

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **ZOSTAVAX<sup>®</sup>**

(vaccin à virus vivant atténué contre le zona [Oka/Merck])

Poudre pour suspension injectable

Vaccin contenant le virus vivant atténué zona-varicelle

**Merck Canada Inc.**  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7  
www.merck.ca

Date de révision :  
Le 4 juillet 2014

**Code d'article international :**  
0 67055 04736 7 (1 flacon)

**Numéro de la demande : 176177**

**Date d'approbation :**  
**Le 25 juillet 2014**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE .....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	12
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	14
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>16</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	16
ÉTUDES CLINIQUES .....	17
TOXICOLOGIE .....	23
RÉFÉRENCES .....	24
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>26</b>

## ZOSTAVAX®

(vaccin à virus vivant atténué contre le zona [Oka/Merck])

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Injection sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour injection après reconstitution  Immunogène : virus zona-varicelle ≥ 19 400 UFP (unités formatrices de plaques)	Gélatine porcine hydrolysée et néomycine <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

#### DESCRIPTION

ZOSTAVAX® (vaccin à virus vivant atténué contre le zona [Oka/Merck]) est un vaccin contenant un virus vivant atténué (préparation lyophilisée de la souche Oka/Merck du virus zona-varicelle [VZV]\*).

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZOSTAVAX® est indiqué pour prévenir le zona.

ZOSTAVAX® est indiqué pour l'immunisation contre le zona chez les personnes âgées de 50 ans et plus.

---

\* Reproduit sur cultures de cellules diploïdes humaines (MRC-5)

## **CONTRE-INDICATIONS**

Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, y compris la gélatine.

Antécédents de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes à la néomycine (la dose du vaccin reconstitué contient de la néomycine à l'état de traces). Une allergie à la néomycine se manifeste généralement par une dermatite de contact. Cependant, des antécédents de dermatite de contact reliée à la néomycine ne constituent pas une contre-indication à l'administration de vaccins à virus vivant.

États d'immunodéficience primitive ou acquise attribuables aux facteurs suivants : leucémies aiguë et chronique; lymphome; autres états affectant la moelle osseuse ou le système lymphatique; immunodépression due à l'infection par le VIH et au SIDA; déficits immunitaires cellulaires.

Traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes); cependant, ZOSTAVAX<sup>®</sup> n'est pas contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des corticostéroïdes topiques ou en inhalation, de faibles doses de corticostéroïdes à action générale ou des corticostéroïdes comme traitement de suppléance, par exemple, pour une insuffisance surrénalienne.

Tuberculose évolutive non traitée.

Grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes enceintes).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Le professionnel de la santé doit interroger le patient au sujet de réactions survenues avec une dose antérieure de tout vaccin contenant le VZV (voir CONTRE-INDICATIONS).

Comme pour tout vaccin, 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 anaphylactique/anaphylactoïde.

On doit envisager de retarder la vaccination en présence de fièvre (> 38,5 °C [ $> 101,3$  °F]).

ZOSTAVAX<sup>®</sup> ne confère pas une protection contre le zona et ses séquelles chez toutes les personnes vaccinées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ÉTUDES CLINIQUES).

La durée de la protection au-delà de 4 ans après la vaccination avec ZOSTAVAX<sup>®</sup> n'est pas connue. La nécessité d'une revaccination n'a pas été déterminée.

ZOSTAVAX<sup>®</sup> n'a pas été étudié chez des personnes qui ont déjà eu un épisode de zona.

### Transmission

On n'a pas rapporté de transmission du virus contenu dans le vaccin au cours des études cliniques avec ZOSTAVAX<sup>®</sup>. Cependant, l'expérience acquise après la commercialisation de vaccins contre la varicelle laisse présumer que la transmission du virus contenu dans le vaccin peut survenir, quoique rarement, entre des personnes vaccinées qui présentent une éruption varicelliforme et des sujets contacts non immuns. La transmission du virus contenu dans le vaccin par des personnes ayant reçu un vaccin contre la varicelle ne présentant pas d'éruption varicelliforme a également été rapportée et constitue donc un risque théorique lors de la vaccination avec ZOSTAVAX<sup>®</sup>. Le risque de transmission du virus vivant atténué contenu dans le vaccin aux personnes non immunes doit être comparé au risque de présenter une infection naturelle par le VZV de type sauvage pouvant être transmis à une personne non immune.

### Populations particulières

**Personnes âgées :** L'âge moyen des sujets inscrits dans la plus vaste (n = 38 546) étude clinique avec ZOSTAVAX<sup>®</sup> était de 69 ans (plage d'âge : de 59 à 99 ans). Parmi les 19 270 sujets qui ont reçu ZOSTAVAX<sup>®</sup>, 10 378 étaient âgés de 60 à 69 ans, 7 629 de 70 à 79 ans et 1 263 de 80 ans et plus. Il a été démontré que ZOSTAVAX<sup>®</sup> est généralement sûr et efficace dans cette population.

**Femmes enceintes :** Aucune étude n'a été effectuée chez les femmes enceintes. On ne sait pas si ZOSTAVAX<sup>®</sup> comporte un risque pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte, ou encore s'il peut nuire à la fonction reproductrice. Cependant, on sait qu'une infection par le VZV contractée naturellement peut parfois être préjudiciable au fœtus. Par conséquent, ZOSTAVAX<sup>®</sup> 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).

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si le VZV est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme certains virus sont excrétés dans le lait maternel humain, il faut user de prudence lorsque ZOSTAVAX<sup>®</sup> est administré à une femme qui allaite.

**Enfants :** L'utilisation de ZOSTAVAX<sup>®</sup> n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge.

**Patients atteints d'une infection par le VIH ou du SIDA :** L'innocuité et l'efficacité de ZOSTAVAX<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les adultes présentant une infection connue par le VIH, avec ou sans signes d'immunodépression (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Sujets immunodéprimés :** On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de ZOSTAVAX<sup>®</sup> chez les sujets immunodéprimés (voir CONTRE-INDICATIONS).

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables

Dans les études cliniques portant sur l'innocuité générale du vaccin et regroupant plus de 32 000 adultes âgés de 50 ans et plus, ZOSTAVAX<sup>®</sup> a été généralement bien toléré.

### Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

#### **Étude ZEST (ZOSTAVAX<sup>®</sup> *Efficacy and Safety Trial*) menée chez des sujets âgés de 50 à 59 ans**

Dans l'étude ZEST, les sujets ont reçu une dose unique de ZOSTAVAX<sup>®</sup> (n = 11 184) ou d'un placebo (n = 11 212) et ont été suivis pendant toute la durée de l'étude, en vue d'évaluer l'innocuité générale du vaccin. Au cours de cette étude, un effet indésirable grave relié à la vaccination a été rapporté chez un sujet vacciné avec ZOSTAVAX<sup>®</sup> (réaction anaphylactique).

En plus du suivi systématique de l'innocuité pendant toute la durée de l'étude, tous les sujets ont reçu un carnet de vaccination afin d'y consigner les effets indésirables survenus du jour 1 au jour 42 après la vaccination.

Les effets indésirables généraux et ceux au point d'injection reliés au vaccin et rapportés à une fréquence  $\geq 1$  % figurent dans le tableau 1. La fréquence globale des effets indésirables au point d'injection reliés au vaccin était significativement plus élevée chez les sujets du groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> que chez ceux du groupe placebo (63,9 % pour ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 14,4 % pour le placebo).

**Tableau 1**

**Effets indésirables généraux et au point d'injection reliés au vaccin et rapportés chez  $\geq 1$  % des adultes ayant reçu ZOSTAVAX<sup>®</sup> ou le placebo (1 à 42 jours après la vaccination) dans le cadre de l'étude ZEST**

<b>Effets indésirables</b>	<b>ZOSTAVAX<sup>®</sup> (N = 11 094) %</b>	<b>Placebo (N = 11 116) %</b>
<i>Effets au point d'injection</i>		
Douleur <sup>†</sup>	53,9	9,0
Érythème <sup>†</sup>	48,1	4,3
Enflure <sup>†</sup>	40,4	2,8
Prurit	11,3	0,7
Chaleur	3,7	0,2
Hématome	1,6	1,6
Induration	1,1	0,0
<i>Effets généraux</i>		
Céphalées	9,4	8,2
Douleur aux extrémités	1,3	0,8

<sup>†</sup> Effet indésirable à déclaration sollicitée. La déclaration des effets indésirables au point d'injection n'a été sollicitée qu'entre les jours 1 à 5 après la vaccination.

