

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZOSTAVAX pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
ZOSTAVAX pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Vaksine mot helvetesild (levende)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter rekonstituering inneholder én dose (0,65 ml):

Varicella zoster-virus¹, Oka/Merck-stamme, (levende, svekket) ikke mindre enn 19 400 PFU²

¹produsert i humane diploide celler (MRC-5)

²PFU = plaque-forming units

Denne vaksinen kan inneholde spor av neomycin. Se pkt. 4.3 og 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

Pulveret er en hvit til gråhvit kompakt krystallinsk kake.

Væsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ZOSTAVAX brukes som profylakse mot helvetesild (herpes zoster) og postherpetisk nevralgi (PHN) forbundet med herpes zoster.

ZOSTAVAX brukes til vaksinasjon av personer fra 50 år eller eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer skal vaksineres med én enkelt dose (0,65 ml).

Behovet for en booster-dose er ikke kjent. Se pkt. 4.8 og 5.1.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ZOSTAVAX hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Det er ikke relevant å bruke ZOSTAVAX hos barn og ungdom for forebygging av primær varicellainfeksjon (vannkopper).

Administrasjonsmåte

Vaksinen kan injiseres subkutant (s.c.) eller intramuskulært (i.m.), fortrinnsvis i deltamuskelens område (se pkt. 4.8 og 5.1).

Vaksinen skal administreres subkutant hos pasienter med alvorlig trombocytopeni eller andre koagulasjonssykdommer (se pkt. 4.4).

Vaksinen må ikke under noen omstendigheter injiseres intravaskulært.

For forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller neomycin (som kan forekomme som reststoff, se pkt. 2 og 4.4).
- Primær og ervervet immunsvikt som følge av: akutt og kronisk leukemi, lymfom, andre tilstander som påvirker beinmargen eller lymfesystemet, immunsuppresjon pga. hiv/aids (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1), cellulær immunsvikt.
- Immunsuppressiv behandling (inkludert høy dose med kortikosteroider) (se pkt. 4.4 og 4.8). ZOSTAVAX er imidlertid ikke kontraindisert til bruk hos personer som får topikale/inhalasjonskortikosteroider eller lavdoserte parenterale kortikosteroider, eller hos pasienter som får kortikosteroider som substitusjonsterapi, f.eks. for binyreinsuffisiens (se pkt. 4.8 og 5.1).
- Aktiv ubehandlet tuberkulose.
- Graviditet. Graviditet bør også unngås den første måneden etter vaksinasjon (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Relevant medisinsk behandling og overvåkning må være tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon etter administrering av vaksinen, da det er en mulighet for overfølsomhetsreaksjoner, ikke bare overfor virkestoffet men også overfor hjelpestoffene og reststoffene (f.eks. neomycin) som finnes i vaksinen (se pkt. 4.3, 4.8 og 6.1).

Neomycinallergi utvikles vanligvis som kontaktdermatitt. Tidligere kontaktdermatitt pga. neomycin er imidlertid ikke en kontraindikasjon mot å få levende virusvaksiner.

ZOSTAVAX er en levende, svekket varicella zoster-vaksine (VZV), og administrering til personer som er immunsupprimerte eller som har immunsvikt kan føre til sykdomsutbrudd av varicella zoster-virus, inkludert fatale utfall. Pasienter som tidligere har mottatt immunsupprimerende behandling bør evalueres grundig for rekonstituering av immunsystemet før de mottar Zostavax (se pkt. 4.3).

Sikkerhet og effekt av ZOSTAVAX er ikke klarlagt hos voksne med kjent hivinfeksjon, med eller uten påvist immunsuppresjon (se pkt. 4.3). Det er imidlertid gjennomført en fase II-studie av sikkerhet og

immunogenitet hos hivsmittede voksne med opprettholdt immunfunksjon (antall CD 4+T-celler \geq 200 celler/mikroliter) (se pkt. 4.8 og 5.1).

Vaksinen bør gis subkutan til personer med alvorlig trombocytopeni eller andre koagulasjonssykdommer, fordi disse personene kan blø etter intramuskulære injeksjoner.

ZOSTAVAX brukes ikke som behandling etter zosterutbrudd eller for PHN.

Immunisering bør utsettes hos individer som lider av moderat til alvorlig akutt feber eller infeksjon.

Som for alle vaksiner vil vaksinasjon med ZOSTAVAX ikke nødvendigvis føre til beskyttelse hos alle de vaksinerte. Se pkt. 5.1.

Overføring

I kliniske studier med ZOSTAVAX er det ikke rapportert om overføring av vaksinevirus. Erfaring etter markedsføring av vaksine mot vannkopper antyder imidlertid at overføring av vaksinevirus en sjelden gang kan oppstå mellom vaksinerte personer som utvikler varicella-lignende utslett og mottakelige kontakter [f.eks. varicella zoster-virus (VZV)-mottakelige barnebarn i spedbarnsalder]. Overføring av vaksinevirus fra mottakere av vaksine mot vannkopper som ikke utvikler VZV-lignende utslett har også vært rapportert. Dette er en teoretisk risiko ved vaksinasjon med ZOSTAVAX. Risikoen for overføring av svekket vaksinevirus fra en vaksinert person til en mottakelig kontaktperson må veies opp mot risikoen for å utvikle naturlig zoster og potensielt overføre vill-type VZV til en mottakelig kontaktperson.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som “kaliumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

ZOSTAVAX kan gis samtidig med inaktivert influensavaksine som separate injeksjoner på forskjellige injeksjonssteder på kroppen (se pkt. 5.1)

Samtidig bruk av ZOSTAVAX og en 23-valent polysakkaridvaksine mot pneumokokkinfeksjon førte til redusert immunogenitet for ZOSTAVAX i en liten klinisk studie. Data fra en større observasjonsstudie indikerte imidlertid ikke økt risiko for å utvikle herpes zoster etter samtidig administrering av de to vaksinene.

