

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**VARIVAX® III**

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

Poudre lyophilisée pour injection sous-cutanée ou intramusculaire

1 350 unités formant plage (UFP) de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle vivant,  
atténué par flacon à dose unique de 0,5 mL

Agent d'immunisation active contre la varicelle

Code ATC : J07BK01

Merck Canada Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date de l'autorisation initiale :  
2002-06-19

Date de révision :  
2024-10-11

**Numéro de contrôle de la présentation : 280531**

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	2024-10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	2024-10
8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	2023-06
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament	2023-09

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants (âgés de moins d'un an)	4
1.2 Personnes âgées	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>5</b>
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	6
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>10</b>
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	10
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	14
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>15</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	15

9.4	Interactions médicament-médicament .....	16
9.5	Interactions médicament-aliment .....	16
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action .....	16
10.2	Pharmacodynamie .....	16
10.3	Pharmacocinétique .....	16
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>18</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>18</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	18
14.2	Immunogénicité .....	22
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>27</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>28</b>

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

### **1 INDICATIONS**

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).

VARIVAX® III est indiqué pour l'immunisation contre la varicelle chez les personnes âgées de 12 mois et plus.

#### **1.1 Enfants (âgés de moins d'un an)**

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'innocuité et l'efficacité de VARIVAX® III chez les enfants âgés de moins d'un an. L'administration du vaccin à des nourrissons âgés de moins de 12 mois n'est pas recommandée.

#### **1.2 Personnes âgées**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **2 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. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- 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 T CD4  $\geq$  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.
- 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Enfants

Chez les enfants de 12 mois à 12 ans, administrer une dose d'environ 0,5 mL par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Si une seconde dose de vaccin est administrée, au moins 3 mois doivent s'écouler entre les doses.

#### Adolescents/Adultes

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

### 4.3 Reconstitution

Pour la reconstitution du vaccin, n'utiliser que le diluant fourni (DILUANT STÉRILE pour les vaccins à virus vivants, atténués de Merck Sharp & Dohme LLC), 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 intramusculaire ou 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.**

**Tableau 1. Reconstitution de VARIVAX® III**

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
3 mL	Tout le contenu du flacon de diluant fourni (environ 0,7 mL)	0,5 mL	Poudre lyophilisée pour injection après reconstitution. Chaque dose de 0,5 mL contient au minimum 1 350 UFP <sup>§</sup> (unités formant plaque) de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle.
<sup>§</sup> Puissance minimale résiduelle à la température ambiante, à la péremption, 90 minutes après la reconstitution.			

#### 4.4 Administration

##### POUR ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE OU SOUS-CUTANÉE.

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

**Ne pas injecter par voie intraveineuse.**

On recommande d'administrer VARIVAX® III (vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle [Oka/Merck]) par voie intramusculaire ou sous-cutanée. 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.

## 5 SURDOSAGE

Nous ne disposons d'aucune donnée concernant le surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

**Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire ou sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour injection après reconstitution. La dose de 0,5 mL contient au minimum 1 350 UFP <sup>§</sup> (unités formant plaque) de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle.	Chlorure de potassium Chlorure de sodium Eau pour injection Gélatine hydrolysée L-glutamate monosodique Phosphate de potassium monobasique Phosphate de sodium dibasique Sucrose Urée

<sup>§</sup> Puissance minimale résiduelle à la température ambiante, à la péremption, 90 minutes après la reconstitution.

### 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 pour les vaccins à virus vivants, atténués de Merck Sharp & Dohme LLC) 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 (environ 0,5 mL) contient :

### Ingrédients actifs

Virus vivant atténué de la varicelle, souche Oka/Merck ≥ 1 350 UFP<sup>§</sup>

<sup>§</sup> Puissance minimale résiduelle à la température ambiante, à la péremption, 90 minutes après la reconstitution.

## **Autres ingrédients**

### *Excipients*

Sucrose	17 mg
Gélatine hydrolysée	8,3 mg
Urée	3,5 mg
Chlorure de sodium	2,1 mg
L-glutamate monosodique	0,33 mg
Phosphate de sodium dibasique	0,30 mg
Phosphate de potassium monobasique	53 mcg
Chlorure de potassium	53 mcg
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.

## **7 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 anaphylactoïde.

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

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).

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, ou même avant, l'administration d'un vaccin, quel qu'il soit, en raison d'une réaction psychogène à l'injection au moyen d'une aiguille. Il importe que des mesures soient mises en place pour éviter les blessures en cas d'évanouissement.