Dans la période de déclaration des effets indésirables de 42 jours après la vaccination dans l'étude ZEST, des cas d'éruption zostérisiforme, ailleurs qu'au point d'injection, ont été rapportés chez 34 sujets (19 dans le groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 15 dans le groupe placebo). Des 24 échantillons considérés adéquats pour une analyse par la méthode PCR, on a décelé le VZV de type sauvage dans 10 de ces échantillons (3 dans le groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 7 dans le groupe placebo). Le VZV de la souche Oka/Merck n'a été décelé dans aucun de ces échantillons.

Durant cette même période de déclaration de 42 jours, des cas d'éruption varicelliforme ont été rapportés dans le cadre de l'étude ZEST chez 124 sujets (69 pour ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 55 pour le placebo). Des 23 échantillons considérés adéquats pour une analyse par la méthode PCR, on a décelé le VZV dans un des échantillons prélevés chez les sujets du groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup>; toutefois, la souche virale (sauvage ou Oka/Merck) n'a pu être établie.

### Étude SPS (*Shingles Prevention Study*) menée chez des sujets âgés de 60 ans et plus

Dans la plus vaste de ces études, l'étude SPS (*Shingles Prevention Study*), 38 546 sujets ont reçu une dose unique de ZOSTAVAX<sup>®</sup> (n = 19 270) ou d'un placebo (n = 19 276) et ont été suivis pendant toute la durée de l'étude, en vue d'évaluer l'innocuité du vaccin. Au cours de cette étude, des effets indésirables graves reliés à la vaccination ont été rapportés chez deux sujets vaccinés avec ZOSTAVAX<sup>®</sup> (exacerbation d'asthme et polymyalgia rheumatica) et chez trois sujets ayant reçu le placebo (syndrome de Goodpasture, réaction anaphylactique et polymyalgia rheumatica).

En plus du suivi systématique de l'innocuité pendant toute la durée de l'étude SPS, un sous-groupe de sujets (3 345 ayant reçu ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 3 271 le placebo) ont reçu un carnet de vaccination afin d'y consigner les effets indésirables survenus du jour 0 au jour 42 après la vaccination, dans le cadre de la sous-étude *Adverse Event Monitoring*.

**Tableau 2**  
**Nombre de sujets ayant présenté  $\geq 1$  effet indésirable grave**  
**(0 à 42 jours après la vaccination) dans l'étude SPS**

<b>Cohorte</b>	<b>ZOSTAVAX<sup>®</sup></b> n/N %	<b>Placebo</b> n/N %	<b>Risque relatif</b> <b>(IC à 95 %)</b>
<b>Tous les sujets de l'étude</b>			
Tout âge	255/18 671 1,4 %	254/18 717 1,4 %	1,01 (0,85 à 1,20)
60 à 69 ans	113/10 100 1,1 %	101/10 095 1,0 %	1,12 (0,86 à 1,46)
$\geq 70$ ans	142/8 571 1,7 %	153/8 622 1,8 %	0,93 (0,74 à 1,17)
<b>Cohorte de la sous-étude AE Monitoring</b>			
Tout âge	64/3 326 1,9 %	41/3 249 1,3 %	1,53 (1,04 à 2,25)
60 à 69 ans	22/1 726 1,3 %	18/1 709 1,1 %	1,21 (0,66 à 2,23)
$\geq 70$ ans	42/1 600 2,6 %	23/1 540 1,5 %	1,76 (1,07 à 2,89)

N = nombre de sujets dans la cohorte ayant fait l'objet d'un suivi de l'innocuité

n = nombre de sujets ayant rapporté un effet indésirable grave du jour 0 au jour 42 après la vaccination

Du jour 0 au jour 42 après la vaccination, la fréquence des décès dans le groupe ayant reçu ZOSTAVAX<sup>®</sup> a été semblable à celle du groupe ayant reçu le placebo : 14 décès sont survenus dans le groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 16, dans le groupe placebo. La cause de décès la plus souvent rapportée a été la maladie cardiovasculaire (10 chez les sujets du groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 8 chez ceux du groupe placebo). La fréquence globale des décès survenus durant l'étude, quel que soit le moment, a été semblable dans les deux groupes : 793 décès (4,1 %) sont survenus chez les sujets du groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 795 (4,1 %), chez ceux du groupe placebo.

Les effets indésirables généraux et ceux au point d'injection reliés au vaccin et rapportés à une fréquence  $\geq 1$  % figurent dans le tableau 3. La plupart de ces effets indésirables étaient considérés comme légers.

La fréquence globale des effets indésirables au point d'injection reliés au vaccin était significativement plus élevée chez les sujets du groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> que chez ceux du groupe placebo (48 % pour ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 17 % pour le placebo).

**Tableau 3**  
**Effets indésirables généraux et au point d'injection reliés au vaccin et rapportés chez  $\geq 1$  % des adultes ayant reçu ZOSTAVAX<sup>®</sup> ou le placebo (0 à 42 jours après la vaccination) dans le cadre de la sous-étude *Adverse Event Monitoring* de l'étude SPS**

<b>Effets indésirables</b>	<b>ZOSTAVAX<sup>®</sup></b> (N = 3 345) %	<b>Placebo</b> (N = 3 271) %
<i>Effets au point d'injection</i>		
Érythème <sup>†</sup>	35,6	6,9
Douleur/sensibilité <sup>†</sup>	34,3	8,6
Enflure <sup>†</sup>	26,1	4,5
Hématome	1,6	1,4
Prurit	7,1	1,0
Chaleur	1,7	0,3
<i>Effets généraux</i>		
Céphalées	1,4	0,9

<sup>†</sup> Effet indésirable à déclaration sollicitée. La déclaration des effets indésirables au point d'injection n'a été sollicitée qu'entre les jours 0 à 4 après la vaccination.

Les autres sujets de l'étude SPS ont participé au suivi systématique de l'innocuité, mais n'ont pas reçu de carnets pour la déclaration des effets indésirables. Les types d'effets indésirables observés chez ces sujets étaient généralement semblables à ceux rapportés par les participants de la sous-étude *Adverse Event Monitoring*.

Dans la période de déclaration des effets indésirables de 42 jours après la vaccination dans l'étude SPS, les cas d'éruption zostérisiforme, ailleurs qu'au point d'injection, rapportés chez l'ensemble des sujets étaient peu nombreux (17 dans le groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 36 dans le groupe placebo;  $p = 0,009$ ). On possédait des échantillons adéquats pour une analyse par la méthode PCR pour 41 des 53 cas d'éruption zostérisiforme. On a décelé le VZV de type sauvage dans 25 de ces échantillons (5 dans le groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> et 20 dans le groupe placebo). Le VZV de la souche Oka/Merck n'a été décelé dans aucun de ces échantillons.



Les cas d'éruption varicelliforme étaient peu nombreux également (n = 59). On possédait des échantillons adéquats pour une analyse par la méthode PCR pour 10 de ces cas d'éruption varicelliforme. Le VZV n'a été décelé dans aucun de ces échantillons. Les résultats des analyses effectuées chez les sujets ayant présenté une éruption varicelliforme ou zostérioriforme doivent être interprétés avec prudence en raison du petit nombre d'échantillons ayant pu être testés.

Le nombre de sujets ayant présenté une température élevée ( $\geq 38,3$  °C [ $\geq 101,0$  °F]) dans les 7 jours après la vaccination était semblable dans le groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup> et dans le groupe placebo (6 [0,2 %] et 8 [0,3 %], respectivement).

### **Autres études**

Dans d'autres études cliniques menées avant la fin de l'étude SPS, les cas d'éruptions zostérioriforme et varicelliforme, ailleurs qu'au point d'injection, rapportés dans les 42 jours après la vaccination étaient peu nombreux chez les sujets vaccinés contre le zona et ceux ayant reçu le placebo. Sur les 17 cas signalés d'éruption varicelliforme et d'éruption zostérioriforme ailleurs qu'au point d'injection, on possédait 10 échantillons adéquats pour une analyse par la méthode PCR, et 2 cas de varicelle (ayant débuté aux jours 8 et 17) confirmés comme étant dus à la souche Oka/Merck.

