

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

VARIVAX[®] III

(vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck])

Poudre lyophilisée pour injection

Agent d'immunisation active contre la varicelle

Merck Canada Inc.

16750, route Transcanadienne

Kirkland, QC H9H 4M7

Canada

<http://www.merck.ca>

Date de révision :

Le 20 janvier 2012

Code d'article international :

0 67055 04555 4 (1 flacon)

0 67055 04556 1 (10 flacons)

Numéro de la demande : 152984

Date d'autorisation : Le 10 avril 2012

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ÉTUDES CLINIQUES	15
RÉFÉRENCES	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	24

VARIVAX[®] III

(vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck])

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour injection après reconstitution La dose de 0,5 mL contient au minimum 1 350 UFP (unités formatrices de plaques) de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle*.	Gélatine hydrolysée et néomycine <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

*Puissance minimale à la température ambiante, 90 minutes après reconstitution.

DESCRIPTION

VARIVAX[®] III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]) est un vaccin contenant le virus vivant atténué de la varicelle (préparation lyophilisée de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VARIVAX[®] III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]) est indiqué pour l'immunisation contre la varicelle chez les personnes âgées de 12 mois et plus.

Revaccination

La durée de la protection conférée par VARIVAX[®] III et la nécessité d'administrer des doses de rappel n'ont pas encore été déterminées. Cependant, on a observé une augmentation des titres d'anticorps chez les personnes vaccinées à la suite d'une exposition au virus zona-varicelle (VZV) de type sauvage ainsi qu'après l'administration d'une dose de rappel du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck), quatre à six ans après la vaccination.

Dans une population largement vaccinée, l'immunité de certaines personnes, qui ne sont plus exposées au VZV de type sauvage en raison d'un déplacement des éclosions de la maladie, peut diminuer. Des études de surveillance après la commercialisation du produit sont en cours en vue d'évaluer la nécessité d'une dose de rappel et, le cas échéant, le moment d'administration de la dose de rappel. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) ne recommande pas

l'administration de dose(s) de rappel après la primovaccination administrée à l'âge approprié (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)¹.

Il se peut que la vaccination au moyen de VARIVAX[®] III ne confère pas une protection contre la varicelle chez tous les enfants, adolescents et adultes non immuns en bonne santé (voir ÉTUDES CLINIQUES).

CONTRE-INDICATIONS

VARIVAX[®] III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]) ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, y compris la gélatine.
- Antécédents de réactions anaphylactoïdes à la néomycine (la dose du vaccin reconstitué contient de la néomycine à l'état de traces).
- Dyscrasie sanguine, leucémie, tout type de lymphome ou d'autre cancer malin affectant la moelle osseuse ou le système lymphatique.
- Traitement immunosuppresseur[†] (y compris de fortes doses de corticostéroïdes). Cependant, VARIVAX[®] III n'est pas contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des corticostéroïdes topiques ou de faibles doses de corticostéroïdes, comme dans le traitement prophylactique de l'asthme. Les patients qui prennent des immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections que les personnes en bonne santé. La vaccination au moyen d'un vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle risque d'aggraver l'exanthème relié au vaccin ou d'entraîner une maladie disséminée chez les personnes qui reçoivent des doses immunosuppressives de corticostéroïdes.
- États d'immunodéficience primitive ou acquise, y compris ceux reliés au SIDA et aux autres manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, sauf chez les enfants immunodéprimés asymptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4+ ≥ 25 %.
- Antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire, sauf si l'intégrité de la fonction immunitaire du candidat à la vaccination a été démontrée.
- Tuberculose évolutive non traitée.

[†] Selon le Comité consultatif national de l'immunisation, la vaccination des personnes suivantes ne comporte aucun risque additionnel ou indu : les patients atteints d'un syndrome néphrotique ou qui suivent des traitements d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale, s'ils ne prennent pas d'immunosuppresseurs; les patients qui reçoivent de faibles doses de corticostéroïdes (p. ex. < 2 mg de prednisone/kg/jour jusqu'à concurrence de 20 mg/jour pendant < 2 semaines); les patients qui prennent des corticostéroïdes par inhalation ou topiques¹.

- Toute maladie évolutive accompagnée de fièvre (> 38,5 °C); cependant, une faible fièvre n'est pas une contre-indication à la vaccination.
- Grossesse. Le risque d'effets néfastes du vaccin sur le développement du fœtus n'est pas connu à ce jour. Cependant, on sait que le VZV de type sauvage nuit, dans certains cas, au développement du fœtus. On doit avertir les femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse dans les trois mois qui suivent la vaccination (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les personnes vaccinées ne doivent pas prendre de salicylates dans les six semaines qui suivent la vaccination avec VARIVAX[®] III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]), car on a rapporté des cas de syndrome de Reye à la suite de l'administration de salicylates chez des personnes qui avaient contracté une infection par le VZV de type sauvage.

Généralités

Des réserves de médicaments adéquats, y compris de l'épinéphrine injectable (1:1 000), devraient se trouver à portée de main en cas de réaction anaphylactoïde².

La durée de la protection contre la varicelle conférée par VARIVAX[®] III n'est pas connue.

L'ACIP (*United States Advisory Committee on Immunization Practices*)³ et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)¹ recommandent de vacciner les personnes non immunes qui ont été en contact avec des personnes atteintes de la varicelle (si la vaccination a lieu dans les 3 jours qui suivent l'exposition au VZV et peut-être même dans les 5 jours suivant le contact).

Le nombre de cas de varicelle perthérapeutique chez les enfants, les adolescents et les adultes vaccinés n'est pas suffisant pour que l'on soit en mesure d'évaluer le taux de protection conféré par VARIVAX[®] III à l'égard des complications graves de la varicelle (p. ex. encéphalite, hépatite et pneumonie) et durant la grossesse (syndrome de varicelle congénitale).

Transmission

L'expérience acquise après la commercialisation du produit laisse présumer que la transmission du virus contenu dans le vaccin survient rarement entre des personnes vaccinées en bonne santé qui présentent une éruption varicelliforme et des sujets non immuns en bonne santé. La transmission du virus contenu dans le vaccin par des personnes vaccinées n'ayant pas présenté d'éruption varicelliforme a également été rapportée.

Par conséquent, les sujets vaccinés devraient tenter d'éviter, dans la mesure du possible, tout contact étroit avec des personnes non immunes à risque élevé pendant au moins six semaines. Dans les cas où le contact avec des personnes à risque élevé ne peut être évité, il faut évaluer la probabilité de transmettre le virus contenu dans le vaccin par rapport au risque de contracter et de transmettre le VZV de type sauvage. Les personnes qui présentent un risque élevé sont :

- les patients immunodéprimés;
- les femmes enceintes sans antécédents connus de varicelle ou en l'absence d'indices sérologiques d'infection antérieure;
- les nouveau-nés de mères sans antécédents connus de varicelle ou en l'absence d'indices sérologiques d'infection antérieure.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. On ne sait pas si VARIVAX[®] III comporte un risque pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte, ou encore s'il peut nuire à la fonction reproductrice. Par conséquent, VARIVAX[®] III ne devrait pas être administré à des femmes enceintes; par ailleurs, il faut avertir les femmes vaccinées qu'elles doivent éviter de devenir enceintes dans les trois mois qui suivent la vaccination (voir CONTRE-INDICATIONS).