### **Transmission**

L'expérience acquise après la commercialisation du produit laisse présumer que la transmission du virus de la varicelle contenu dans le vaccin (Oka/Merck) avec comme conséquence une infection varicelleuse, y compris une maladie disséminée, survient rarement entre des personnes vaccinées (qui présentent ou non une éruption varicelliforme) et des sujets non immuns, dont des sujets en santé et des sujets présentant un risque élevé.

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.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Chez les femmes en âge de procréer, la grossesse doit être évitée durant les trois mois qui suivent la vaccination (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- **Fertilité**  
L'effet de VARIVAX® III sur la fertilité n'a pas été évalué.
- **Risque tératogène**  
Les effets possibles du vaccin sur le développement du fœtus ne sont pas connus (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 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 [2 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; ce registre a toutefois été cessé. La déclaration de cas au registre des grossesses s'est faite sur une base volontaire. En mars 2011, 811 femmes dont les résultats de grossesse étaient connus et pouvaient être analysés avaient été inscrites de manière prospective au registre concernant l'administration du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) durant la grossesse. Des 170 femmes séronégatives et des 627 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. Cependant, le nombre de sujets exposés était limité et ne permettait pas d'écarter le risque théorique d'apparition du syndrome de la varicelle congénitale chez les femmes séronégatives exposées pendant la période à risque élevé de la maladie (soit au premier ou deuxième trimestre de la grossesse).

Les femmes qui ont reçu VARIVAX® III pendant leur grossesse ou dans les trois mois précédant la conception sont invitées à communiquer avec Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594, ou avec la Section de l'innocuité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada pour rapporter toute exposition au vaccin ou tout effet indésirable soupçonné (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>).

### **7.1.2 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.

### **7.1.3 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) a été administré par voie sous-cutanée à plus de 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.

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 varicelliforme.

## Enfants de 1 à 12 ans

### Schéma de vaccination à une dose – Enfants

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 3](#).

**Tableau 3. Fièvre, réactions locales et éruption varicelliforme (%) observées chez des enfants de 1 à 12 ans, 0 à 42 jours après une dose unique du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck)**

	Vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) N (%)	Pic d'apparition après la vaccination (jours)
<b>Fièvre (température buccale <math>\geq 39</math> °C)</b>	N = 8 824 14,7 %	0 à 42
<b>Réactions au point d'injection</b> (douleur/sensibilité, enflure ou érythème, exanthème, prurit, hématome, induration, raideur)	N = 8 913 19,3 %	0 à 2
<b>Éruption varicelliforme</b> (point d'injection)	N = 8 913 3,4 %	8 à 19
Nombre médian de lésions	2	
<b>Éruption varicelliforme</b> (généralisée)	N = 8 913 3,8 %	5 à 26
Nombre médian de lésions	5	

Les autres effets indésirables les plus souvent rapportés ( $\geq 1$  %) par ordre décroissant de fréquence, indépendamment de la relation de cause à effet, ont été les suivants : affection des voies respiratoires supérieures, toux, irritabilité, fatigue, troubles du sommeil, diarrhée, perte de l'appétit, vomissements, otite, céphalées, malaises, douleur abdominale, autres types d'érythème, nausées, frissons, lymphadénopathie, myalgie, affection des voies respiratoires inférieures, réactions allergiques (y compris érythème allergique, urticaire), raideur de la nuque, arthralgie, 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.

L'innocuité clinique de la préparation stable au réfrigérateur du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) [n = 635] a été comparée à celle de la préparation congelée homologuée du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) [n = 323] pendant 42 jours après la vaccination chez des enfants âgés de 12 à 23 mois. Les deux présentations ont montré un profil d'innocuité similaire. Les réactions au point d'injection les plus fréquemment rapportées étaient une douleur/sensibilité/endolorissement et un érythème. Les effets indésirables généraux les plus courants (signalés chez au moins 10 % des sujets, sans égard à la cause), par ordre décroissant de fréquence, étaient les suivants : fièvre (température

buccale = 38,9 °C); infection des voies respiratoires supérieures; otite moyenne; toux; rhinorrhée et irritabilité. Des effets indésirables graves ont été rapportés dans six cas.