Pour tenir compte des préoccupations relatives à l'immunisation des personnes dont on ne connaît pas les antécédents de vaccination avec ZOSTAVAX<sup>®</sup>, on a évalué l'innocuité et le profil de tolérance d'une deuxième dose de ce vaccin. Dans une étude menée à double insu et contrôlée par placebo, dans laquelle 98 adultes âgés de 60 ans et plus ont reçu une deuxième dose de ZOSTAVAX<sup>®</sup> 42 jours après la dose initiale, le vaccin a été généralement bien toléré. La fréquence des effets indésirables reliés au vaccin rapportés après la deuxième dose de ZOSTAVAX<sup>®</sup> était généralement semblable à celle observée avec la première dose.

L'étude descriptive P017 est une étude d'estimation qui n'est pas étayée par un test d'hypothèse. Dans cette étude clinique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, ZOSTAVAX<sup>®</sup> a été administré à 206 sujets âgés d'au moins 60 ans et ayant reçu une corticothérapie chronique/d'entretien à action générale à raison d'une dose quotidienne équivalant à 5 à 20 mg de prednisone pendant au moins 2 semaines avant l'admission à l'étude, puis 6 semaines ou plus suivant la vaccination afin d'évaluer l'immunogénicité et le profil d'innocuité de ZOSTAVAX<sup>®</sup>. Lors de cette étude, le profil d'innocuité était généralement similaire à celui observé dans le cadre de la sous-étude *Adverse Event Monitoring* de l'étude SPS (voir CONTRE-INDICATIONS concernant les corticostéroïdes).

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

D'autres effets indésirables ont été rapportés après la commercialisation de ZOSTAVAX<sup>®</sup>. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans une population dont on ne connaît pas la taille, il est impossible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

**Troubles gastro-intestinaux :** nausées.

**Infections et infestations :** zona (souche vaccinale).

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** éruption cutanée.

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** arthralgie, myalgie.

**Troubles généraux et au site d'administration :** éruption cutanée au point d'injection, urticaire au point d'injection, pyrexie, lymphadénopathie au point d'injection.

**Troubles du système immunitaire :** réactions d'hypersensibilité, notamment réactions anaphylactiques.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

ZOSTAVAX<sup>®</sup> ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux dans une même seringue. Les autres médicaments injectables doivent être administrés séparément et à des points d'injection différents.

L'administration concomitante de ZOSTAVAX<sup>®</sup> et d'antiviraux qui agissent contre le VZV n'a pas été évaluée.

### **Utilisation avec d'autres vaccins**

Il est déconseillé d'administrer conjointement ZOSTAVAX<sup>®</sup> et PNEUMOVAX<sup>®</sup> 23 (vaccin polyvalent antipneumococcique, norme de MSD) puisque l'administration concomitante de ces deux vaccins a réduit le pouvoir immunogène de ZOSTAVAX<sup>®</sup> (voir ÉTUDES CLINIQUES).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et ajustement de la posologie**

RÉSERVÉ À LA VOIE SOUS-CUTANÉE.

Ne pas injecter le vaccin par voie intravasculaire.

On doit administrer une dose unique correspondant au contenu complet du flacon (environ 0,65 mL).

ZOSTAVAX<sup>®</sup> ne convient pas pour le traitement du zona ou de la névralgie postzostérienne (NPZ). On doit envisager d'administrer un traitement actif standard contre le zona à toute personne qui présente un zona malgré la vaccination.

Actuellement, la durée de la protection conférée par ZOSTAVAX<sup>®</sup> n'est pas connue. L'étude SPS (*Shingles Prevention Study*) a démontré la présence d'une protection pendant les 4 années de suivi. La nécessité d'une revaccination n'a pas encore été déterminée.

Reconstituer le vaccin dès son retrait du congélateur.

Pour la reconstitution du vaccin, n'utiliser que le diluant fourni, puisque ce diluant ne contient pas d'agent de conservation ni d'autres substances antivirales qui pourraient inactiver le virus contenu dans le vaccin.

Pour reconstituer le vaccin, retirer d'abord tout le contenu du flacon de diluant dans une seringue. Afin d'éviter la formation de mousse, injecter lentement tout le diluant de la seringue dans le flacon de vaccin lyophilisé et agiter doucement afin de bien mélanger la solution. Retirer tout le contenu du flacon dans la seringue, et utiliser une nouvelle aiguille pour injecter le volume complet de vaccin reconstitué par voie sous-cutanée, de préférence dans la partie supérieure du bras (région deltoïde).

**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 30 MINUTES APRÈS SA RECONSTITUTION.**

Ne pas congeler le vaccin reconstitué.

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 ZOSTAVAX<sup>®</sup>, 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.

Jeter les aiguilles dans des contenants appropriés.

Avant l'administration, il faut examiner visuellement les produits administrés par voie parentérale, si la solution et le contenant le permettent, afin de déceler la présence de particules étrangères et toute décoloration. La solution reconstituée de ZOSTAVAX<sup>®</sup> est légèrement opaque ou translucide, de couleur blanc cassé ou jaune pâle.

## **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**

### **Zona**

Le zona est dû à la réactivation du VZV, qui avait causé une varicelle lors de la primo-infection.

Le zona est généralement caractérisé par une éruption cutanée vésiculeuse, unilatérale, douloureuse et à distribution dermatomique. Bien que l'éruption vésiculeuse soit le caractère le plus distinctif du zona, le symptôme le plus souvent invalidant est la douleur, qui peut survenir au cours du prodrome, de la phase éruptive aiguë et de la phase postzostérienne. Une douleur locale peut affecter jusqu'à 90 % des patients immunocompétents pendant la phase éruptive aiguë du zona.

Toute personne qui a été infectée par le VZV, y compris les sujets qui n'ont pas d'antécédents cliniques de varicelle, présente un risque de zona, qui serait attribuable à l'affaiblissement de l'immunité à l'égard du VZV. Presque tous les adultes présentent un risque de zona.

L'incidence et la gravité du zona, ainsi que la fréquence et la gravité de ses complications, augmentent nettement avec l'âge, les deux tiers des cas survenant chez les personnes de plus de 50 ans. Selon des études récentes, le risque à vie de présenter un zona pourrait atteindre 30 % dans la population générale.

Le taux d'hospitalisation reliée au zona varie selon les pays et serait de 5 à 10 par 100 000 habitants; la durée moyenne d'hospitalisation est de 10 à 13 jours. La proportion de patients hospitalisés en raison du zona augmente avec l'âge et peut dépasser 10 % chez les personnes de 65 ans et plus. Parmi les patients hospitalisés en raison du zona, 70 % à 80 % sont des sujets immunocompétents.

Le zona peut être associé à diverses complications graves : névralgie postzostérienne, formation de cicatrices, surinfection bactérienne, paralysie des neurones moteurs, pneumonie, encéphalite, syndrome de Ramsay Hunt, troubles visuels, perte de l'audition et décès.

### **Névralgie postzostérienne**

La névralgie postzostérienne (NPZ) est la complication grave la plus fréquente et la cause de morbidité la plus souvent reliée au zona chez les patients immunocompétents. Dans l'étude SPS, où l'on a utilisé une définition très précise de la NPZ, cette complication du zona est survenue chez 12,5 % des sujets du groupe placebo.

La NPZ a été décrite comme une douleur sensible, à type de brûlure, pulsatile, en coup de poignard, fulgurante ou vive, qui peut persister pendant des mois et même des années et qui peut aussi causer une détresse émotionnelle. L'allodynie (douleur reliée à un stimulus anodin) est présente chez au moins 90 % des patients souffrant de NPZ et est généralement décrite comme le type de douleur le plus pénible et le plus invalidant. Plusieurs définitions de la NPZ sont largement utilisées dans le milieu médical, notamment une douleur persistant plus de 90 jours après l'apparition de l'exanthème.

## Évaluation de l'efficacité clinique de ZOSTAVAX<sup>®</sup>

### Étude ZEST (ZOSTAVAX<sup>®</sup> Efficacy and Safety Trial) menée chez des sujets âgés de 50 à 59 ans

Dans l'étude ZEST, une étude clinique contrôlée par placebo menée à double insu, 22 439 sujets âgés de 50 à 59 ans ont été répartis au hasard pour recevoir une dose unique de ZOSTAVAX<sup>®</sup> (n = 11 211) ou d'un placebo (n = 11 228) et suivis en vue de déceler la survenue d'un zona pendant une période médiane de 1,3 an (de 0 à 2 ans). Tous les cas suspects de zona ont été soumis à un comité d'évaluation clinique. La détermination finale des cas de zona était fondée sur les résultats de la méthode PCR [86 %] ou, en l'absence de détection du virus, sur la décision du comité d'évaluation clinique [14 %].

