidence of varicella infections, VarizIG decreased the severity of varicella infections compared to historical cases of varicella infections in at-risk patients²⁹.

Composition: VarizIG™ is a sterile freeze-dried gamma globulin (IgG) fraction of human plasma containing antibodies to varicella zoster virus. Non-medicinal ingredients include 0.04 M sodium chloride, 0.1 M glycine, and 0.01% polysorbate 80. Each 125 IU vial contains 60-200 mg human immunoglobulin G. It contains no preservative.

Pharmacodynamics

No pharmacodynamic studies have been conducted with VarizIG™.

Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of immune globulin preparations manufactured by ion exchange chromatography and having the same formulation as VarizIG™ (Varicella Zoster Immune Globulin (Human)) have been determined. Peak levels (C_{max}) following IV were reached in less than three hours while C_{max} was reached 2 to 7 days after intramuscular administration³⁰. In the VarizIG clinical development program, higher levels of varicella zoster antibodies were detected in patients 2 days after IV administration than compared to patients receiving VarizIG™ IM. Based on non-compartmental analysis, the area under the curve (AUC) was similar in these studies regardless of the route of administration of the drug³¹. The half-life of hyperimmune products is approximately 18-24 or 24-30 days following IV or IM administration, respectively^{32,33}. Upon absorption into the circulation, varicella zoster antibodies are expected to persist for at least 6 weeks. Thus, an intravenous administration is expected to lead to a higher peak passive antibody level that is achieved earlier than with an intramuscular route of administration. However, the levels of circulating antibodies over time are expected to be similar regardless of route of administration.

Absorption: Following IM administration of varicella immune globulin products, varicella antibodies are detectable within 2-3 days³³. The maximum concentration of varicella antibodies is expected to occur within 3-7 days of VarizIG administration.

Distribution: The bioavailability following IV administration of VarizIG™ is expected to be immediate and complete, with passive antibodies quickly distributed between plasma and extravascular spaces. Based on AUC comparisons from pharmacokinetic studies of other hyperimmune products^{34,35}, IM administration is expected to be nearly 100% bioavailable.

Metabolism: Immune globulins and immune complexes are metabolized in the reticuloendothelial system³⁶.

Excretion: Based on the studies with other immune globulin products³⁴⁻³⁸ an elimination half-life of 18-24 or 24-30 days for VarizIG™ is expected following IV or IM administration, respectively. The half-life is expected to vary from patient to patient³⁹.

STORAGE AND STABILITY
VarizIG™ is stable at 2-8°C until the expiry date indicated on the label.
Store VarizIG™ at 2-8°C. **Do not freeze. Do not use after expiration date.**

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS
The product should be brought to room or body temperature immediately prior to use. Following reconstitution, the product should be clear or slightly opalescent. Do not use product that appears cloudy or contains deposits.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING
Dosage Forms and Packaging: VarizIG™ (Varicella Zoster Immune Globulin (Human)) is available as a kit containing the following:

Contents One 6 mL type 1 glass tubing vial containing approximately 125 IU of freeze-dried VarizIG™ (Varicella Zoster Immune Globulin (Human)), fitted with a 20 mm lyophilization stopper of rubber formulation and a 20 mm flip-off seal, and one vial of 8.5 mL, Sterile Diluent (0.8% Sodium Chloride, 10mM Sodium Phosphate) for reconstitution of VarizIG™.

Composition: VarizIG™ is a sterile freeze-dried gamma globulin (IgG) fraction of human plasma containing antibodies to varicella zoster virus. Non-medicinal ingredients include 0.04 M sodium chloride, 0.1 M glycine, and 0.01% polysorbate 80. Each 125 IU vial contains 60-200 mg human immunoglobulin G. It contains no preservative.

REFERENCES

- Bowman JM, Friesen AD, Pollock JM, Taylor WE. WinRhho: Rh immune globulin prepared by ion exchange for intravenous use. Can Med Assoc J 1980; 123(11):1121-1127.
- Friesen A, Bowman J, Price H. Column Ion-Exchange Preparation And Characterization Of An Rh Immune Globulin (WinRhho) For Intravenous Use. Journal Of Applied Biochemistry 1981; 3(2):164-175.
- Horowitz B. Investigations into the application of (tri-n-butyl)phosphate/detergent mixtures to blood derivatives. Curr Stud Hematol Blood Transfus 1989; 5(6):83-96.
- Unpublished viral validation data. (2004 - 2005)
- Information on file at Cangene Corporation.
- Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. N Engl J Med 1986; 314(24):1542-1546.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dalkas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology 1994; 44(2):223-226.
- 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.
- Unpublished data on file, WB-003 study report. 2001.
- Unpublished data on file, HB-002 study report. 2001.
- Unpublished data on file, WS-038 study report. 2004.
- Unpublished data on file, WS-029 study report. 2004.
- Committee for medicinal products for

Width: 21.75". Height: 6.25".
 Folded size: 1.875" x 3.125"

VariZiG^{MC}

Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona

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

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme et potentiel pharmacologique	Ingrédients non médicinaux permissifs 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^{MC} (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona et injection) est une solution stérile lyophilisée de fraction gammaglobuline extraite de plasma humain qui contient des anticorps du virus varicelle-zona (anti-VZV). Le virus varicelle-zona (VZV) est l'agent étiologique de la varicelle. VariZiG^{MC} est fabriqué à partir de plasma obtenu de donneurs sélectionnés en bonne santé. Ce plasma contient un taux élevé d'anticorps anti-VZV et est purifié par chromatographie par échange d'anions¹².