#### Schéma de vaccination à deux doses – Enfants

Dans une étude clinique, 981 enfants âgés de 12 mois à 12 ans ont reçu deux doses du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) à un intervalle de 3 mois, puis ils ont fait l'objet d'un suivi actif pendant 42 jours après l'administration de chacune des doses. Le profil d'innocuité du schéma de vaccination à deux doses était comparable à celui du schéma de vaccination à une dose (n = 1 098). La fréquence globale des réactions cliniques au point d'injection (érythème, sensibilité et enflure dans la plupart des cas) observée au cours des quatre premiers jours suivant la vaccination était de 21,7 % et de 25,4 % après une dose et deux doses, respectivement. Parmi les réactions cliniques générales signalées au cours de la période de suivi de 42 jours, les affections des voies respiratoires supérieures se sont manifestées à une fréquence de 67,3 % et de 41,3 % après une dose et deux doses, respectivement, et la fatigue est survenue à une fréquence de 31,4 % et de 21,2 % après une dose et deux doses, respectivement.

#### **Adolescents de 13 ans et plus et adultes**

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 4](#).

**Tableau 4. Fièvre, réactions locales et éruption varicelliforme (%) observées chez des adolescents et des adultes, 0 à 42 jours après l'administration du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck)**

	Après la 1 <sup>re</sup> dose N (%)	Pic d'apparition après la vaccination (jours)	Après la 2 <sup>e</sup> dose N (%)	Pic d'apparition après la vaccination (jours)
<b>Fièvre (température buccale ≥ 37,7 °C)</b>	N = 1 584 10,2 %	14 à 27	N = 956 9,5 %	0 à 42
<b>Réactions au point d'injection</b> (sensibilité, érythème, enflure, exanthème, prurit, pyrexie, hématome, induration, engourdissements)	N = 1 606 24,4 %	0 à 2	N = 955 32,5 %	0 à 2
<b>Éruption varicelliforme</b> (point d'injection)	N = 1 606 3,1 %	6 à 20	N = 955 1,0 %	0 à 6
Nombre médian de lésions	2		2	
<b>Éruption varicelliforme</b> (généralisée)	N = 1 606 5,5 %	7 à 21	N = 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, diarrhée, raideur de la nuque, lymphadénopathie, frissons, douleur abdominale, perte de l'appétit,

arthralgie, otite, démangeaisons, vomissements, autres types d'érythème, affection des voies respiratoires inférieures, réactions allergiques (y compris érythème allergique, urticaire) et étourdissements.

Dans une étude clinique ouverte à répartition aléatoire menée en France et en Allemagne, 752 enfants âgés de 12 à 18 mois ont reçu le vaccin M-M-R II en association avec VARIVAX administrés à des points d'injection différents, soit par voie intramusculaire (n = 374), soit par voie sous-cutanée (n = 378). Dans l'ensemble de la population, 55,3 % des sujets étaient de sexe masculin et l'âge médian était de 13,2 mois. Les réactions indésirables locales ou générales mentionnées sur demande étaient consignées par les parents ou les tuteurs dans des journaux normalisés. Les réactions indésirables locales mentionnées sur demande étaient consignées pendant 4 jours suivant la vaccination, et les réactions indésirables générales mentionnées sur demande étaient consignées pendant 42 jours suivant la vaccination. Dans le cas où un sujet participant présentait un exanthème ou une maladie de type oreillons, les parents ou les tuteurs devaient communiquer avec le chercheur aux fins d'évaluations dès que possible, au plus tard 72 heures après l'apparition des symptômes. La nature de tout exanthème était définie par le chercheur comme étant de type rougeole, de type rubéole, varicelliforme ou « autre ». Les chercheurs de l'étude ont examiné le journal avec le sujet ou les tuteurs du sujet 42 jours après la vaccination pour assurer la cohérence avec les définitions du protocole.

La fréquence des effets indésirables déclarés sur demande selon l'évaluation finale des chercheurs est présentée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 5. Proportions de participants ayant déclaré sur demande des effets indésirables qui se sont manifestés après la vaccination au moyen de VARIVAX® administré en association avec le vaccin M-M-R® II, par voie intramusculaire ou sous-cutanée**