ZOSTAVAX<sup>®</sup> a réduit de façon significative le risque de présenter un zona comparativement au placebo (30 cas [2,0/1 000 personnes-années] contre 99 cas [6,6/1 000 personnes-années], respectivement;  $p < 0,001$ ). L'efficacité de ZOSTAVAX<sup>®</sup> contre le zona a été de 69,8 % (IC à 95 % : 54,1 % à 80,6 %).

### Étude SPS (Shingles Prevention Study) menée chez des sujets âgés de 60 ans et plus

Dans l'étude SPS (*Shingles Prevention Study*), une étude clinique contrôlée par placebo menée à double insu avec une présentation de ZOSTAVAX<sup>®</sup> conservée au congélateur, 38 546 sujets âgés de 60 ans et plus ont été répartis au hasard pour recevoir une dose unique de ZOSTAVAX<sup>®</sup> (n = 19 270) ou d'un placebo (n = 19 276) et suivis en vue de déceler la survenue d'un zona pendant une période médiane de 3,1 ans (de 31 jours à 4,9 ans). Les sujets immunodéprimés, ceux qui avaient des antécédents de zona ou qui présentaient des états susceptibles d'influer sur les paramètres d'évaluation de l'étude, y compris ceux qui présentaient des troubles cognitifs ou une perte grave de l'audition, qui étaient non ambulatoires ou dont la survie était considérée comme étant inférieure à 5 ans n'étaient pas admissibles à l'étude. Les patients répartis au hasard ont été stratifiés en fonction de leur âge : 60 à 69 ans et  $\geq 70$  ans. Tous les cas suspects de zona ont été soumis à un comité d'évaluation clinique. La détermination finale des cas de zona était fondée sur les résultats de la méthode PCR, ceux d'une culture virale effectuée dans un laboratoire local ou la décision du comité d'évaluation clinique, dans cet ordre. Dans les deux groupes (ZOSTAVAX<sup>®</sup> et placebo), les sujets qui ont présenté un zona ont reçu du famciclovir, et des analgésiques, au besoin. La gravité de la douleur était évaluée selon l'indice accordé à la « douleur la plus intense » sur une échelle de 0 à 10, au moyen du questionnaire validé ZBPI (*Zoster Brief Pain Inventory*). Un indice de 3 et plus était considéré comme significatif du point de vue clinique parce qu'il correspondait à un impact important sur les activités quotidiennes.

ZOSTAVAX<sup>®</sup> a réduit de façon significative le risque de présenter un zona comparativement au placebo. L'efficacité de ZOSTAVAX<sup>®</sup> contre le zona a été de 51 % (IC à 95 % : 44 % à 58 %,  $p < 0,001$ ).

Voir ÉTUDES CLINIQUES.

## STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Afin d'éviter toute perte de puissance du vaccin, le produit doit être conservé à une température de -15 °C ou à une température plus froide, au cours de la livraison.

**ON DOIT CONSERVER ZOSTAVAX® AU CONGÉLATEUR** à une température moyenne de -15 °C ou à une température plus froide jusqu'à la reconstitution du vaccin pour l'**injection** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Tout congélateur, y compris les appareils sans givre, muni d'une porte séparée étanche et maintenant de façon fiable une température moyenne de -15 °C ou une température plus froide, est acceptable pour l'entreposage de ZOSTAVAX®. Le diluant doit être conservé séparément à la température ambiante (20 °C à 25 °C) ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Ne pas entreposer le diluant au congélateur.

Protéger le produit de la lumière avant la reconstitution.

**JETER TOUT VACCIN NON UTILISÉ 30 MINUTES APRÈS SA RECONSTITUTION.**

**NE PAS CONGELER LE VACCIN RECONSTITUÉ.**

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Formes posologiques

ZOSTAVAX® (vaccin à virus vivant atténué contre le zona [Oka/Merck]) est une préparation stérile lyophilisée présentée sous forme de poudre cristalline compacte de couleur blanche ou blanc cassé 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 solution stérile, claire et incolore, fournie séparément dans un flacon à dose unique.

La solution reconstituée de ZOSTAVAX® est légèrement opaque ou translucide, de couleur blanc cassé ou jaune pâle.

### Composition

Après la reconstitution du vaccin selon les directives, la dose de 0,65 mL contient :

### Ingrédients actifs

Virus zona-varicelle, souche Oka/Merck (virus vivant atténué)  $\geq 19\,400$  UFP\*

\* Une fois le vaccin reconstitué et conservé à la température ambiante pendant une période maximale de 30 minutes.

## **Autres ingrédients**

### *Excipients*

Sucrose	31,16 mg
Gélatine porcine hydrolysée	15,58 mg
Chlorure de sodium	3,99 mg
L-glutamate monosodique monohydraté	0,62 mg
Phosphate de sodium dibasique	0,57 mg
Phosphate de potassium monobasique	0,10 mg
Chlorure de potassium	0,10 mg

Le produit ne contient aucun agent de conservation.

Le diluant est de l'eau stérile pour injection.

### *Résidus résultant du processus de fabrication*

Le produit renferme également des composants résiduels des cellules MRC-5 ainsi que de la néomycine et du sérum de veau à l'état de traces.

## **Conditionnement**

ZOSTAVAX<sup>®</sup> est présenté dans un flacon de verre de type I de 3 mL contenant une dose unique. Chaque flacon contient une dose du vaccin lyophilisé (environ 0,65 mL après reconstitution selon les directives).

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 ZOSTAVAX<sup>®</sup> et de diluant ne contient pas de latex.

ZOSTAVAX<sup>®</sup> est offert en boîtes de 1 flacon à dose unique. Le diluant est également offert en boîtes de 1 flacon à dose unique.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Nom propre : Vaccin à virus vivant atténué contre le zona [Oka/Merck]

#### **Caractéristiques du produit**

ZOSTAVAX<sup>®</sup> (vaccin à virus vivant atténué contre le zona [Oka/Merck]) est une préparation lyophilisée contenant le virus zona-varicelle (VZV) vivant atténué de la souche Oka/Merck. Avant la reconstitution, la poudre cristalline compacte est blanche ou blanc cassé. Le diluant (eau stérile pour injection) est clair et incolore. ZOSTAVAX<sup>®</sup>, reconstitué selon les directives, est une solution stérile pour une administration par voie sous-cutanée. La dose de 0,65 mL contient au minimum 19 400 UFP (unités formatrices de plaques) du VZV de la souche Oka/Merck, une fois le vaccin reconstitué et conservé à la température ambiante pendant une période maximale de 30 minutes. Le produit ne contient aucun agent de conservation.



## ÉTUDES CLINIQUES

### Aspect démographique et protocole de l'étude

Tableau 4  
Sommaire des données démographiques des études cliniques

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et moment de l'administration	Sujets (n)	Âge (années)
004	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Préparation de ZOSTAVAX <sup>®</sup> conservée au congélateur ou placebo Posologie : 1 dose de 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée Moment de l'administration : présentation de ZOSTAVAX <sup>®</sup> conservée au congélateur ou placebo au jour 0	38 546	59 à 99
002	Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Préparation de ZOSTAVAX <sup>®</sup> conservée au congélateur ou placebo Posologie : 1 dose de 0,65 mL Voie d'administration : sous-cutanée Moment de l'administration : présentation de ZOSTAVAX <sup>®</sup> conservée au congélateur ou placebo au jour 1	22 439	50 à 59
007	Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Préparation de ZOSTAVAX <sup>®</sup> conservée au congélateur ou placebo Posologie : 2 doses de 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée Moment de l'administration : présentation de ZOSTAVAX <sup>®</sup> conservée au congélateur ou placebo aux jours 0 et 42	209	58 à 90
009	Étude avec répartition aléatoire, contrôlée, à double insu	Présentation de ZOSTAVAX <sup>®</sup> conservée au congélateur (forte dose ou faible dose) Posologie : 0,65 mL Voie d'administration : sous-cutanée Moment de l'administration : présentation de ZOSTAVAX <sup>®</sup> conservée au congélateur (forte dose ou faible dose) au jour 0	698	50 à 90

### Évaluation de l'efficacité clinique de ZOSTAVAX<sup>®</sup>

#### Étude ZEST (ZOSTAVAX<sup>®</sup> *Efficacy and Safety Trial*) menée chez des sujets âgés de 50 à 59 ans

Dans l'étude ZEST, une étude clinique contrôlée par placebo menée à double insu, 22 439 sujets âgés de 50 à 59 ans ont été répartis au hasard pour recevoir une dose unique de ZOSTAVAX<sup>®</sup> (n = 11 211) ou d'un placebo (n = 11 228) et suivis en vue de déceler la survenue d'un zona pendant une période médiane de 1,3 an (de 0 à 2 ans). Tous les cas suspects de zona ont été soumis à un comité d'évaluation clinique. La détermination finale des cas de zona était fondée sur les résultats de la méthode PCR [86 %] ou, en l'absence de détection du virus, sur la décision du comité d'évaluation clinique [14 %].