VariZiG^{MC} 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 N 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[®]) qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique¹³. 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-VZV. 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^{MC} 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^{MC} 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^{6,7}. La décision d'administrer VariZiG^{MC} 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^{MC}. On peut administrer ce produit si, à la suite d'un examen mineuteux de tous les renseignements disponibles, lesquels pourraient se baser sur des tests fiables et sensibles de détection des anticorps anti-varicelle, on juge que la patiente dont l'état est normal est susceptible d'avoir 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 pédiatrie¹⁴, on peut exclompter une efficacité similaire de la part de VariZiG^{MC}. Toutefois, aucune donnée particulière sur VariZiG^{MC} et des sujets en pédiatrie n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

Évitez d'administrer VariZiG^{MC} dans les cas suivants :

- Patients ayant développé une immunité diagnostquée au virus varicelle-zona, c'est-à-dire ayant déjà été infectés par le virus de la varicelle ou ayant reçu un vaccin contre la varicelle.
- Patients montrant une carence en IgA. Bien que VariZiG^{MC} contienne moins de 40 µg/mL d'IgA, des anticorps anti-IgA pourraient se former et provoquer une réaction anaphylactoïde chez ce type et provoqueer une autre réaction systémique grave avec immunoglobulines.
- Patients 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**.
- Patients ayant déjà eu une réaction anaphylactique ou une autre réaction systémique grave avec immunoglobulines.

Patients 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 importante et précautions
VariZiG ^{MC} est préparé à partir d'un mélange de plasma humain susceptible de contenir les agents causals 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 – Généralités).

Généralités
 À la suite de l'administration de VariZiG^{MC} (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 N 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[®]) qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique¹³. 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)¹⁵⁻¹⁷. 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 soit 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^{MC} 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^{MC} soit très faible, il faut faire preuve de vigilance chez les patientes affligées d'hyperviscosité, y compris des cryoglobulines, ou de chylomicroémie à jeun, d'un état de triglycérolémie (triglycérides) nettement élevé ou de gammopathies monoclonales.

Chez ces patientes, il est préférable d'administrer VariZiG^{MC} par voie intramusculaire parce que des réactions indésirables n'ont été signalées qu'à la suite de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines.

Appareil reproducteur et tissus conjonctifs
 On a signalé une association entre l'administration intraveineuse de produits d'immunoglobuline et la dysfunction rénale, l'insuffisance rénale aiguë, la néphrose osmotique, la néphropatie tubulaire proximale et la mort¹⁸. Bien que la dysfunction rénale et l'insuffisance rénale aiguë signalées aient été associées à l'utilisation de bon nombre d'immunoglobulines homologues administrées par voie intraveineuse, celles contenant un stabilisant de saccharose qui ont été administrés à raison de 400 mg de saccharose ou plus) quotidiennement ont produit une part disproportionnée du nombre total d'incidents¹⁹. VariZiG^{MC} ne contient pas de stabilisant de saccharose; en outre, la dose recommandée de VariZiG^{MC} 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 dysglobulémie plasmocytaire, ainsi que les 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 intraveineuse¹⁶. 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Exposé des effets indésirables du médicament

Les réactions à VariZiG^{MC} (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 solemnel, la fatigue, la nausée et les boutées vasomotrices. On peut s'attendre à ce que le portrait des effets indésirables de VariZiG^{MC} se compare à celui des autres immunoglobulines contre le virus varicelle-zona offertes sur le marché et aux immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Les effets indésirables les plus courants auxquels on peut s'attendre sont les frissons, la fièvre, la nausée, les vomissements, les réactions allergiques, la céphalée, l'arthralgie et la lombalgie modérée²⁰⁻²⁶.

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^{MC}. En cas de réaction immédiate (anaphylactique) caractérisée par un collapsus cardiovasculaire, 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.

Sensibilité et résistance
 Bien que l'on n'ait signalé aucune réaction allergique à la suite de l'administration de VariZiG^{MC} (voir **Exposé des effets indésirables du médicament**), veillez à ce que l'on puisse recourir à de l'épinéphrine et de la diphenhydramine si une quelconque réaction allergique se manifestait.

VariZiG^{MC} (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona) contient des traces d'IgA. Le médecin doit soulever les bienfaits potentiels du traitement par VariZiG^{MC} 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 IgA²⁷.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec VariZiG^{MC}. 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^{MC} destiné à stopper ou à modifier l'évolution de l'infection par le virus varicelle-zona chez 60 femmes enceintes²⁸.

L'utilisation clinique d'autres immunoglobulines, telles que l'immunoglobuline Rh₀(D)^{19,29} 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^{MC} est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, veillez 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^{MC} 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^{MC} chez des sujets en gériatrie n'ont pas été adéquatement établies.