	Voie intramusculaire N = 374 %	Voie sous-cutanée N = 376 %
Réactions locales au point d'injection de Varivax déclarées sur demande (jours 0 à 4)*		
Érythème <sup>†</sup>	8,8	16,8
Léger	8,0	12,8
Modéré	0,5	3,7
Grave	0	0
Donnée manquante	0,3	0,3
Douleur <sup>‡</sup>	7,0	8,5
Légère	4,8	7,2
Modérée	2,1	1,3
Grave	0	0
Enflure <sup>†</sup>	3,2	4,8
Légère	1,6	3,5
Modérée	1,1	0,5
Grave	0	0
Donnée manquante	0,5	0,8
Réactions générales déclarées sur demande (jours 0 à 42)		
Éruption de type rougeole (jours 0 à 42) <sup>§</sup>	2,9	2,7
Éruption de type rubéole (jours 0 à 42) <sup>§</sup>	2,7	2,7
Éruption varicelliforme (jours 0 à 42) <sup>§</sup>	0,5	3,2

Maladie de type oreillons (jours 0 à 42)	0	0,3
Fièvre (température $\geq 38,0$ °C) (jours 0 à 42) <sup>¶,§</sup>	66,5	66,8
38,0 à 38,5 °C	20,4	22,2
> 38,5 à 39,0 °C	17,4	16,6
> 39,0 à 39,5 °C	14,2	13,4
> 39,5 à 40,0 °C	11,8	11,0
> 40,0 °C	2,7	3,7

N = Nombre total de participants dans le groupe

\* Au cours de la période de surveillance post-vaccination (de 0 à 42 jours), huit participants ont présenté une éruption varicelliforme au point d'injection de VARIVAX. Tous ces cas ont été signalés dans le groupe ayant reçu le vaccin par voie sous-cutanée.

<sup>†</sup> Intensité de la réaction au point d'injection : légère ou  $\leq 2,5$  cm; modérée ou  $> 2,5$  à  $\leq 5,0$  cm; grave ou  $> 5,0$  cm.

<sup>‡</sup> Intensité de la douleur : légère : le symptôme est ressenti, mais il est bien toléré; modérée : le patient agit sans conteste comme si quelque chose n'allait pas; sévère : le patient est très perturbé ou incapable de vaquer à ses occupations habituelles.

<sup>§</sup> Aucun test n'a été effectué pour distinguer les éruptions cutanées causées par le virus de type sauvage de celles causées par le virus contenu dans le vaccin. Les éruptions de type rougeole, de type rubéole et varicelliformes incluaient 3 cas de rougeole, 1 cas de rubéole et 1 cas de varicelle, tous apparus dans les 15 jours suivant la vaccination.

<sup>¶</sup> Le pourcentage de patients fébriles est établi en tenant compte de ceux pour lesquels on disposait de mesures de température valides.

Un participant du groupe vacciné par voie intramusculaire et deux participants du groupe vacciné par voie sous-cutanée pour lesquels ces mesures étaient manquantes ont été exclus du dénominateur, ce qui se traduit par N = 373 et N = 374, respectivement.

<sup>¶</sup> Dans le groupe vacciné par voie intramusculaire, 92,3 % des cas de fièvre ont été confirmés par une prise de la température par voie rectale et 7,7 % des cas de fièvre ont été confirmés uniquement par une prise de la température par voie axillaire. Dans le groupe vacciné par voie sous-cutanée, 89,6 % des cas de fièvre ont été confirmés par une prise de la température par voie rectale et 10,4 % des cas de fièvre ont été confirmés uniquement par une prise de la température par voie axillaire.

Les effets indésirables non sollicités survenus dans les 42 jours suivant la vaccination ont été consignés dans des journaux et confirmés par un examen médical. Les données relatives aux effets indésirables non sollicités ont été versées dans la base de données de l'étude lors d'une visite au centre le 42<sup>e</sup> jour. Les taux et la nature des effets indésirables signalés dans les différents groupes étaient similaires et incluaient des effets cliniques courants souvent signalés dans les populations étudiées. Des effets indésirables graves se sont produits à un taux de 0,3 % dans le groupe vacciné par voie intramusculaire, et à un taux de 1 % dans le groupe vacciné par voie sous-cutanée. Un cas d'otite moyenne d'intensité modérée survenu chez un participant du groupe vacciné par voie sous-cutanée a été considéré comme étant lié à la vaccination.

Des effets indésirables graves se sont produits à un taux de 0,3 % dans le groupe vacciné par voie intramusculaire, et à un taux de 1 % dans le groupe vacciné par voie sous-cutanée.

### Études cliniques de postcommercialisation

Les sujets (environ 86 000 enfants de 12 mois à 12 ans et environ 3 600 adolescents de 13 ans et plus et adultes) 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 rapporté.