Un registre spécial a été mis sur pied en 1995 concernant l'administration du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) durant la grossesse. Le signalement de cas au registre des grossesses s'est fait sur une base volontaire. Au cours des 10 premières années d'existence du registre concernant l'administration du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) durant la grossesse, des 138 femmes séronégatives et des 440 femmes dont l'état sérologique était inconnu qui ont reçu le vaccin contre la varicelle durant la grossesse ou moins de trois mois précédant la conception, aucune n'a accouché d'un nouveau-né présentant des anomalies correspondant au syndrome de la varicelle congénitale. Dans les cas d'administration par inadvertance du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) à une femme enceinte, veuillez communiquer avec Merck Canada Inc.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le virus contenu dans le vaccin contre la varicelle est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme de nombreux virus sont excrétés dans le lait maternel humain, il faut user de prudence lorsque VARIVAX[®] III est administré à une femme qui allaite.

Enfants :

Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité de VARIVAX[®] III chez les enfants de moins de 1 an. L'administration du vaccin aux enfants de moins de 12 mois n'est pas recommandée.

L'innocuité et l'efficacité de VARIVAX[®] III n'ont pas été établies chez les enfants et les jeunes adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine présentant ou non des signes de déficit immunitaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre vaccin. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au vaccin et leurs taux approximatifs.

Le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) a été administré à environ 17 000 enfants, adolescents et adultes en bonne santé, dans le cadre d'études cliniques. Le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) a été généralement bien toléré^{4,5}.

Dans une étude menée à double insu et contrôlée par placebo auprès de 956 enfants et adolescents en bonne santé dont 914 n'étaient pas protégés contre la varicelle selon les tests sérologiques, les seuls effets indésirables qui sont survenus à une fréquence significativement plus élevée ($p < 0,05$) chez les personnes vaccinées, en comparaison des témoins ayant reçu le placebo, ont été une douleur et une rougeur au point d'injection ainsi qu'une éruption varicelliforme⁶.

Enfants de 1 à 12 ans

Dans des études cliniques regroupant environ 8 900 enfants en bonne santé qui ont fait l'objet d'un suivi pouvant atteindre 42 jours après une dose unique du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck), les pourcentages de patients ayant rapporté de la fièvre, des réactions au point d'injection ou une éruption varicelliforme figurent dans le tableau 1.

Tableau 1
Fièvre, réactions locales et éruption varicelliforme (%) observées chez des enfants, 0 à 42 jours après la vaccination

Réaction	N ^{bre}	Après une dose	Pic d'apparition après la vaccination (jours)
Fièvre (mesure buccale ≥ 39 °C)	8 824	14,7 %	0 à 42
Réactions au point d'injection (douleur/sensibilité, enflure ou érythème, exanthème, prurit, hématome, induration, raideur)	8 913	19,3 %	0 à 2
Éruption varicelliforme (point d'injection)	8 913	3,4 %	8 à 19
Nombre médian de lésions		2	
Éruption varicelliforme (généralisée)	8 913	3,8 %	5 à 26
Nombre médian de lésions		5	

Les autres effets indésirables les plus souvent rapportés (≥ 1 %) par ordre décroissant de fréquence, indépendamment de la relation de cause à effet, ont été les suivants : affection des voies respiratoires supérieures, toux, irritabilité/nervosité, fatigue, troubles du sommeil, diarrhée, perte de l'appétit, vomissements, otite, érythème fessier/érythème de contact, céphalées, percée

des dents, malaises, douleur abdominale, autres types d'érythème, nausées, troubles oculaires, frissons, lymphadénopathie, myalgie, affection des voies respiratoires inférieures, réactions allergiques (y compris érythème allergique, urticaire), raideur de la nuque, miliaire, piqûres d'insecte, arthralgie, eczéma/sécheresse de la peau/dermatite, constipation, démangeaisons.

Une pneumonite a été rapportée, quoique rarement (< 1 %), chez des enfants immunisés au moyen du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck); aucun lien de causalité n'a cependant été établi.

On a aussi observé, quoique rarement (< 0,1 %), des convulsions fébriles chez des enfants qui avaient reçu le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck); aucun lien de cause à effet n'a été établi.

Adultes et adolescents de 13 ans et plus

Dans des études cliniques regroupant environ 1 600 adolescents et adultes en bonne santé, dont la majorité avait reçu deux doses du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) et avait été suivie pendant une période pouvant atteindre 42 jours après l'une ou l'autre des doses, les pourcentages de patients ayant rapporté de la fièvre, des réactions au point d'injection ou une éruption varicelliforme figurent dans le tableau 2.

Tableau 2
Fièvre, réactions locales et éruption varicelliforme (%) observées chez des adolescents et des adultes, 0 à 42 jours après la vaccination

Réaction	N ^{bre}	Après la 1 ^{re} dose	Pic d'apparition après la vaccination (jours)	N ^{bre}	Après la 2 ^e dose	Pic d'apparition après la vaccination (jours)
Fièvre (mesure buccale $\geq 37,7$ °C)	1 584	10,2 %	14 à 27	956	9,5 %	0 à 42
Réactions au point d'injection (sensibilité, érythème, enflure, exanthème, prurit, pyrexie, hématome, induration, engourdissements)	1 606	24,4 %	0 à 2	955	32,5 %	0 à 2
Éruption varicelliforme (point d'injection)	1 606	3,1 %	6 à 20	955	1,0 %	0 à 6
Nombre médian de lésions		2			2	
Éruption varicelliforme (généralisée)	1 606	5,5 %	7 à 21	955	0,9 %	0 à 23
Nombre médian de lésions		5			5,5	

Les autres effets indésirables les plus souvent rapportés (≥ 1 %) par ordre décroissant de fréquence, indépendamment de la relation de cause à effet, ont été les suivants : affection des voies respiratoires supérieures, céphalées, fatigue, toux, myalgie, troubles du sommeil, nausées, malaises, irritabilité/nervosité, diarrhée, raideur de la nuque, lymphadénopathie, frissons, troubles oculaires, douleur abdominale, perte de l'appétit, arthralgie, otite, démangeaisons, vomissements, autres types d'érythème, constipation, affection des voies respiratoires inférieures, réactions allergiques (y compris érythème allergique, urticaire), érythème de contact, herpès labial/stomatite aphteuse, étourdissements et piqûres d'insecte.

Études cliniques de postcommercialisation

Les sujets (environ 86 000 enfants de 12 mois à 12 ans et environ 3 600 adultes et adolescents de 13 ans et plus) ayant participé à une étude clinique de postcommercialisation menée en vue d'évaluer l'innocuité à court terme du vaccin (suivi de 30 ou 60 jours) ont généralement bien toléré le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck). Aucun effet indésirable grave relié au vaccin n'a été rapporté⁷.

Comme pour tout vaccin, il est possible que l'utilisation à grande échelle du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) révèle des effets indésirables non signalés au cours des études cliniques.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Depuis la commercialisation du produit, les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés, indépendamment du lien de causalité.

Organisme entier : Anaphylaxie (y compris choc anaphylactique) et affections reliées, notamment œdème angioneurotique, œdème facial et œdème périphérique; anaphylaxie en présence ou non d'antécédents d'allergie.

Appareil gastro-intestinal : Nausées, vomissements.

Systèmes sanguin et lymphatique : Anémie aplasique, thrombopénie (y compris purpura thrombopénique idiopathique [PTI]), lymphadénopathie.

Infections et infestations : Varicelle (souche contenue dans le vaccin).

Système nerveux/Troubles psychiatriques : Encéphalite, accident vasculaire cérébral, myélite transverse, syndrome de Guillain Barré, paralysie de Bell, ataxie, convulsions fébriles et afebriles, méningite aseptique, étourdissements, paresthésie, irritabilité.

Appareil respiratoire : Pharyngite, pneumonie/pneumonite.