ZOSTAVAX<sup>®</sup> a réduit de façon significative le risque de présenter un zona comparativement au placebo (30 cas [2,0/1 000 personnes-années] contre 99 cas [6,6/1 000 personnes-années], respectivement;  $p < 0,001$ ). L'efficacité de ZOSTAVAX<sup>®</sup> contre le zona a été de 69,8 % (IC à 95 % : 54,1 % à 80,6 %).

### Étude SPS (*Shingles Prevention Study*) menée chez des sujets âgés de 60 ans et plus

Dans l'étude SPS (*Shingles Prevention Study*), une étude clinique contrôlée par placebo menée à double insu, 38 546 sujets âgés de 60 ans et plus ont été répartis au hasard pour recevoir une dose unique de la présentation congelée de ZOSTAVAX<sup>®</sup> (n = 19 270) ou d'un placebo (n = 19 276) et suivis en vue de déceler la survenue d'un zona pendant une période médiane de 3,1 ans (de 31 jours à 4,9 ans). Les sujets immunodéprimés, ceux qui avaient des antécédents de zona ou qui présentaient des états susceptibles d'influer sur les paramètres d'évaluation de l'étude, y compris ceux qui présentaient des troubles cognitifs ou une perte grave de l'audition, qui étaient non ambulatoires ou dont la survie était considérée comme étant inférieure à 5 ans n'étaient pas admissibles à l'étude. Les sujets répartis au hasard ont été stratifiés en fonction de leur âge : 60 à 69 ans et  $\geq 70$  ans. Tous les cas suspects de zona ont été soumis à un comité d'évaluation clinique. La détermination finale des cas de zona était fondée sur les résultats de la méthode PCR, ceux d'une culture virale effectuée dans un laboratoire local ou la décision du comité d'évaluation clinique, dans cet ordre. Dans les deux groupes (ZOSTAVAX<sup>®</sup> et placebo), les sujets qui ont présenté un zona ont reçu du famciclovir, et des analgésiques, au besoin. L'intensité de la douleur était évaluée selon l'indice accordé à la « douleur la plus intense » sur une échelle de 0 à 10, au moyen du questionnaire validé ZBPI (*Zoster Brief Pain Inventory*). Un indice de 3 et plus était considéré comme significatif du point de vue clinique parce qu'il correspondait à un impact important sur les activités quotidiennes.

ZOSTAVAX<sup>®</sup> a entraîné une réduction significative de l'incidence du zona comparativement au placebo (315 cas [5,4/1 000 personnes-années] vs 642 cas [11,1/1 000 personnes-années], respectivement;  $p < 0,001$ ). L'efficacité de ZOSTAVAX<sup>®</sup> contre le zona était de 51 % (IC à 95 % : 44 % à 58 %).

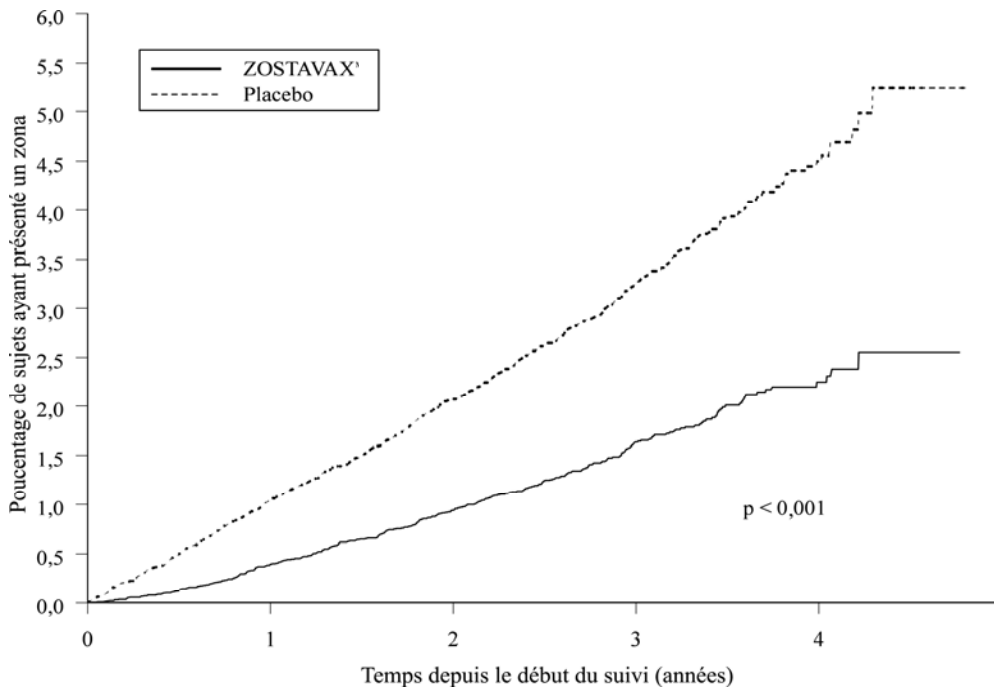
**Tableau 5**  
**Efficacité de ZOSTAVAX<sup>®</sup> sur l'incidence du zona comparativement au placebo dans l'étude SPS\***

Groupe d'âge (années)	ZOSTAVAX <sup>®</sup>			Placebo			Efficacité du vaccin (IC à 95 %)
	N <sup>bre</sup> de sujets	N <sup>bre</sup> de cas de zona	Taux d'incidence du zona par 1 000 personnes-années	N <sup>bre</sup> de sujets	N <sup>bre</sup> de cas de zona	Taux d'incidence du zona par 1 000 personnes-années	
Tous	19 254	315	5,4	19 247	642	11,1	51 % (44 % à 58 %)
60-69	10 370	122	3,9	10 356	334	10,8	64 % (56 % à 71 %)
$\geq 70$	8 884	193	7,2	8 891	308	11,5	38 % (25 % à 48 %)

\* Analyse de la population selon l'intention de traiter modifiée (ITM), incluant tous les sujets répartis au hasard dans cette étude, qui ont été suivis pendant une période d'au moins 30 jours après la vaccination et qui n'ont pas présenté d'épisode évaluable de zona dans les 30 premiers jours après la vaccination.

ZOSTAVAX<sup>®</sup> a entraîné une réduction de 64 % (IC à 95 % : 56 % à 71 %) de l'incidence du zona chez les personnes de 60 à 69 ans et de 38 % (IC à 95 % : de 25 % à 48 %) chez les personnes de 70 ans et plus. On a aussi observé une réduction significative de l'incidence cumulative du zona avec le temps chez les personnes vaccinées ( $p < 0,001$ ; figure 1). La durée de la protection contre le zona au-delà de 4 ans n'est pas connue.

**Figure 1**  
**Courbe de Kaplan-Meier relative à l'incidence cumulative du zona en fonction du temps\* dans l'étude SPS**



\* Un nombre limité de sujets ont été suivis au-delà de 4 ans.

ZOSTAVAX<sup>®</sup> a entraîné une réduction significative de l'incidence de la NPZ comparativement au placebo chez les sujets ayant été atteints de zona malgré la vaccination (27 cas [8,6 % des cas de zona] vs 80 cas [12,5 % des cas de zona]). Dans cette étude, la définition de la NPZ était une douleur reliée au zona, significative du point de vue clinique, persistant ou apparaissant au moins 90 jours après le début de l'exanthème (voir tableau 6).