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.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 angioœdème, œdème facial et œdème périphérique; anaphylaxie en présence ou non d'antécédents d'allergie.

**Troubles oculaires** : Rétinite nécrosante (signalée uniquement chez les personnes immunodéprimées).

**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<sup>†</sup>, accident vasculaire cérébral, myélite transverse, syndrome de Guillain-Barré, paralysie de Bell, ataxie, convulsions fébriles et afébriles, méningite aseptique, méningite<sup>†</sup>, étourdissements, paresthésie, irritabilité, syncope.

**Appareil respiratoire** : Pharyngite, pneumonie/pneumonite, infection des voies respiratoires supérieures.

**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 la cellulite, zona<sup>†</sup>.

<sup>†</sup> Des cas attribuables à la varicelle de type sauvage ou à la souche du virus de la varicelle contenue dans le vaccin ont été signalés chez des personnes immunodéprimées et immunocompétentes.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> II (vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck) ou le vaccin adsorbé contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche combiné au 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<sup>®</sup> II, on doit laisser un intervalle de un mois entre l'administration de ces deux vaccins à virus vivants.

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).

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 10 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 %. 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.

#### 10.1 Mode d'action

VARIVAX® III déclenche des réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire contre le virus zona-varicelle. Les rôles relatifs de l'immunité humorale et de l'immunité à médiation cellulaire dans la protection contre la varicelle ne sont pas connus.

#### 10.2 Pharmacodynamie

Groupe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccin viral; code ATC : J07BK01

#### 10.3 Pharmacocinétique

#### Durée de l'effet

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

#### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : VARIVAX® III n'a pas été étudié chez les nourrissons de moins de 12 mois et son administration n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter tout vaccin non utilisé 90 minutes après sa reconstitution. Ne pas recongeler le vaccin reconstitué.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : 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 formant plage) 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.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

**Tableau 6. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur l'immunisation active par VARIVAX® pour la prévention de la varicelle chez des sujets âgés de 12 mois et plus**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen
051	Étude multicentrique, contrôlée, menée à double insu (selon des modalités internes) et avec répartition aléatoire	Les sujets ont reçu, par voie sous-cutanée, une dose de 0,5 mL de vaccin contre la varicelle avec processus amélioré ( <i>Process Upgrade Varicella Vaccine</i> ou PUVV) [8 000 unités formant plage (UFP)/dose ou 25 000 UFP/dose] avec le nouveau stabilisateur (PGSU), ou de PUVV (10 000 UFP/dose) avec le stabilisateur actuel (PGS); chacune étant administrée en concomitance avec une dose de 0,5 mL de M-M-R® II par voie sous-cutanée.	958	12,8 mois
057	Étude multicentrique, contrôlée, menée à double insu (selon des modalités internes) et avec répartition aléatoire	Les sujets ont reçu, par voie sous-cutanée et à environ 6 semaines d'intervalle, deux doses de 0,5 mL de VARIVAX® (procédé commercial VZV en vrac de 2007) ou de VARIVAX® (procédé commercial VZV en vrac de 1999); chacune étant administrée en concomitance avec une dose de 0,5 mL de M-M-R® II par voie sous-cutanée.	598	13,0 mois

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen
061	Étude croisée, multicentrique, contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire	Les sujets ont reçu, par voie sous-cutanée, soit une dose de 0,5 mL de VARIVAX®, suivie d'une dose de 0,5 mL de M-M-R® II 42 jours plus tard, soit une dose de 0,5 mL de M-M-R® II, suivie d'une dose de 0,5 mL de VARIVAX® 42 jours plus tard.	507	13,6 mois
063	Étude multicentrique, contrôlée par comparateur, menée à double insu (selon des modalités internes) et avec répartition aléatoire	Les sujets ont reçu, par voie sous-cutanée et à environ 3 mois d'intervalle, deux doses de 0,5 mL de VARIVAX® (nouveau processus du fragment [ <i>New Seed Process</i> ou NSP]) ou de VARIVAX® (procédé de 2007); chacune étant administrée en concomitance avec une dose de 0,5 mL de M-M-R® II par voie sous-cutanée.	611	12,9 mois
PA03	Étude multicentrique, contrôlée par comparateur, menée à double insu et avec répartition aléatoire	Les sujets ont reçu, par voie sous-cutanée et à environ 3 mois d'intervalle, deux doses de 0,5 mL de VARIVAX® (processus avec extension à 34 passages [ <i>Passage Extension 34</i> ou PE34]) ou de VARIVAX® (produit commercialisé en 2016); chacune étant administrée en concomitance avec une dose de 0,5 mL de M-M-R® II par voie sous-cutanée.	600	13,1 mois
V205C-011	Étude multicentrique comparative, ouverte et avec répartition aléatoire	Les sujets ont reçu une dose de 0,5 mL de VARIVAX® administrée en concomitance avec une dose de 0,5 mL de M-M-R® II, les deux doses par voie intramusculaire ou par voie sous-cutanée, à deux points d'injection distincts.	752	13,7 mois