Suivi et épreuves de laboraioire

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^{MC}. 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^{MC}.

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 et la varicelle^{21,22}. L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée au-delà de trois mois après l'administration de VariZiG^{MC}. Les personnes ayant reçu VariZiG^{MC} 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^{MC} (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 solemnel, la fatigue, la nausée et les boutées vasomotrices. On peut s'attendre à ce que le portrait des effets indésirables de VariZiG^{MC} se compare à celui des autres immunoglobulines contre le virus varicelle-zona offertes sur le marché et aux immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Les effets indésirables les plus courants auxquels on peut s'attendre sont les frissons, la fièvre, la nausée, les vomissements, les réactions allergiques, la céphalée, l'arthralgie et la lombalgie modérée²⁰⁻²⁶.

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^{MC}. En cas de réaction immédiate (anaphylactique) caractérisée par un collapsus cardiovasculaire, 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.

Sensibilité et résistance
 Bien que l'on n'ait signalé aucune réaction allergique à la suite de l'administration de VariZiG^{MC} (voir **Exposé des effets indésirables du médicament**), veillez à ce que l'on puisse recourir à de l'épinéphrine et de la diphenhydramine si une quelconque réaction allergique se manifestait.

VariZiG^{MC} (immunoglobuline [humaine] contre le virus varicelle-zona) contient des traces d'IgA. Le médecin doit soulever les bienfaits potentiels du traitement par VariZiG^{MC} 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 IgA²⁷.

Efets 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.

Des données sur l'innocuité de VariZiG^{MC} 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)⁷ et sur des patients en gériatrie affligés de névralgie post-herpétique (VZ-003)²⁸. 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^{MC}.

Efets 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 pourra affecter l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué durant trois mois ou plus (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Exposé**)

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^{MC} ou de l'immunoglobuline contre le virus varicelle-zona de contrôle

Organisme	Terminologie favorisée	VariZiG ^{MC} (IV ou IM, N=41)		Immunoglobuline de contrôle (IM, N=9)			
		Nombre de manifestations	Nombre des sujets	Nombre de manifestations	Nombre des sujets		
Toutes les parties	Débit 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
	Erythème 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
	Prouit 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 reproducteur 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
	Dyspnée	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
	Erythème érythémateux	1	1	2,4	0	0	0,0
	Erythème cutané	2	2	4,9	0	0	0,0

Système vasculaire	Bouffées vasomotrices	1	1	2,4	0	0	0,0
--------------------	-----------------------	---	---	-----	---	---	-----



Exposé
 L'administration d'immunoglobulines peut affecter l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué tels que les vaccins antirougeoleux, antirubéoleux, antioùrlien et antivaricelle^{21,22}. L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée trois mois après l'administration de VariZiG^{MC}. Les personnes ayant reçu VariZiG^{MC} peu de temps après avoir reçu un vaccin à virus vivant atténué doivent être revaccinées trois mois après le traitement par l'immunoglobuline.

L'administration concomitante de VariZiG^{MC} et d'autres médicaments n'a pas été évaluée. On recommande d'administrer VariZiG^{MC} et d'autres médicaments séparément. Consultez la partie POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour obtenir plus de renseignements au sujet de la compatibilité des médicaments.

Pharmacocinétique

Tableau 2 - Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Immunoglobuline (humaine) contre le virus varicelle-zona	Référence	Effet	Commentaire clinique
Vaccins à virus vivant atténué (p. ex., antirougeoleux, antirubéoleux, antioùrlien et antivaricelle).	T	L'immunoglobuline peut contre l'efficacité du vaccin.	Si l'administration de VariZiG ^{MC} survient moins de quatorze jours après l'administration du vaccin, il faut envisager de vacciner la patiente à nouveau.

Légende : EC = 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 transmise passivement à la patiente survienne après l'administration de VariZiG^{MC}, 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^{MC} 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^{MC} par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose minimale, établie à 125 UI, et la dose maximale, établie à 625 UI, devraient suffire à empêcher ou à modifier l'infection sur les patients à risque. VariZiG^{MC} 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 heures ou plus après l'exposition au virus²⁸.

Reconstitution :

Voie d'administration	Contenu de la fiole	Volume de solvant à ajouter au contenu de la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
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^{MC} ne doit être reconstitué qu'avec le solvant stérile fourni. Envisagez des techniques d'aspération tout de long de la reconstitution. Reconstituez le produit peu de temps avant de l'administrer.

Pour reconstituer le produit :

- Retirez les capuchons des fioles de solvant et de produit.
- Nettoyez les parties centrales exposées de chaque bouchon de caoutchouc avec un désinfectant approprié.
- Prélevez, avec une aiguille et une seringue appropriées, 2,5 mL du contenu de la fiole de solvant pour une administration IV ou 1,25 mL pour une administration IM.
- Injectez lentement le solvant avec un angle tel que le liquide s'écoule sur la paroi de verre de la fiole contenant les granules lyophilisés.
- Humectez les granules en inclinant légèrement et en inversant la