**Tableau 6**  
**Néuralgie postzostérienne (NPZ) dans l'étude SPS\***

Groupe d'âge (années)	ZOSTAVAX <sup>®</sup>				Placebo				Efficacité du vaccin contre la NPZ chez les sujets ayant présenté un zona dans les 30 premiers jours après la vaccination (IC à 95 %)
	N <sup>bre</sup> de sujets	N <sup>bre</sup> de cas de NPZ	N <sup>bre</sup> de cas de zona	Cas de zona accompagné de NPZ (%)	N <sup>bre</sup> de sujets	N <sup>bre</sup> de cas de NPZ	N <sup>bre</sup> de cas de zona	Cas de zona accompagné de NPZ (%)	
60-69	10 370	8	122	6,6	10 356	23	334	6,9	5 % (-107 % à 56 %)
≥ 70	8 884	19	193	9,8	8 891	57	308	18,5	47 % (13 % à 67 %)
Tous	19 254	27	315	8,6	19 247	80	642	12,5	39 % (7 % à 59 %)

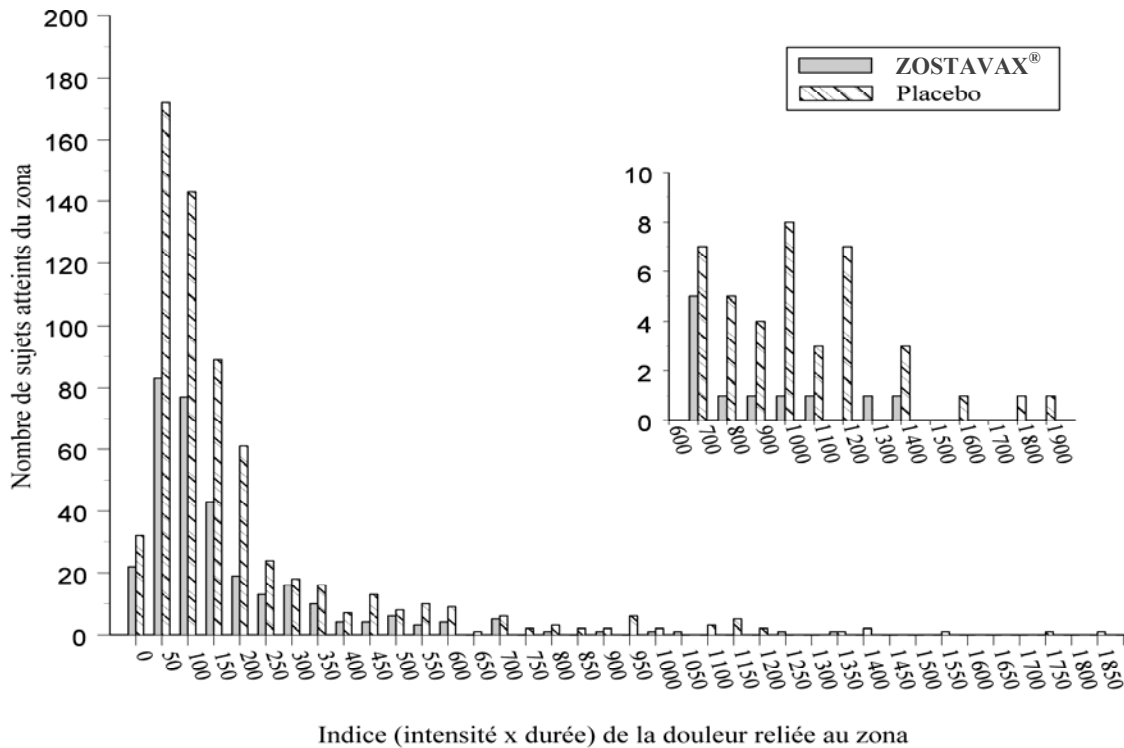
\* Analyse de la population selon l'intention de traiter modifiée (ITM), incluant tous les sujets répartis au hasard dans cette étude, qui ont été suivis pendant une période d'au moins 30 jours après la vaccination et qui n'ont pas présenté d'épisode évaluable de zona dans les 30 premiers jours après la vaccination.

La durée de la protection contre la NPZ au-delà de 4 ans n'est pas connue. Dans une prolongation limitée de l'étude SPS, l'efficacité estimée du vaccin contre la NPZ ne s'est pas révélée significative sur le plan statistique. Une étude de suivi à plus long terme, la *Long Term Persistence Study*, a été entreprise.

ZOSTAVAX<sup>®</sup> a entraîné une réduction de 73 % (IC à 95 % : 46 % à 87 %) de l'incidence de la douleur intense et persistante reliée au zona (indice intensité × durée > 600) comparativement au placebo. Onze sujets vaccinés avec ZOSTAVAX<sup>®</sup> ont présenté des indices (intensité × durée) > 600 par rapport à 40 sujets dans le groupe placebo (voir figure 2).

Parmi les personnes vaccinées qui ont présenté un zona, ZOSTAVAX<sup>®</sup> a entraîné une réduction significative de la douleur reliée au zona comparativement au placebo. Pendant la période de suivi de six mois, on a observé une réduction de 22 % de l'indice « intensité × durée » (indices moyens de 141 pour ZOSTAVAX<sup>®</sup> et de 181 pour le placebo; p = 0,008). La durée de la protection contre la douleur reliée au zona au-delà de 4 ans n'est pas connue.

**Figure 2**  
**Indice (intensité × durée) de la douleur reliée au zona en fonction du temps dans l'étude SPS\***



\* Le graphique en médaillon présente le nombre de sujets ayant des indices (intensité × durée) > 600. Par exemple, si la douleur maximale de la journée a reçu la cote la plus élevée, soit 10, pendant plus de 60 jours, l'indice « intensité × durée » est > 600.

Parmi les personnes vaccinées qui ont présenté une NPZ, ZOSTAVAX® a entraîné une réduction significative de l'indice cotant la NPZ comparativement au placebo. Pendant la période allant du jour 90 après le début de l'exanthème jusqu'à la fin de la période de suivi, on a observé une réduction de 57 % de l'indice « intensité × durée » (indices moyens de 347 pour ZOSTAVAX® et de 805 pour le placebo; p = 0,016).

Les sujets vaccinés avec ZOSTAVAX® ont rapporté moins de complications que ceux ayant reçu le placebo. Le nombre de sujets ayant présenté des complications spécifiques du zona, rapportées dans l'étude SPS à une fréquence ≥ 1 %, est présenté au tableau 7.

**Tableau 7**  
**Nombre de sujets parmi les cas de zona ayant présenté des complications\***  
**spécifiques du zona dans l'étude SPS**

Complication	ZOSTAVAX® (N = 19 270)		Placebo (N = 19 276)	
	(n = 321)	% parmi les cas de zona	(n = 659)	% parmi les cas de zona
Allodynie	135	42,1	310	47,0
Surinfection bactérienne	3	0,9	7	1,1
Dissémination	5	1,6	11	1,7
Troubles de la vision	2	0,6	9	1,4
Zona ophthalmique	35	10,9	69	10,5
Paralysie des nerfs périphériques (moteurs)	5	1,6	12	1,8
Ptosis	2	0,6	9	1,4
Formation de cicatrices	24	7,5	57	8,6
Perte sensorielle	7	2,2	12	1,8

N = nombre de sujets répartis au hasard

n = nombre de cas de zona, y compris ceux survenus dans les 30 jours après la vaccination, pour lesquels on disposait de ces données

\* Complications rapportées à une fréquence  $\geq 1$  % parmi les sujets ayant présenté un zona dans au moins un des deux groupes.

Les complications viscérales, telles une pneumonite, une hépatite et une méningo-encéphalite, ont été rapportées par moins de 1 % des sujets ayant présenté un zona (3 cas de pneumonite et 1 cas d'hépatite dans le groupe du placebo; 1 cas de méningo-encéphalite dans le groupe du vaccin).