Tous les sujets étaient des enfants en bonne santé âgés de 11 à 23 mois.

#### Schéma de vaccination à une dose – 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 formant plaque) 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) administré par voie sous-cutanée 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. 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<sup>e</sup> année). Selon une étude publiée, 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 vaccinés. 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 vaccinés.

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 publié. 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, 1 114 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 10 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<sup>e</sup> année). Selon une étude publiée, 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 vaccinés. 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 10 ans après la vaccination dans le cadre de ces études ultérieures, 95 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 92 % (87/95) des enfants exposés à la maladie, alors que 8 % (8/95) ont contracté une forme bénigne de varicelle (nombre total maximal de lésions étant < 50, variant de 10 à 34), 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 publié.

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 ( $\geq 300$  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.

#### Schéma de vaccination à deux doses – Enfants

Dans une étude clinique, 2 216 enfants de 12 mois à 12 ans n'ayant pas d'antécédents cliniques de varicelle ont été répartis au hasard pour recevoir soit une dose du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) [n = 1 114], soit deux doses du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) [n = 1 102] à un intervalle de 3 mois. Chaque année pendant les 10 années qui ont suivi la vaccination, les sujets ont fait l'objet d'un suivi actif en vue de détecter la présence de varicelle, de toute maladie varicelliforme, de zona ou de toute exposition à la varicelle ou au zona. La persistance des anticorps anti-VZV a été évaluée annuellement durant 9 ans. La plupart des cas de varicelle rapportés chez les sujets vaccinés (1 ou 2 doses) étaient bénins. Au cours d'une période de suivi pouvant atteindre 10 ans, la fréquence des cas de varicelle survenus après la vaccination chez les enfants qui avaient reçu le vaccin selon le schéma de vaccination à deux doses était inférieure à celle observée chez ceux qui avaient reçu le vaccin selon le schéma à une dose.

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).

### **14.2 Immunogénicité**

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.

#### Schéma de vaccination à une dose – Enfants

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 vaccinés. Les taux de varicelle perthérapeutique ont été significativement plus faibles chez les enfants dont les titres d'anticorps étaient  $\geq 5$  unités (gpELISA) que chez ceux dont les titres étaient  $< 5$  unités (gpELISA). On a observé des titres  $\geq 5$  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  $\geq 5$  unités (gpELISA) 6 semaines après la vaccination, cette valeur correspondant approximativement au niveau de protection.

L'immunogénicité de la présentation stable au réfrigérateur du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) [contenant le virus atténué à des concentrations variant de 6 650 à 28 400 UFP par dose] a été comparée à celle de la présentation congelée homologuée (9 189 UFP par dose) dans le cadre d'une étude multicentrique menée à double insu et avec répartition aléatoire auprès d'enfants de 12 à 23 mois ayant tous reçu conjointement M-M-R® II. L'analyse selon le protocole incluait tous les sujets dont les titres d'anticorps anti-VZV avant la vaccination étaient < 1,25 unité (gpELISA); les réponses humorales étaient comparables entre les trois groupes de traitement, le pourcentage de sujets présentant des titres d'anticorps anti-VZV  $\geq$  5 unités (gpELISA) 6 semaines après la vaccination variant de 93 % à 95 %.