Peau : Syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, syndrome de Henoch-Schönlein (purpura rhumatoïde), infections bactériennes secondaires de la peau et des tissus mous, y compris l'impétigo et la cellulite, zona.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Il faut retarder la vaccination d'au moins 5 mois après une transfusion de sang ou de plasma ou l'administration d'immunoglobulines ou de VZIG (immunoglobulines spécifiques contre la varicelle et le zona).

Après l'immunisation au moyen de VARIVAX[®] III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]), on doit éviter d'administrer des préparations d'immunoglobulines

contenant des VZIG pendant 2 mois à moins que leur utilité surpasse les effets bénéfiques de la vaccination.

Les résultats d'études cliniques indiquent que le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) peut être administré conjointement avec M-M-R[®] II (vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck) ou Tetramune (anatoxines diphtérique et tétanique/vaccin anticoquelucheux adsorbé/vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b). Si le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) n'est pas administré conjointement avec M-M-R[®] II, on doit laisser un intervalle de un mois entre l'administration de ces deux vaccins à virus vivants¹.

Les données restreintes qui ont été recueillies sur un produit expérimental contenant un vaccin contre la varicelle laissent présumer que l'on peut administrer conjointement le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) avec le vaccin DTCa (diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire) et la suspension PedvaxHIB[®] [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)] en utilisant des seringues et des points d'injection différents, ainsi qu'avec le vaccin VPO (vaccin oral contre la poliomyélite).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et réglage de la posologie

Enfants

Chez les enfants de 12 mois à 12 ans, administrer une dose unique de 0,5 mL par voie sous-cutanée.

Adolescents/Adultes

Chez les adultes et les adolescents de 13 ans et plus, administrer une dose de 0,5 mL par voie sous-cutanée à la date choisie, suivie d'une seconde dose de 0,5 mL, 4 à 8 semaines plus tard.

Administration

RÉSERVÉ À LA VOIE SOUS-CUTANÉE.

Administrer de préférence dans la face externe de la partie supérieure du bras (région deltoïde).

Ne pas injecter par voie intradermique, intraveineuse ou intramusculaire.

On recommande d'administrer VARIVAX[®] III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]) par voie sous-cutanée. Cependant, au cours des études cliniques, certains enfants, qui avaient reçu le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) par voie intramusculaire, ont présenté des taux de séroconversion semblables à ceux des enfants qui avaient reçu le vaccin par voie sous-cutanée⁸. La persistance des anticorps et l'efficacité de l'immunisation chez des sujets qui reçoivent le vaccin par voie intramusculaire n'ont pas été définies.

Reconstitution

Pour la reconstitution du vaccin, n'utiliser que le diluant fourni (diluant stérile de Merck Sharp & Dohme Corp., pour les vaccins à virus vivant atténué), puisque ce diluant ne contient pas d'agent de conservation ni d'autres substances antivirales qui pourraient inactiver le virus contenu dans le vaccin.

À NOTER : Il faut utiliser une seringue stérile ne contenant pas d'agent de conservation, d'antiseptique ni de détergent pour l'injection et la reconstitution de VARIVAX[®] III, car ces substances risquent d'inactiver le virus contenu dans le vaccin.

Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque sujet afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'une personne à une autre.

Pour reconstituer le vaccin, retirer d'abord 0,7 mL de diluant dans la seringue utilisée pour la reconstitution. Injecter tout le diluant de la seringue dans le flacon de vaccin lyophilisé et agiter doucement afin de bien mélanger la solution.

Avant l'administration : examiner la solution reconstituée, si la solution et le flacon le permettent, afin de déceler toute décoloration ou la présence de particules étrangères. La solution reconstituée de VARIVAX[®] III est claire, incolore ou jaune pâle.

Retirer tout le contenu du flacon dans une seringue et injecter le volume complet (environ 0,5 mL) de vaccin reconstitué par voie sous-cutanée, de préférence dans la face externe de la partie supérieure du bras (région deltoïde) ou dans la face antérolatérale de la cuisse. **AFIN DE RÉDUIRE AU MINIMUM TOUTE PERTE DE PUISSANCE DU VACCIN, IL EST RECOMMANDÉ D'ADMINISTRER LE VACCIN IMMÉDIATEMENT APRÈS SA RECONSTITUTION. JETER TOUT VACCIN NON UTILISÉ 90 MINUTES APRÈS SA RECONSTITUTION. NE PAS CONGELER LE VACCIN RECONSTITUÉ.**

SURDOSAGE

Nous ne disposons d'aucune donnée concernant le surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Varicelle

La varicelle, une maladie causée par le virus zona-varicelle (VZV), est très contagieuse chez les enfants, les adolescents et les adultes. La maladie se manifeste généralement par la présence de 300 à 500 lésions maculopapuleuses ou vésiculeuses, ainsi que par de la fièvre (température buccale $\geq 37,7$ °C) chez une proportion de patients pouvant atteindre 70 %^{9,10}. Au Canada, on estime à environ 350 000 le nombre de cas de varicelle par année, dont 1 871 nécessitent une hospitalisation (cas avec complications)¹¹. On a rapporté annuellement aux États-Unis entre 1980

et 1994 environ 3,5 millions de cas de varicelle, la plus forte proportion des cas s'observant chez les enfants de cinq à neuf ans¹². L'incidence annuelle a été de 8,3 % à 9,1 % chez les enfants de un à neuf ans⁶. Le taux de varicelle chez des enfants en bonne santé non immuns contractée à la suite d'une exposition au virus de type sauvage en milieu familial a été établi à 87 %. La varicelle est généralement une maladie bénigne et spontanément résolutive, mais elle peut aussi, dans certains cas, s'accompagner de complications graves (p. ex. surinfection bactérienne, pneumonie, encéphalite, syndrome de Reye) et même causer la mort. Au Canada, on a signalé 24 décès attribuables à la varicelle en 1994 et 1995¹³.

Chez les enfants, l'infection par le virus zona-varicelle est reliée à un risque 58 fois plus élevé (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 40 à 85) d'infection invasive par des streptocoques du groupe A (SGA). Chez les enfants qui avaient eu la varicelle peu de temps avant de contracter une infection invasive à SGA, le risque de présenter une fasciite nécrosante était plus élevé (risque relatif : 6,3; IC à 95 % de 1,8 à 22,3)¹⁴.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Au cours de la livraison, afin d'éviter toute perte de puissance du vaccin, le produit doit être conservé à une température se situant entre -50 °C et 8 °C. L'utilisation de glace sèche peut entraîner une exposition du vaccin VARIVAX[®] III à des températures inférieures à -50 °C.

Avant sa reconstitution, VARIVAX[®] III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]) a une durée de conservation de 24 mois et doit être entreposé au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. On peut aussi conserver VARIVAX[®] III au congélateur, à des températures supérieures à -50 °C; s'il est transféré au réfrigérateur, le vaccin peut être congelé de nouveau.

VARIVAX[®] III peut être administré pourvu que la période totale (écarts de température cumulatifs) passée à l'extérieur du réfrigérateur (avant la reconstitution, à des températures de 8 °C à 25 °C) ne dépasse pas 6 heures. Toutefois, ces conditions ne sont pas les recommandations d'entreposage.

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Protéger de la lumière.

Le flacon de diluant doit être conservé séparément à la température ambiante (20 °C à 25 °C) ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). **Ne pas congeler le diluant.**

Jeter tout vaccin inutilisé après la date d'expiration.