#### Immunogénicité de ZOSTAVAX®

Dans le cadre de l'étude ZEST, les réponses immunitaires à la vaccination ont été évaluées à partir d'un sous-groupe aléatoire de 10 % des sujets (n = 1 136 pour ZOSTAVAX® et n = 1 133 pour le placebo) admis à l'étude ZEST. À six semaines après la vaccination, ZOSTAVAX® a entraîné des réponses immunitaires spécifiques au VZV plus importantes comparativement au placebo. On a démontré une augmentation des titres d'anticorps anti-VZV, mesurés par la méthode gpELISA (dosage immunoenzymatique utilisant des glycoprotéines) (différence de l'ordre de 2,3 (IC à 95 % [2,2 à 2,4]), titre moyen géométrique [TMG] de 664 vs 289 unités gpELISA/mL, p < 0,001).

Dans l'étude SPS (*Shingles Prevention Study*), les réponses immunitaires à la vaccination ont été évaluées chez un sous-groupe de sujets admis à l'étude (n = 1 395). À six semaines après la vaccination, ZOSTAVAX® a été relié à des réponses immunitaires spécifiques au VZV plus importantes comparativement au placebo. On a démontré une augmentation des titres d'anticorps anti-VZV, mesurés par la méthode gpELISA (différence de l'ordre de 1,7; titre moyen géométrique [TMG] de 479 vs 288 unités gpELISA/mL, p < 0,001), et une hausse de l'activité des lymphocytes T à l'égard du VZV, mesurée par la méthode IFN- $\gamma$  ELISPOT (méthode immunoenzymatique [Immunospot] utilisant l'interféron gamma) (différence de l'ordre de 2,2, nombre moyen géométrique [NMG] de 70 vs 32 cellules formant des spots par million de cellules).

mononucléées du sang périphérique [CFS/10<sup>6</sup> CMSP],  $p < 0,001$ ). Le titre d'anticorps correspondant spécifiquement à une protection contre le zona n'a pas été établi.

#### Immunogénicité après l'administration concomitante

Au cours d'une étude clinique contrôlée menée à double insu, 473 patients âgés de 60 ans et plus ont été répartis au hasard afin de recevoir simultanément ZOSTAVAX<sup>®</sup> et PNEUMOVAX<sup>®</sup> 23 (n = 237) ou PNEUMOVAX<sup>®</sup> 23 seul, suivi quatre semaines plus tard de ZOSTAVAX<sup>®</sup> seul (n = 236). Quatre semaines après la vaccination, les titres d'anticorps anti-VZV étaient significativement inférieurs dans le groupe ayant reçu les deux vaccins en même temps que dans celui les ayant reçus séparément (TGM de 338 vs 484 unités gpELISA/mL, respectivement; rapport TGM = 0,70 [IC à 95 % : 0,61 à 0,80]). Quatre semaines après la vaccination, les titres d'anticorps anti-VZV étaient 1,9 fois plus élevés (IC à 95 % : [1,7 à 2,1]; conforme aux critères d'acceptation prédéfinis) dans le groupe recevant les deux produits de façon concomitante, comparativement à 3,1 fois plus élevés (IC à 95 % : [2,8 à 3,5]) dans le groupe recevant chacun des vaccins seuls. Les TGM contre les antigènes contenus dans PNEUMOVAX<sup>®</sup> 23 étaient similaires dans les deux groupes. L'utilisation concomitante de ZOSTAVAX<sup>®</sup> et de PNEUMOVAX<sup>®</sup> 23 présentait un profil d'innocuité généralement semblable à celui des deux vaccins administrés seuls.

#### Immunogénicité chez les sujets recevant une corticothérapie chronique/d'entretien à action générale

L'étude descriptive P017 est une étude d'estimation qui n'est pas étayée par un test d'hypothèse. Dans cette étude clinique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, ZOSTAVAX<sup>®</sup> a été administré à 206 sujets âgés d'au moins 60 ans et ayant reçu une corticothérapie chronique/d'entretien à action générale à raison d'une dose quotidienne équivalant à 5 à 20 mg de prednisone pendant au moins 2 semaines avant l'admission à l'étude, puis 6 semaines ou plus suivant la vaccination afin d'évaluer l'immunogénicité et le profil d'innocuité de ZOSTAVAX<sup>®</sup>. Six semaines après la vaccination, ZOSTAVAX<sup>®</sup> a été relié à des titres géométriques moyens (TGM) d'anticorps spécifiques au VZV plus importants, comparativement au placebo (TGM de 531,1 vs 224,3 unités gpELISA/mL, respectivement). La hausse des moyennes géométriques des anticorps anti-VZV, tel que mesuré selon la méthode gpELISA, avant la vaccination jusqu'à après la vaccination, était de 2,3 (IC à 95 % : [2,0 à 2,7]) dans le groupe ZOSTAVAX<sup>®</sup>, comparativement à 1,1 (IC à 95 % : [1,0 à 1,2]) dans le groupe placebo (voir CONTRE-INDICATIONS concernant les corticostéroïdes).

## **TOXICOLOGIE**

On n'a pas évalué le potentiel carcinogène ou mutagène de ZOSTAVAX<sup>®</sup> ni ses effets potentiels sur la fertilité.

## RÉFÉRENCES

1. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis (section of general practice). *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
2. Ragozzino MW, Melton LJ, III, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61(5):310-6.
3. Donahue JG et al. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-9.
4. Dworkin RH, Schmader KE. The epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Watson CP, Gershon AA, eds. *Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia*, 2nd Revised and Enlarged Edition. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science B.V.; 2001;11:39-64.
5. Burgoon CF, Jr., Burgoon JS, Baldrige GD. The natural history of herpes zoster. *JAMA* 1957;164(3):265-9.
6. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 1975;25:571-5.
7. di Luzio Paparatti U, Arpinelli F, Visoná G. Herpes zoster and its complications in Italy: An observational survey. *J Infect* 1999;38:116-9.
8. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol* 2003;70:S9-S14.
9. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001;127:305-14.
10. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001;32:1481-6.
11. Merck Epidemiology Department Report: Herpes zoster hospitalizations in the United States: analysis of hospitalization databases, 30-Mar-2005.
12. Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, White CJ. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology* 1995;45(Suppl 8):S52-S53.
13. Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003;36:877-82.
14. Bowsher D. The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: a retrospective survey in an elderly population. *Eur J Pain* 1999;3:335-42.
15. de Moragas JM, Kierland RR. The outcome of patients with herpes zoster. *AMA Arch Dermatol* 1957;75:193-6.



16. Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management*. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2000:246-75.
17. Dworkin RH, Carrington D, Cunningham A, Kost RG, Levin MJ, McKendrick MW, et al. Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials. *Antiviral Res* 1997;33:73-85.
18. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan ISF, Choo P, Levin MJ, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: Adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004;5(6):344-56.
19. Reitschel RL, Bernier R. Neomycin sensitivity and the MMR vaccine. *JAMA* 1981;245(6):571.
20. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002;51(RR02):1-36.
21. Long CE, Kouides RW, Peer S, LaForce FM, Whitney C, Bennett NM. Accuracy of self-report of pneumococcal vaccine status in older adults. 1999 Nov 1. Chicago, IL, 1999:124.
22. Oxman MN, Levin, MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE et al, for the Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR  
LE CONSOMMATEUR**

**ZOSTAVAX®**

(vaccin à virus vivant atténué contre le zona [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 ZOSTAVAX® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de ZOSTAVAX®. 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

ZOSTAVAX® est indiqué pour prévenir le zona.

ZOSTAVAX® est indiqué pour l'immunisation contre le zona chez les personnes âgées de 50 ans et plus.

ZOSTAVAX® contribue à vous protéger contre le zona en renforçant votre système immunitaire.

ZOSTAVAX® ne peut pas être utilisé pour traiter un zona existant ou la douleur reliée à un zona existant.

Les effets de ce vaccin

Votre médecin vous a recommandé ou administré ZOSTAVAX® en vue de prévenir le zona.

Si vous présentez un zona bien que vous ayez été vacciné, ZOSTAVAX® peut réduire l'intensité et la durée de la douleur reliée au zona.

Les circonstances où l'utilisation du vaccin est déconseillée

- Si vous êtes allergique à l'un ou l'autre des composants du vaccin (voir les ingrédients), y compris la gélatine ou la néomycine
- Si vous présentez un trouble sanguin ou tout type de cancer qui affaiblit le système immunitaire
- Si votre médecin vous a dit que votre système immunitaire était affaibli à cause d'une maladie, d'un médicament ou d'un autre type de traitement
- Si vous présentez une tuberculose évolutive non traitée
- Si vous êtes enceinte (voir **Femmes enceintes**)

L'ingrédient médicamenteux

Ingrédient actif : forme affaiblie du virus qui cause la varicelle et le zona

Les ingrédients non médicinaux importants

**Poudre**

Chlorure de potassium, chlorure de sodium, gélatine porcine hydrolysée, L-glutamate monosodique, phosphate acide de potassium, phosphate disodique anhydre et sucre.