Dans une étude clinique ouverte, 752 enfants âgés de 12 à 18 mois ont reçu VARIVAX® en concomitance avec le vaccin M-M-R® II, soit par voie intramusculaire (n = 374), soit par voie sous-cutanée (n = 378). Les titres d'anticorps contre le virus de la varicelle ont été déterminés par la méthode gpELISA à partir de sérums obtenus 6 semaines après la vaccination. Le taux de séro-réponse a été défini comme le pourcentage d'enfants initialement séronégatifs ayant obtenu des titres d'anticorps supérieurs au seuil de séro-réponse lors du dosage effectué 6 semaines après la vaccination. Le seuil de séropositivité a été établi à 5 unités (gpELISA) pour les anticorps contre le virus de la varicelle. Au départ, 95 % des enfants inscrits à l'étude étaient séronégatifs pour le virus de la varicelle. Selon l'analyse principale prédéterminée, les taux de séro-réponse au virus de la varicelle étaient non inférieurs dans le groupe vacciné par voie intramusculaire par rapport au groupe vacciné par voie sous-cutanée (les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % au regard des différences entre les groupes pour ce qui est des taux de séro-réponse [groupe vacciné par voie intramusculaire moins groupe vacciné par voie sous-cutanée] étaient  $\geq$  -10 %). Les proportions d'enfants ayant atteint des titres d'anticorps supérieurs aux seuils de séropositivité pour le virus de la varicelle étaient de 88,4 % (IC à 95 % : 84,5; 91,6) dans le groupe vacciné par voie intramusculaire et de 85,5 % (IC à 95 % : 81,3; 89,0) dans le groupe vacciné par voie sous-cutanée.

#### Schéma de vaccination à deux doses – Enfants

Dans une étude multicentrique, 2 216 enfants en bonne santé de 12 mois à 12 ans ont reçu une ou deux doses du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) par voie sous-cutanée à 3 mois d'intervalle; 892 et 796 enfants parmi ceux ayant reçu une dose et deux doses, respectivement, ont fait l'objet d'une évaluation de la réponse humorale 6 semaines après la vaccination. Les résultats indiquent que, 6 semaines après la vaccination, environ 84,9 % et 99,5 % des enfants qui avaient reçu une dose et deux doses du vaccin contre la varicelle, respectivement, présentaient des titres  $\geq$  5 unités (gpELISA).

Les résultats de cette étude, lors de laquelle une seconde dose du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) a été administrée au moins 3 mois après la dose initiale, montrent une stimulation significative des anticorps anti-VZV.

#### Schéma de vaccination à deux doses – Adolescents et adultes

Dans une étude multicentrique auprès d'adolescents âgés de 13 ans ou plus et d'adultes non immuns ayant reçu deux doses du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) par voie sous-cutanée 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 par voie sous-cutanée 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.

### **Persistance de la réponse immunitaire**

#### Schéma de vaccination à une dose – Enfants

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.

#### Schéma de vaccination à deux doses – Enfants

En général, chez les sujets qui ont reçu une dose du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) par voie sous-cutanée et qui ont fait l'objet d'un suivi pendant 9 ans, une augmentation des titres moyens géométriques (TMG) et du pourcentage de sujets présentant des titres d'anticorps contre le VZV  $\geq 5$  unités/mL (gpELISA) était observée. Les TMG et le pourcentage de sujets présentant des titres d'anticorps anti-VZV  $\geq 5$  unités/mL (gpELISA) étaient plus élevés chez les sujets ayant reçu deux doses du vaccin que chez ceux ayant reçu une dose au cours de la première année du suivi; ces taux étaient généralement comparables par la suite. Les taux cumulatifs de persistance des anticorps anti-VZV avec les deux schémas de vaccination sont demeurés très élevés après 9 ans.

#### Schéma de vaccination à deux doses – Adolescents et adultes

Dans les études cliniques regroupant des adolescents et des adultes en bonne santé qui ont présenté une séroconversion après avoir reçu deux doses de VARIVAX® III par voie sous-cutanée, 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.

Il se peut que la vaccination au moyen du vaccin réfrigéré VARIVAX® III ne confère pas une protection contre la varicelle chez tous les enfants, adolescents et adultes non immuns en bonne santé.

### **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. L'expérience acquise après la commercialisation du vaccin laisse supposer que la transmission du virus de la varicelle contenu dans le vaccin (Oka/Merck) avec comme conséquence une infection varicelleuse, y compris une maladie disséminée, survient rarement entre des personnes vaccinées (qui présentent ou non une éruption varicelliforme) et des sujets non immuns, dont des sujets en santé et des sujets présentant un risque élevé (voir [Transmission](#)).