À la température ambiante (20 °C à 25 °C), VARIVAX[®] III a une puissance minimale équivalant à environ 1 350 UFP, 90 minutes après sa reconstitution. **Jeter tout vaccin non utilisé 90 minutes après sa reconstitution. Ne pas congeler le vaccin reconstitué.**

Pour de plus amples renseignements sur la stabilité dans des conditions autres que celles qui sont recommandées, veuillez téléphoner au 1-800-567-2594.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

VARIVAX[®] III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]) est un vaccin présenté sous forme de poudre stérile lyophilisée de couleur blanche dans un flacon à dose unique.

Le diluant (diluant stérile préparé pour les vaccins à virus vivants atténués de Merck Sharp & Dohme Corp.) est une préparation stérile claire et incolore, fournie séparément dans un flacon à dose unique.

La solution reconstituée de VARIVAX[®] III est claire, incolore ou jaune pâle.

Composition

Lorsque le vaccin est reconstitué conformément aux directives, chaque dose unique (0,5 mL) contient :

Ingrédients actifs

Virus vivant atténué de la varicelle, souche Oka/Merck $\geq 1\,350$ UFP*

*Puissance minimale à la température ambiante, 90 minutes après reconstitution.

Autres ingrédients

Excipients

Sucrose	18 mg
Gélatine hydrolysée	8,9 mg
Urée	3,6 mg
Chlorure de sodium	2,3 mg
L-glutamate monosodique	0,36 mg
Phosphate de sodium dibasique	0,33 mg
Phosphate de potassium monobasique	57 µg
Chlorure de potassium	57 µg
Eau pour injection	Jusqu'au volume souhaité

Le produit ne contient aucun agent de conservation.

Le diluant est de l'eau stérile pour injection.

Composants résiduels issus du processus de fabrication

Le produit renferme également des composants résiduels des cellules MRC-5, y compris de l'ADN et des protéines, ainsi que de la néomycine et du sérum de veau fœtal à l'état de traces provenant du milieu de culture des cellules MRC-5.

Conditionnement

VARIVAX[®] III est présenté dans un flacon de verre de type I de 3 mL à dose unique. Chaque flacon contient une dose du vaccin lyophilisé (environ 0,5 mL après reconstitution selon les recommandations).

Le diluant (0,7 mL) est offert séparément dans un flacon de verre de type I de 3 mL à dose unique.

Le dispositif de fermeture des contenants de VARIVAX[®] III et de diluant ne contient pas de latex.

VARIVAX[®] III est offert en boîtes de 1 ou de 10 flacons à dose unique.

Le diluant est également offert en boîtes de 1 ou de 10 flacons à dose unique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle (Oka/Merck)

Caractéristiques du produit

VARIVAX[®] III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]) est une préparation lyophilisée de la souche Oka/Merck du virus vivant atténué de la varicelle. VARIVAX[®] III, reconstitué selon les directives, est une solution stérile pour une administration par voie sous-cutanée. La dose de 0,5 mL renferme au minimum 1 350 UFP (unités formatrices de plaques) de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle, une fois reconstituée et conservée à la température ambiante pendant 90 minutes. Le produit ne contient aucun agent de conservation.

ÉTUDES CLINIQUES

Données cliniques chez les enfants

Les données regroupées d'études cliniques sur le vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle (Oka/Merck), appelé ci-dessous vaccin contre la varicelle (Oka/Merck), administré à des doses s'échelonnant entre 1 000 et 17 000 UFP (unités formatrices de plaques) ont montré que la majorité des sujets immunisés au moyen de ce vaccin, et exposés par la suite au virus de type sauvage, étaient totalement protégés contre la maladie ou présentaient seulement une forme légère de la varicelle (voir la description clinique ci-dessous).

L'effet protecteur du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) a été évalué de trois façons différentes : 1) étude clinique contrôlée par placebo menée à double insu sur une période de 2 ans (efficacité de 95 % à 100 %); 2) comparaison des taux de varicelle chez les sujets vaccinés et les témoins historiques sur une période de 7 à 9 ans; 3) évaluation de la protection contre la maladie après une exposition en milieu familial sur une période de 7 à 9 ans.

Bien qu'aucune étude contrôlée par placebo n'ait été menée avec la présentation actuelle du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck), une étude contrôlée par placebo a été effectuée avec un vaccin contenant 17 000 UFP par dose^{6,15}. Dans cette étude, une dose unique du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) a permis de protéger 95 % à 100 % des enfants contre la varicelle sur une période de deux ans. L'étude avait regroupé des enfants de 1 à 14 ans en bonne santé (vaccin : n = 491 et placebo : n = 465). Au cours de la première année, 8,5 % des témoins qui avaient reçu le placebo ont contracté la varicelle comparativement à aucun dans le groupe des sujets vaccinés, ce qui correspond à un taux de protection évalué à 100 % au cours de la première saison d'exposition à la

varicelle. Seul un sous-groupe de sujets ont poursuivi leur participation à l'insu (vaccin : n = 169 et placebo : n = 163) durant la deuxième année; le taux de protection a alors été évalué à 95 % chez les sujets vaccinés par rapport aux témoins qui avaient reçu le placebo.

Dans les premières études cliniques, 4 240 enfants ont reçu une seule dose du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) contenant entre 1 000 et 1 625 UFP du virus atténué et ont été suivis pendant une période pouvant atteindre neuf ans après la vaccination. Dans cette population, on a rapporté une variation considérable des taux de varicelle observés dans les différentes études et les divers centres participants, et la plupart des données ont été recueillies selon un mode de suivi passif. On a rapporté la présence annuelle de varicelle contractée après la vaccination (varicelle perthérapeutique) chez 0,3 % à 3,8 % des sujets vaccinés (moyenne de 2,5 % par année et taux cumulatif de 19,4 % à la fin de la 9^e année). Selon une étude publiée¹⁶, les taux annuels dans les groupes de témoins historiques sont de 9,7 %, de 19,7 % et de 11,6 % chez les sujets non immuns âgés de 1 à 4 ans, de 5 à 9 ans et de 10 à 14 ans, respectivement, ce qui correspond à un taux annuel de 14,8 % dans une cohorte de sujets non vaccinés appariée en fonction de l'âge à la cohorte des enfants vaccinés⁶. Dans la majorité des cas de varicelle perthérapeutique (varicelle postvaccinale), la maladie a été légère (valeur médiane du nombre maximal de lésions < 50). Dans une des études, le nombre de lésions a été < 50 chez 47 % (27/58) des sujets vaccinés atteints de varicelle perthérapeutique, comparativement à 8 % (7/92) seulement chez les sujets non vaccinés. Par ailleurs, on a observé 300 lésions ou plus chez 7 % (4/58) des sujets vaccinés atteints de varicelle perthérapeutique, comparativement à 50 % (46/92) chez les sujets non vaccinés¹⁷.

Dans un sous-groupe de sujets vaccinés qui ont fait l'objet d'un suivi actif pendant une période pouvant atteindre 9 ans après la vaccination dans le cadre de ces premières études, 179 sujets avaient été exposés à la varicelle en milieu familial. Aucun cas de varicelle perthérapeutique n'a été rapporté chez 84 % (150/179) des enfants exposés à la maladie alors que 16 % (29/179) ont contracté la varicelle après une exposition en milieu familial, comparativement à un taux d'attaque de 87 % (388/447 enfants sans antécédents de varicelle) chez les témoins historiques non vaccinés, eux aussi exposés en milieu familial. Les taux chez les témoins historiques sont issus d'un article publié¹⁰. Chez les 29 sujets qui ont contracté la varicelle après la vaccination, la maladie a été généralement légère si l'on se fonde sur le nombre de lésions; aucun enfant n'a présenté \geq 300 lésions.