**Solvant**

Eau pour injection

Les formes posologiques

ZOSTAVAX® est offert sous forme de poudre blanche ou blanc cassé dans un flacon à dose unique.

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

La solution reconstituée de ZOSTAVAX® est légèrement opaque ou translucide, de couleur blanc cassé ou jaune pâle.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de recevoir ZOSTAVAX® si :

- vous avez ou avez eu des problèmes médicaux et des allergies;
- vous prenez des médicaments pouvant affaiblir votre système immunitaire;
- vous avez de la fièvre;
- vous êtes infecté par le VIH;
- vous avez déjà été atteint du zona.

On ne sait pas pendant combien de temps ZOSTAVAX® vous protégera contre le zona. Actuellement, la durée des études avec ZOSTAVAX® ne dépasse pas 4 ans. On ignore si vous devrez être vacciné à nouveau dans l'avenir.

ZOSTAVAX® ne confère pas une protection contre le zona et ses conséquences chez toutes les personnes.

Il existe un faible risque de transmettre le virus atténué contenu dans le vaccin à d'autres personnes après la vaccination au moyen de ZOSTAVAX®.

**Femmes enceintes**

ZOSTAVAX® ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer doivent prendre les mesures nécessaires pour éviter de devenir enceintes dans les 3 mois suivant la vaccination.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

**Femmes qui allaitent**

Informez-vous auprès de votre médecin si vous allaitez ou avez l'intention de le faire. Votre médecin décidera si vous pouvez recevoir ZOSTAVAX®.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

**Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine**

Aucune information ne suggère que ZOSTAVAX® affecte la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Information importante relative aux ingrédients de ZOSTAVAX®**

Informez votre médecin si vous avez déjà fait une réaction allergique à l'un des ingrédients du produit avant de recevoir ce vaccin.

**Médicaments ou autres vaccins**

ZOSTAVAX® ne doit pas être administré en même temps que PNEUMOVAX® 23 (vaccin polyvalent antipneumococcique, norme de MSD). Pour de plus amples renseignements au sujet de ces vaccins, veuillez consulter votre médecin ou votre professionnel de la santé.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments, même ceux en vente libre, ou si vous avez reçu des vaccins.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN**

Dose habituelle

Une seule dose du vaccin doit être administrée.

Ce vaccin doit être administré en une seule dose par injection sous la peau.

ZOSTAVAX® ne traite pas le zona ni la douleur associée au zona. Si vous présentez un zona bien que vous ayez été vacciné, consultez votre professionnel de la santé immédiatement.

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 30 minutes après sa reconstitution.

**Ne pas congeler le vaccin reconstitué.**

**NE PAS INJECTER LE VACCIN PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.**

Jeter tout produit non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

Dose excessive

Nous ne disposons d'aucune donnée concernant le surdosage.

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

Ne s'applique pas.

**COMMENT CONSERVER LE VACCIN**

Conserver ce vaccin hors de la portée et de la vue des enfants.

Flacon de vaccin en poudre : Le vaccin doit être gardé congelé à -15 °C ou à une température plus froide lors de l'entreposage et du transport (en particulier lors du transport de la pharmacie au cabinet du médecin). De plus, il doit être conservé dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

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

Ne pas administrer le vaccin après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme pour tout autre vaccin, on peut observer certains effets secondaires avec ZOSTAVAX®.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les études cliniques étaient les réactions au point d'injection, entre autres, une rougeur, une douleur, une enflure, un durcissement localisé, des démangeaisons, une chaleur et une ecchymose. Des maux de tête et une douleur dans le bras ou la jambe ont aussi été signalés.

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de ZOSTAVAX® :

- Réactions allergiques, qui peuvent être graves et se manifester, entre autres, par une difficulté à respirer ou à avaler (si vous avez une réaction allergique, téléphonez à votre médecin immédiatement)
- Varicelle
- Fièvre
- Urticairé au point d'injection
- Douleur articulaire
- Douleur musculaire
- Nausées
- Éruption cutanée
- Éruption cutanée au point d'injection
- Zona
- Enflure des glandes près du point d'injection (le symptôme peut persister quelques jours ou quelques semaines)

Votre médecin ou votre pharmacien ont une liste plus complète des effets secondaires de ZOSTAVAX®.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires non mentionnés dans ce dépliant.

Si l'un des troubles énumérés ci-dessus persiste ou s'aggrave, consultez un médecin.

## **DÉCLARATION 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](mailto: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 déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :

– par télécopieur (numéro sans frais) :  
1-800-369-3090, ou

– par courrier : Merck Canada Inc.  
Pharmacovigilance  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) H9H 4M7

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. L'Agence de la santé publique du Canada et Merck ne fournissent pas de conseils médicaux.

## **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

### **Information sur le zona**

#### **Pourquoi devrais-je recevoir ZOSTAVAX®?**

Le zona est une maladie qui peut être très douloureuse et potentiellement invalidante. Il peut aussi causer une douleur de longue durée ressentie dans la région parcourue par un nerf (névralgie) et d'autres complications graves. Le zona est une maladie imprévisible qui peut survenir n'importe quand, sans avertissement. Presque tous les adultes ont eu la varicelle et sont, de ce fait, susceptibles de présenter un zona. Le risque s'accroît avec l'âge, en particulier après l'âge de 50 ans. ZOSTAVAX® est le seul produit approuvé pour prévenir le zona. Si vous présentez un zona bien que vous ayez été vacciné, ZOSTAVAX® peut réduire l'intensité et la durée de la névralgie reliée au zona.

#### **Qu'est-ce que le zona?**

Le zona est une maladie qui se manifeste par une éruption cutanée douloureuse. Les vésicules formant l'éruption surviennent généralement dans une région délimitée du corps et peuvent durer pendant plusieurs semaines. Elles peuvent laisser des cicatrices. La névralgie qui accompagne le zona peut durer des mois et même des années après la guérison de l'éruption cutanée.

#### **Quelle est la cause du zona?**

Le zona est dû au même virus qui cause la varicelle. Après la guérison de l'éruption cutanée due à la varicelle, le virus demeure dans les cellules nerveuses de l'organisme. Le virus responsable de la varicelle et du zona peut demeurer dans ces cellules pendant de nombreuses années sans causer de problème. Parfois, pour des raisons inconnues, le virus redevient actif et cause le zona.

#### **Le zona est-il une maladie grave?**

Le zona peut être grave. En plus de la douleur reliée à l'éruption cutanée, la névralgie causée par le zona peut être intense et durer pendant des mois ou des années (névralgie postzostérienne). Chez certaines personnes, cette névralgie peut nuire aux activités quotidiennes courantes, telles que marcher et dormir, et aux activités sociales. La douleur reliée au zona peut aussi entraîner une détresse émotionnelle. Les personnes qui souffrent du zona décrivent cette douleur de plusieurs façons. Certains disent ressentir une sensation de brûlure ou une douleur pulsatile. D'autres la décrivent comme une douleur en coups de poignard, sous forme d'élançements ou une douleur vive. Des choses aussi simples qu'un vent léger ou le contact d'un vêtement sur la peau peuvent causer une douleur intense.

En plus de la douleur intense, les personnes atteintes du zona peuvent présenter d'autres complications, notamment :

- la formation de cicatrices
- des infections de la peau causées par des bactéries
- de la faiblesse
- une paralysie musculaire
- une perte de l'audition ou de la vision

Le zona peut nécessiter une hospitalisation. Dans de rares cas, il peut même causer la mort.

**Qui risque d'être atteint du zona?**

Presque tous les adultes ont eu la varicelle et sont, de ce fait, susceptibles de présenter un zona. Le risque augmente avec l'âge, en particulier après l'âge de 50 ans. On estime que dans la population générale, le risque à vie de présenter un zona peut atteindre 30 %. À l'âge de 85 ans, une personne sur deux aura déjà eu un épisode de zona.

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 4 juillet 2014

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

© 2011, 2014, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.**  
Tous droits réservés.