### **Zona**

En tout, 9 543 enfants (de 12 mois à 12 ans) et 1 652 adolescents (de 13 ans et plus) et adultes en bonne santé ont été vaccinés, dans le cadre d'études cliniques, avec le vaccin contre la varicelle (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 sauvage. 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 [7 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) par voie sous-cutanée et 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) administré par voie sous-cutanée 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) par voie sous-cutanée 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) par voie sous-cutanée 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) par voie sous-cutanée 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 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 le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et *Haemophilus influenzae* de type b à des points d'injection différents, et 304 ont reçu M-M-R® II et le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et *Haemophilus influenzae* de type b 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 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 le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et *Haemophilus influenzae* de type b, 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.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Cancérogénicité** : La cancérogénicité potentielle de VARIVAX® III n'a pas été évaluée.

**Génotoxicité** : La génotoxicité potentielle de VARIVAX® III n'a pas été évaluée.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : L'effet de VARIVAX® III sur la fertilité n'a pas été évalué. On ne sait pas non plus si VARIVAX® III comporte un risque pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

## **VARIVAX® III**

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner votre enfant avec **VARIVAX® III**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **VARIVAX® III**.

### **Pour quoi utilise-t-on VARIVAX® III?**

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.

### **Comment VARIVAX® III agit-il?**

Votre médecin a recommandé que vous ou votre enfant receviez VARIVAX® III ou vous a administré VARIVAX® III, à vous ou à votre enfant, afin de vous aider à vous protéger 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 (par exemple, infection bactérienne de la peau, pneumonie, inflammation du cerveau, syndrome de Reye) et même causer la mort.

### **Quels sont les ingrédients de VARIVAX® III?**

Ingrédients médicinaux : Chaque dose de 0,5 mL contient comme ingrédient actif au minimum 1 350 UFP (unités formant plaque) du virus vivant atténué de la varicelle (souche Oka/Merck).

Ingrédients non médicinaux :

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

Diluant : eau pour injection.

### **VARIVAX® III est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

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.

### **Ne pas utiliser VARIVAX® III si :**

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)

**Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou que votre enfant ne receviez VARIVAX® III, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du vaccin. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé que vous ou votre enfant pourriez avoir, notamment si vous ou votre enfant :**

- avez des allergies (en particulier à la gélatine ou à la néomycine);
- avez un membre de votre famille dont le système immunitaire est affaibli.

Dans de rares circonstances, il est possible de contracter la varicelle, et d'en développer une forme grave, auprès d'une personne ayant été vaccinée au moyen de VARIVAX® III. Cela peut se produire chez les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre la varicelle ou qui n'ont jamais eu cette maladie ainsi que chez les personnes appartenant à l'un des groupes suivants :

- 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.

Dans la mesure du possible, les personnes ayant reçu VARIVAX® III doivent tenter d'éviter tout contact étroit avec des personnes appartenant à l'un des groupes précédents pendant une période allant jusqu'à six semaines suivant la vaccination. Informez votre médecin si vous prévoyez qu'une personne appartenant à l'un de ces groupes sera en contact étroit avec la personne qui sera vaccinée.

#### 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.

#### **Autres mises en garde :**

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous ou que votre enfant prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec VARIVAX® III :**

- 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.

**Comment prendre VARIVAX® III :**

- VARIVAX® III sera administré, à vous ou à votre enfant, par un professionnel de la santé dans un milieu de soins de santé.

**Dose habituelle :**

- VARIVAX® III est administré en injection intramusculaire ou sous-cutanée de la façon suivante :
  - VARIVAX® III est administré à raison d'une dose de 0,5 mL chez les enfants de 12 mois à 12 ans. La dose du vaccin est la même pour tous. Si votre enfant est âgé de 12 mois à 12 ans et que son médecin lui administre une 2<sup>e</sup> dose, la seconde dose doit être administrée au moins 3 mois après la première.
  - Les adolescents de 13 ans et plus et les adultes 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.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de VARIVAX® III, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VARIVAX® III?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez ressentir lors de la vaccination avec VARIVAX® III. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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 (herpès zoster)<sup>†</sup> 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)<sup>†</sup>, un accident vasculaire cérébral (AVC), une inflammation des membranes enveloppant le cerveau et la moelle épinière (méningite)<sup>†</sup>, 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.

<sup>†</sup> Des cas causés par le virus de la varicelle contracté de façon naturelle ou par le vaccin peuvent survenir chez des personnes en bonne santé ou des personnes dont le système immunitaire est affaibli.

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

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

#### Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

**Pour le grand public :** Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Merck Canada Inc. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

**Pour les professionnels de la santé :** Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

**Conservation :**

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.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur VARIVAX® III :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.merck.ca](http://www.merck.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 11 octobre 2024

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

© 2011, 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.