Dans des études cliniques ultérieures, 1 164 enfants de 1 à 12 ans ont reçu une seule dose du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) contenant entre 2 900 et 9 000 UFP du virus atténué et ont fait l'objet d'un suivi actif pendant une période pouvant atteindre 7 ans après la vaccination. On a rapporté durant cette période un taux annuel de varicelle (cas perthérapeutiques) s'échelonnant entre 0,2 % et 2,3 % (moyenne de 0,9 % par année et taux cumulatif de 6,7 % à la fin de la 7^e année). Selon une étude publiée¹⁶, les taux annuels dans des groupes de témoins historiques sont de 9,7 %, de 19,7 % et de 11,6 % chez des sujets non immuns âgés de 1 à 4 ans, de 5 à 9 ans et de 10 à 14 ans, respectivement, ce qui correspond à un taux annuel de 15,3 % dans une cohorte de sujets non vaccinés appariée en fonction de l'âge à la cohorte des enfants vaccinés⁶. Pour la majorité des patients atteints de varicelle perthérapeutique, la maladie a été légère, la valeur médiane du nombre total maximal de lésions étant < 50. La gravité des cas de varicelle perthérapeutique, mesurée selon le nombre de lésions et la température corporelle maximale, n'a pas semblé augmenter avec le temps après la vaccination.

Dans un sous-groupe d'enfants vaccinés qui ont fait l'objet d'un suivi actif pendant une période pouvant atteindre 7 ans après la vaccination dans le cadre de ces études ultérieures, 80 sujets ont été en contact en milieu familial avec une personne non vaccinée infectée par le VZV de type sauvage. Aucun cas de varicelle perthérapeutique n'a été rapporté chez 90 % (72/80) des enfants exposés à la maladie, alors que 10 % (8/80) ont contracté la varicelle après une exposition en milieu familial, comparativement à un taux d'attaque de 87 % (388/447 enfants sans antécédents de varicelle) chez les témoins historiques non vaccinés. Les taux chez les témoins historiques sont issus d'un article publié¹⁰. Les cas de varicelle rapportés ont été bénins, le nombre médian de lésions par année (nombre maximal total par jour) variant de 10 à 34.

Parmi les 9 202 enfants de 12 ans ou moins qui ont reçu 1 injection du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck), on a signalé 1 149 cas de varicelle perthérapeutique (survenant plus de 6 semaines après la vaccination) dont 20 (1,7 %) ont été jugés graves (≥ 300 lésions et température buccale $\geq 37,8$ °C). En comparaison, dans un sondage concernant 150 enfants de 1 à 16 ans, y compris 92 cas de varicelle chez des enfants non vaccinés et 58 cas de varicelle perthérapeutique, 36 % des sujets non vaccinés ont présenté une forme grave de varicelle.

Le nombre de cas de varicelle perthérapeutique chez les enfants vaccinés n'est pas suffisant pour que l'on soit en mesure de déterminer le taux de protection conféré par le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) à l'égard des complications graves de la varicelle (p. ex. encéphalite, hépatite et pneumonie).

VARIVAX[®] III est recommandé pour une administration sous-cutanée. Cependant, au cours des études cliniques, certains enfants, qui avaient reçu le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) par voie intramusculaire, ont présenté des taux de séroconversion semblables à ceux des enfants qui avaient reçu le vaccin par voie sous-cutanée. La persistance des anticorps et l'efficacité de l'immunisation chez des sujets qui reçoivent le vaccin par voie intramusculaire n'ont pas été définies.

Données cliniques chez les adolescents et les adultes

Aucune étude contrôlée par placebo n'a été menée auprès d'adolescents et d'adultes. Cependant, le taux de protection conféré par le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) a été calculé à partir d'une évaluation de la protection procurée par deux doses de vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) administrées à 4 ou 8 semaines d'intervalle chez des personnes qui, par la suite, ont été exposées à la maladie en milieu familial sur une période de 6 à 7 ans.

Dans les premières études cliniques comportant une période de suivi pouvant atteindre 6 ans, 13 sujets sur les 76 (17 %) qui ont été exposés à la varicelle en milieu familial ont contracté la maladie. Tous les cas de varicelle rapportés ont été généralement bénins, le nombre médian de lésions étant de 37 (de 8 à 75). Dans les études ultérieures comportant une période de suivi pouvant atteindre 7 ans, aucun des 19 (0 %) sujets vaccinés qui ont été exposés à la varicelle en milieu familial n'a contracté la maladie.

Le nombre de cas de varicelle perthérapeutique chez les adolescents et les adultes vaccinés n'est pas suffisant pour que l'on soit en mesure de déterminer le taux de protection conféré par le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) à l'égard des complications graves de la varicelle (p. ex. encéphalite, hépatite et pneumonie) et durant la grossesse (syndrome de varicelle congénitale).

Immunogénicité du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck)

Les résultats d'études cliniques sur diverses présentations du vaccin contenant le virus atténué à des concentrations de 1 000 à 50 000 UFP par dose ont démontré que le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) déclenche une réponse immunitaire humorale décelable chez une grande proportion des personnes vaccinées et qu'il est généralement bien toléré chez des sujets en bonne santé âgés de 12 mois à 55 ans^{4,6,18-22}.

Une séroconversion, définie comme l'apparition de taux décelables d'anticorps contre la varicelle (d'après un seuil correspondant généralement à 0,6 unité selon la méthode très sensible gpELISA, qui n'est pas commercialisée), a été observée chez 98 % des sujets vaccinés, environ 4 à 6 semaines après la vaccination, dans un groupe de 9 610 enfants non immuns de 12 mois à 12 ans qui ont reçu des doses variant de 1 000 à 50 000 UFP. Il a été démontré que le titre d'anticorps déterminé par la méthode gpELISA correspondait au titre d'anticorps neutralisants et peut donc être considéré comme un marqueur fiable de la réponse immunitaire du point de vue clinique. Une corrélation inverse a été établie entre le titre d'anticorps contre le VZV 6 semaines après la vaccination et le risque de varicelle perthérapeutique. Cette valeur peut être considérée comme un indice du degré de protection chez les sujets vaccinés²³. Les taux de varicelle perthérapeutique ont été significativement plus faibles chez les enfants dont les titres d'anticorps étaient ≥ 5 unités (gpELISA) que chez ceux dont les titres étaient < 5 unités (gpELISA). On a observé des titres ≥ 5 unités (gpELISA) chez environ 83 % des enfants vaccinés au moyen d'une dose unique contenant entre 1 000 et 50 000 UFP. Les taux de réponse immunitaire au vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) chez les sujets ayant participé aux études de suivi variaient de 72 % à 98 %. Ces taux ont été déterminés par le pourcentage de sujets présentant des titres d'anticorps contre le VZV ≥ 5 unités (gpELISA) 6 semaines après la vaccination, cette valeur correspondant approximativement au niveau de protection.

Dans une étude multicentrique auprès d'adultes et d'adolescents non immuns âgés de 13 ans ou plus ayant reçu deux doses du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) à un intervalle de 4 à 8 semaines, on a observé un taux de séroconversion ($\geq 0,6$ unité [gpELISA]) d'environ 75 % chez 539 personnes, quatre semaines après la première dose, et de 99 % chez 479 sujets, quatre semaines après la seconde dose. Le taux moyen d'anticorps chez les personnes qui ont reçu la seconde dose de vaccin huit semaines après la première a été supérieur au taux moyen chez les sujets qui ont reçu la seconde dose quatre semaines après la première. Dans une autre étude multicentrique regroupant des adolescents et des adultes ayant reçu deux doses du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) administrées à huit semaines d'intervalle, on a observé un taux de séroconversion ($\geq 0,6$ unité [gpELISA]) de 94 % chez 142 personnes, six semaines après la première dose, et de 99 % chez 122 sujets, six semaines après la seconde dose.

Le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) déclenche aussi une réponse immunitaire à médiation cellulaire chez les personnes vaccinées. Les rôles relatifs de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire dans la protection contre la varicelle ne sont pas connus.

Titrage des anticorps après l'immunisation

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) ne recommande pas d'effectuer un titrage des anticorps spécifiques après l'immunisation en raison du degré élevé d'immunité

conféré par le vaccin et parce que les épreuves de laboratoire commerciales dont on dispose actuellement ne sont pas suffisamment sensibles pour déceler la présence des anticorps induits par le vaccin¹.

Persistance de la réponse immunitaire

Dans ces études cliniques regroupant des enfants en bonne santé qui ont reçu une dose unique du vaccin, les anticorps contre le VZV ont été décelables ($\geq 0,6$ unité [gpELISA]) chez les enfants à un taux de 99,0 % (3 881/3 921) après 1 an, de 99,2 % (1 551/1 564) après 2 ans, de 98,6 % (1 090/1 105) après 3 ans, de 99,2 % (636/641) après 4 ans, de 97,9 % (286/292) après 5 ans, de 100 % (131/131) après 6 ans et de 96,4 % (27/28) après 7 ans.

Dans les études cliniques regroupant des adolescents et des adultes en bonne santé qui ont présenté une séroconversion après avoir reçu deux doses du vaccin, on a décelé des anticorps contre le VZV ($\geq 0,6$ unité [gpELISA]) chez ces sujets à un taux de 97,9 % (568/580) après 1 an, de 97,1 % (34/35) après 2 ans, de 100 % (144/144) après 3 ans, de 97,0 % (98/101) après 4 ans, de 97,5 % (78/80) après 5 ans et de 100 % (45/45) après 6 ans.

L'augmentation des titres d'anticorps observée chez les personnes vaccinées, à la suite d'une exposition au VZV de type sauvage, pourrait s'expliquer par la persistance à long terme des anticorps après la vaccination chez les sujets qui ont participé à ces études. La durée de l'effet protecteur contre la varicelle conféré par le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) en l'absence d'une exposition de rappel au virus de type sauvage n'a pas été déterminée.

Transmission

Dans une étude clinique contrôlée par placebo, on a évalué la transmission en milieu familial du virus présent dans le vaccin (au cours d'une période de 8 semaines après la vaccination) chez 416 personnes non immunes ayant reçu un placebo qui ont eu des contacts en milieu familial avec 445 personnes vaccinées. Parmi les 416 personnes ayant reçu un placebo, on a observé trois cas de varicelle suivie d'une séroconversion, neuf cas d'éruption varicelliforme non accompagnée d'une séroconversion et six cas de séroconversion en l'absence d'exanthème. S'il y a eu transmission du virus présent dans le vaccin, la fréquence en a été très faible et les personnes infectées n'ont pas présenté de manifestations cliniques de la maladie. Ou les sujets avaient contracté l'infection par le VZV de type sauvage dans la communauté, ou ils faisaient partie du petit nombre de personnes infectées par les sujets-contacts qui avaient reçu le vaccin à virus vivant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Transmission)^{6,24}. L'expérience acquise après la commercialisation du vaccin laisse supposer que la transmission du virus contenu dans le vaccin survient rarement, entre des personnes vaccinées en bonne santé qui ont présenté une éruption varicelliforme et des sujets non immuns en bonne santé qui ont eu un contact avec ces personnes. La transmission du virus contenu dans le vaccin dans le cas des sujets vaccinés n'ayant pas présenté d'éruption varicelliforme a également été rapportée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Transmission).

Zona

En tout, 9 543 enfants (de 12 mois à 12 ans) et 1 652 adultes et adolescents (de 13 ans et plus) en bonne santé ont été vaccinés, dans le cadre d'études cliniques, avec le vaccin à virus vivant atténué de la souche Oka/Merck. Douze cas de zona ont été rapportés chez les enfants au cours

d'un suivi de 84 414 personnes-années lors de ces études cliniques, pour une fréquence calculée d'au moins 14 cas par 100 000 personnes-années. L'exhaustivité de ce compte rendu n'a pas été déterminée. Deux cas de zona ont été signalés dans le groupe des adolescents et des adultes, au cours du suivi de ces études cliniques équivalant à 12 372 personnes-années, ce qui correspond à une fréquence calculée de 16 cas par 100 000 personnes-années.

Les 14 cas de zona ont été légers et aucune séquelle n'a été rapportée. Les résultats des cultures effectuées sur des échantillons prélevés dans des vésicules ont été positifs dans deux cas (un enfant et un adulte) pour le VZV de type sauvage, comme l'a confirmé le test à l'endonucléase de restriction. L'effet à long terme du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) sur l'incidence du zona, en particulier chez les personnes vaccinées exposées à des sujets ayant contracté la varicelle de type sauvage, n'est pas encore connu.

La fréquence rapportée des cas de zona chez les enfants vaccinés ne semble pas dépasser celle qui avait été signalée antérieurement dans une étude menée dans la population générale, auprès d'enfants en bonne santé ayant contracté la varicelle de type sauvage¹⁶. La fréquence du zona chez des adultes ayant contracté la varicelle de type sauvage est plus élevée que chez les enfants.

Syndrome de Reye

La majorité des enfants et des adolescents, qui ont présenté un syndrome de Reye après avoir contracté la varicelle de type sauvage, avaient pris des salicylates. Dans les études cliniques menées aux États-Unis auprès d'enfants et d'adolescents en bonne santé, les médecins ont recommandé aux personnes qui recevaient le vaccin contre la varicelle de ne pas prendre de salicylates pendant six semaines après la vaccination. Il n'existe aucun compte rendu de syndrome de Reye chez les personnes vaccinées au cours de ces études (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Études portant sur l'administration avec d'autres vaccins

On a regroupé les données d'études cliniques menées auprès de 1 107 enfants de 12 à 36 mois. Dans ces études, 680 enfants avaient reçu le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) et M-M-R[®] II (vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, norme de Merck) de façon concomitante à des points d'injection séparés, et 427 avaient reçu les deux vaccins à six semaines d'intervalle. Les taux de séroconversion et les titres d'anticorps à l'égard de chacun des composants viraux des vaccins, environ six semaines après la vaccination, ont été comparables dans les deux groupes. Aucune différence n'a été notée quant aux effets indésirables rapportés dans le groupe d'enfants qui avaient reçu le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) et M-M-R[®] II au même moment à des points d'injection séparés et le groupe de sujets qui avaient été immunisés au moyen du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) et de M-M-R[®] II à des moments différents.

Dans une étude clinique regroupant 316 enfants de 12 à 42 mois, 160 sujets ont reçu conjointement un vaccin expérimental (la seringue contenait une formulation vaccinale contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle) et les doses de rappel des vaccins DTCa (diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire) et VPO (vaccin oral contre la poliomyélite), alors que 156 enfants ont reçu conjointement M-M-R[®] II et les doses de rappel des vaccins DTCa et VPO, suivis d'une dose du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) six semaines plus tard. Six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des

oreillons, de la rubéole et de la varicelle, et les pourcentages de sujets présentant une augmentation marquée des titres d'anticorps contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite, étaient comparables dans les deux groupes; par contre, les titres d'anticorps contre la varicelle étaient plus faibles chez les sujets qui avaient reçu le vaccin expérimental contenant le virus de la varicelle conjointement avec le vaccin DTCa. Aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée quant aux effets indésirables entre les deux groupes de sujets.

Dans une autre étude clinique regroupant 306 enfants de 12 à 18 mois, 151 sujets ont reçu conjointement un vaccin expérimental (la seringue contenait une formulation vaccinale contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle) et la dose de rappel de la suspension PedvaxHIB[®] [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)], alors que 155 enfants ont reçu conjointement M-M-R[®] II et la dose de rappel de la suspension PedvaxHIB[®], suivis d'une dose du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) six semaines plus tard. Six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle et les titres moyens géométriques (TMG) des anticorps contre *Haemophilus b* étaient comparables dans les deux groupes; par contre, les titres d'anticorps contre la varicelle étaient plus faibles chez les sujets qui avaient reçu simultanément le vaccin expérimental contenant le virus de la varicelle et la suspension PedvaxHIB[®]. Aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée quant aux effets indésirables entre les deux groupes de sujets.

Une étude clinique a été menée auprès de 609 enfants de 12 à 23 mois. Dans cette étude, 305 enfants ont reçu conjointement le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck), M-M-R[®] II et Tetramune (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'infection par *Haemophilus influenzae* de type b) à des points d'injection différents, et 304 ont reçu M-M-R[®] II et Tetramune simultanément et le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) six semaines plus tard. Six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle étaient comparables dans les deux groupes. Par ailleurs, l'augmentation des titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps contre *Haemophilus influenzae* de type b et les micro-organismes responsables de la diphtérie, du tétanos et de la coqueluche, par rapport aux TMG d'avant la vaccination, était similaire dans les deux groupes de sujets. Les TMG ont été semblables contre tous les antigènes, sauf le virus de la varicelle; dans ce cas, lorsque le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) a été administré conjointement avec M-M-R[®] II et Tetramune, le TMG d'anticorps à l'égard de la varicelle a été réduit tout en demeurant cependant dans l'éventail clinique des TMG d'anticorps observés avec le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) administré seul. Un an après la vaccination, les TMG d'anticorps contre les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle et contre *Haemophilus influenzae* de type b ont été semblables dans les deux groupes de sujets. Les trois vaccins ont été bien tolérés indépendamment du fait qu'ils aient été administrés simultanément à des points d'injection séparés, ou à six semaines d'intervalle. Aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée quant aux effets indésirables lorsque les trois vaccins ont été administrés conjointement ou à six semaines d'intervalle.

RÉFÉRENCES

1. National Advisory Committee on Immunization. Varicella Vaccine, in: Canadian Immunization Guide, Seventh Edition, 2006:327-42.
2. National Advisory Committee on Immunization. Anaphylaxis: Initial Management in Non-Hospital Settings, in: Canadian Immunization Guide, Seventh Edition, 2006:80-4.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007; 56:RR-4.
4. Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, Morton D, McLean AA, Scolnick M. Live Oka/Merck Varicella Vaccine in Healthy Children. JAMA 1985; 254:2435-9.
5. Arbeter AM, Starr SE, Preblud SR, Ihara T, Paciorek PM, Miller DS, Zelson CM, Proctor EA, Plotkin SA. Varicella Vaccine Trials in Healthy Children. A Summary of Comparative and Follow-up Studies. Am J Dis Child 1984; 138:434-8.
6. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, McLean AA, Hilleman MR, Buynak EB, Scolnick EM. Live Attenuated Varicella Virus Vaccine: Efficacy Trial in Healthy Children. N Engl J Med 1984; 310:1409-15.
7. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J, Coplan P, Sharrar R, Guess H. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J 1999; 18(12):1041-6.
8. Dennehy PH, Reisinger KS, Blatter MM, Veloudis BA. Immunogenicity of Subcutaneous Versus Intramuscular Oka/Merck Varicella Vaccination in Healthy Children. Pediatrics 1991; 88:604-7.
9. Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD, McGuirt PV, Clemmer AF, Aeppli DM. Acyclovir Treatment of Varicella in Otherwise Healthy Children. Pediatrics 1990; 116:633-9.
10. Ross AH. Modification of Chickenpox in Family Contacts by Administration of Gamma Globulin. N Engl J Med 1962; 267:369-76.
11. Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, Macdonald N, Déry P, Vaudry W, Mills E, Halperin S, Michaliszyn A, Rivière M. Cost of Chickenpox in Canada: Part II: Cost of Complicated Cases and Total Economic Impact. Pediatrics 1999; 104(1):7-14.
12. Preblud SR. Varicella: Complications and Costs. Pediatrics 1986; 78:728-35.
13. Statistics Canada. Causes of Death, 1994 and 1995.

14. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, the Ontario Group A Streptococcal Study Group, McGeer A. Invasive Group A Streptococcal Disease in Children and Association with Varicella-Zoster Virus Infection. *Pediatrics* 2000; 105(5):1-7.
15. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, Provost PJ, Watson BA, Starr SE, Plotkin SA. Oka/Merck Varicella Vaccine in Healthy Children: Final Report of a 2-Year Efficacy Study and 7-Year Follow-up Studies. *Vaccine* 1991; 9:643-7.
16. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, Kurland LT. Epidemiology of Herpes Zoster in Children and Adolescents: A Population-Based Study. *Pediatrics* 1985; 76:512-7.
17. Bernstein HH, Rothstein EP, and Pennridge Pediatric Associates, Watson BM, Reisinger KS, Blatter MM, Wellman CO, Chartrand SA, Cho I, Ngai A, White CJ. Clinical Survey of Natural Varicella Compared with Breakthrough Varicella After Immunization with Live Attenuated Oka/Merck Varicella Vaccine. *Pediatrics* 1993; 92:833-7.
18. Chartrand SA, Andrews DM, Penn RG, Itkin DJ. New Varicella Vaccine Production Lots in Healthy Children and Adolescents. *Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1988:237(Abstract #731).
19. Johnson CE, Shurin PA, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. Live Attenuated Vaccine in Healthy 12- to 24-Month-Old Children. *Pediatrics* 1988; 81:512-8.
20. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, Ferrara A, Hammerschlag M, Gelb L, and the NIAID Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Immunization of Healthy Adults with Live Attenuated Varicella Vaccine. *J Infect Dis* 1988; 158:132-7.
21. Gershon AA, Steinberg SP and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Live Attenuated Varicella Vaccine: Protection in Healthy Adults Compared with Leukemic Children. *J Infect Dis* 1990; 161:661-6.
22. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ, Provost PJ, Ellis RW, Gerety RJ, Calandra GB. Varicella Vaccine (VARIVAX[®]) in Healthy Children and Adolescents: Results From Clinical Trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991; 87:604-10.
23. Shu L, Chan ISF, Matthews H, Heyse JF, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM, Rupert Vessey SJ, Sadoff JC. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:337-42.
24. Asano Y, Yazaki T, Ito S, Isomura S, Takahashi M. Contact Infection from Live Varicella Vaccine Recipients. *Lancet* 1976; 1(7966):965.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

VARIVAX® III

(vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck])

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VARIVAX® III et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de VARIVAX® III. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin

VARIVAX® III est un vaccin à virus vivant injectable visant à prévenir la varicelle (picote). Le vaccin peut être administré à des personnes de 12 mois ou plus.

Les effets de ce vaccin

Votre médecin vous a recommandé de recevoir ou vous a administré VARIVAX® III pour vous protéger ou protéger votre enfant contre la varicelle.

La varicelle est facilement transmise d'une personne à l'autre. Elle survient chaque année chez des millions de personnes dans le monde, la plupart du temps chez les enfants âgés de 5 à 9 ans. La varicelle est généralement une maladie bénigne, mais elle peut aussi s'accompagner de complications graves (p. ex., infection bactérienne de la peau, pneumonie, inflammation du cerveau, syndrome de Reye) et même causer la mort.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin

On ne peut pas recevoir VARIVAX® III dans les cas suivants :

- allergie à l'un des ingrédients du vaccin, y compris la gélatine et la néomycine (la liste des ingrédients apparaît ci-dessous)
- trouble sanguin ou tout type de cancer qui affaiblit le système immunitaire
- traitements qui affaiblissent le système immunitaire
- déficit immunitaire, y compris tout déficit immunitaire relié à une maladie (notamment le SIDA)
- tuberculose évolutive non traitée
- fièvre > 38,5 °C (> 101,3 °F)
- femmes enceintes (de plus, les patientes doivent éviter de devenir enceintes dans les 3 mois suivant la vaccination)

L'ingrédient médicinal

Chaque dose de 0,5 mL contient au minimum 1 350 UFP (unités formatrices de plaques) du virus vivant atténué de la varicelle (souche Oka/Merck).

Les ingrédients non médicinaux importants

Poudre : sucrose, gélatine hydrolysée, urée, chlorure de sodium, L-glutamate monosodique, phosphate de sodium dibasique, phosphate de potassium monobasique, chlorure de potassium et néomycine à l'état de traces.

Diluant : eau pour injection.

Les formes posologiques

VARIVAX® III est offert sous forme de poudre blanche stérile dans un flacon à dose unique.

Le diluant servant à la reconstitution du vaccin est offert sous forme de liquide stérile, clair et incolore dans un flacon à dose unique.

La solution reconstituée de VARIVAX® III est claire, incolore ou jaune pâle.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Que devrais-je signaler à mon médecin avant de recevoir VARIVAX® III?

Informez votre médecin de tout problème médical et de toute allergie que vous ou votre enfant avez ou avez eus (en particulier une allergie à la gélatine ou à la néomycine). VARIVAX® III contient comme ingrédients inactifs de la gélatine et de la néomycine à l'état de traces.

Si la personne qui reçoit le vaccin est en contact étroit avec une personne appartenant à l'un des groupes suivants, informez-en votre médecin (car la personne vaccinée peut lui transmettre la varicelle) :

- individus dont le système immunitaire est affaibli;
- femmes enceintes qui n'ont jamais eu la varicelle;
- nouveau-nés dont la mère n'a jamais eu la varicelle.

Enfants

VARIVAX® III peut être utilisé chez les enfants de 12 mois et plus.

Femmes enceintes

VARIVAX® III ne doit pas être administré à une femme enceinte. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent prendre les précautions nécessaires pour éviter de devenir enceintes dans les 3 mois qui suivent la vaccination.

Femmes qui allaitent

Informez votre médecin si vous allaitez ou avez l'intention de le faire. Votre médecin décidera si vous devez recevoir VARIVAX® III ou non.

Puis-je conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine après avoir reçu une dose de VARIVAX® III?

Il n'existe aucune donnée permettant de croire que VARIVAX® III affecte votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Quelle autre information importante sur VARIVAX® III devrais-je connaître?

Comme pour tout vaccin, il se peut que VARIVAX® III ne confère pas une protection complète chez toutes les personnes vaccinées.

- Les adultes et adolescents de 13 ans et plus doivent recevoir deux doses. La seconde dose doit être administrée de 4 à 8 semaines après la première.

Consultez votre médecin pour de plus amples renseignements.

Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Votre médecin décidera du moment approprié pour administrer la dose oubliée.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

Les personnes vaccinées au moyen de VARIVAX® III doivent éviter de prendre des salicylates (médicaments dérivés de l'acide salicylique, incluant l'aspirine) pendant 6 semaines après la vaccination, car des cas de syndrome de Reye (une affection grave pouvant toucher tous les organes) ont été rapportés chez des patients souffrant de la varicelle contractée naturellement qui avaient pris des salicylates.

Il faut retarder la vaccination d'au moins 5 mois après une transfusion de sang ou de plasma ou l'administration d'immunoglobulines ou de VZIG (immunoglobulines spécifiques contre la varicelle et le zona).

Après la vaccination au moyen de VARIVAX® III, vous et votre enfant ne devez pas recevoir d'immunoglobulines, y compris des VZIG, pendant 2 mois, à moins que votre médecin en décide autrement.

VARIVAX® III peut être administré en même temps que le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (M-M-R® II) et les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'infection par *Haemophilus influenzae* de type b. Si VARIVAX® III n'est pas administré en même temps que le vaccin M-M-R® II, il faudra alors respecter un intervalle d'un mois entre les 2 doses de vaccin. Votre médecin décidera du calendrier de vaccination.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose habituelle

VARIVAX® III est administré en injection sous-cutanée de la façon suivante :

- VARIVAX® III est administré à raison d'une dose unique chez les enfants de 12 mois à 12 ans. La dose du vaccin est la même pour tous.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tout vaccin peut entraîner des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au point d'injection, telles la douleur, l'enflure, les démangeaisons et une rougeur. Les effets suivants ont été observés à l'occasion : fièvre, irritabilité, picotements de la peau, zona ou éruption varicelliforme sur le corps ou au point d'injection.

D'autres effets indésirables ont été rapportés tels que des nausées, des vomissements et la varicelle. Certains des effets indésirables signalés étaient graves, y compris des réactions allergiques (chez des personnes avec ou sans antécédents d'allergie), une tendance aux ecchymoses plus élevée que la normale, des taches plates, rouges ou violacées, sous la peau de la grosseur d'une tête d'épingle, une extrême pâleur, une difficulté à marcher, des troubles cutanés graves et une infection de la peau. Une inflammation du cerveau (encéphalite), un accident vasculaire cérébral (AVC), une inflammation des poumons (pneumonie/pneumonite) et des convulsions accompagnées ou non de fièvre ont également été rapportés, quoique rarement. Le lien entre ces effets indésirables rares et le vaccin n'a pas encore été établi.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes ou tout autre symptôme inhabituel. Si le symptôme persiste ou s'aggrave, consultez un médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec VARIVAX® III.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

Flacon de vaccin en poudre : Conservez le flacon au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. On peut aussi conserver VARIVAX® III au congélateur, à des températures supérieures à -50 °C; s'il est transféré au réfrigérateur, le vaccin peut être congelé de nouveau. Conservez le flacon dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Diluant : Le flacon de diluant doit être conservé séparément à la température ambiante (20 °C à 25 °C) ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Jetez tout vaccin inutilisé après la date d'expiration.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

L'Agence de la santé publique du Canada recueille les déclarations d'effets indésirables suivant l'immunisation afin d'assurer l'innocuité des vaccins.

Pour les professionnels de la santé :

Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé **de votre province ou territoire**.

Pour la population en général :

Si vous souffrez d'un effet secondaire suivant l'immunisation, demandez à votre médecin, à une infirmière ou à un pharmacien de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Si vous avez des questions ou de la difficulté à joindre votre centre local de services de santé, veuillez communiquer avec la Section de l'innocuité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018
 par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931
 par courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca
 par le site Web :
<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

par courrier :
 Agence de la santé publique du Canada
 Section de l'innocuité des vaccins
 130, chemin Colonnade, IA 6502A
 Ottawa, ON K1A 0K9

ou Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-800-369-3090; ou
 - par courrier : Merck
 Pharmacovigilance
 C.P. 1005
 Pointe-Claire–Dorval, QC H9R 4P8

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser l'Agence de la santé publique du Canada. Ni l'Agence de la santé publique du Canada ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.merck.ca>

ou en communiquant avec Merck Canada Inc.,

au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 20 janvier 2012

® Marques déposées de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisées sous licence.

© 2011, 2012, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.**
Tous droits réservés.