Ingen data er for tiden tilgjengelig med hensyn til samtidig bruk med andre vaksiner.

Samtidig administrering av ZOSTAVAX og antivirale legemidler som er kjent for å være effektive mot VZV har ikke blitt evaluert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av ZOSTAVAX hos gravide kvinner. Tradisjonelle pre-kliniske studier er utilstrekkelige for vurdering av reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Naturlig forekommende varicella zoster-virusinfeksjon er imidlertid kjent for at det av og til kan føre til fosterskade. Det anbefales ikke å gi ZOSTAVAX til gravide kvinner. Svangerskap bør i alle tilfeller unngås i en måned etter vaksinasjonen (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om VZV blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for den nyfødte/barnet kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller å la være å administrere ZOSTAVAX, tatt i betraktning barnets nytte av ammingen og nytten av vaksinasjon for kvinnen.

Fertilitet

ZOSTAVAX er ikke evaluert i fertilitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det forventes imidlertid at ZOSTAVAX har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som ble rapportert i pivotale kliniske studier var reaksjoner på injeksjonsstedet. Hodepine og smerter i ekstremitetene var de vanligste systemiske bivirkningene. De fleste av disse lokale og systemiske bivirkningene ble rapportert som milde i intensitet. Vaksinerelaterte alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 0,01 % av personer som ble vaksinert med ZOSTAVAX og av personer som fikk placebo.

Data fra en klinisk studie (n=368) viste at den nåværende kjøleskapsstabile formuleringen har en sikkerhetsprofil som er sammenlignbar med den til frossen formulering.

b. Oppsummering av bivirkninger i tabellform

I kliniske studier har den generelle sikkerheten blitt vurdert hos mer enn 57 000 voksne som har blitt vaksinert med ZOSTAVAX.

Tabell 1 presenterer vaksinerelaterte bivirkninger på injeksjonsstedet og systemiske bivirkninger som ble rapportert i en signifikant høyere forekomst hos vaksinegruppen versus placebogruppen innen 42 dager etter vaksinasjon i studien «ZOSTAVAX Efficacy and Safety trial (ZEST)» og i substudien «Adverse Events Monitoring Substudy of Shingles Prevention Study (SPS)».

Bivirkninger som er spontant rapportert ved overvåkning etter markedsføring er også inkludert i tabell 1. Da disse hendelsene er frivillig rapportert fra en populasjon med usikker størrelse, er det ikke alltid mulig å gi en pålitelig vurdering av frekvens eller fastslå en kausal sammenheng med eksponering for vaksinen. Frekvensen av disse bivirkningene er derfor blitt estimert basert på bivirkningene som ble rapportert i SPS og ZEST (uavhengig av sammenheng med vaksinen som ble angitt av utprøveren).

Bivirkningene deles inn i frekvenskategorier ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$);

Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$);

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring

MedDRA Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vannkopper, herpes zoster (vaksinestamme)	Svært sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfadenopati (cervikal, aksillær)	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹	Vanlige
Øyesykdommer	Nekrotiserende retinitt (pasienter på immunsuppressiv behandling)	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene ¹	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Injeksjonssted: Erytem ^{1,2} , smerte/ømheter ^{1,2} , pruritus ^{1,2} , hevelse ^{1,2} ,	Svært vanlige
	Injeksjonssted: Indurasjon ¹ , hematom ¹ , varme ¹ , utslett, pyreksi	Vanlige
	Urtikaria på injeksjonsstedet	Sjeldne

¹ Erfaring fra kliniske studier

² På spørsmål om bivirkninger innen 5 dager etter vaksinasjon

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Vaksinerelaterte bivirkninger på injeksjonsstedet var signifikant høyere for personer som ble vaksinert med ZOSTAVAX versus de personer som fikk placebo. I SPS var den samlede forekomst av vaksinerelaterte bivirkninger på injeksjonsstedet 48 % for ZOSTAVAX og 17 % for placebo blant personer på 60 år eller eldre.

I ZEST var den samlede forekomst av vaksinerelaterte bivirkninger på injeksjonsstedet 63,9 % for ZOSTAVAX og 14,4 % for placebo blant personer mellom 50-59 år. De fleste av disse bivirkningene ble rapportert som milde i intensitet.

I andre kliniske studier som evaluerte ZOSTAVAX hos pasienter på 50 år eller eldre, inkludert en studie der inaktivert influensavaksine ble gitt samtidig, ble en høyere forekomst av bivirkninger på injeksjonsstedet av mild til moderat intensitet rapportert blant personer mellom 50-59 år sammenlignet med personer \geq 60 år (se pkt. 5.1).

ZOSTAVAX ble administrert enten subkutan (s.c.) eller intramuskulært (i.m.) hos personer på 50 år eller eldre (se pkt. 5.1). De generelle sikkerhetsprofilene for subkutan og intramuskulær injeksjon var ellers sammenlignbare, men bivirkninger på injeksjonsstedet var signifikant mindre hyppige i i.m.-gruppen (34 %) sammenlignet med s.c.-gruppen (64 %).

Herpes zoster-/herpes zoster-lignende utslett og varicella-/varicella-lignende utslett i kliniske studier

I kliniske studier var antallet av herpes zoster-/herpes zoster-lignende utslett innen 42 dager etter vaksinasjon lavt hos både ZOSTAVAX- og placebogruppen. Flesteparten av utslettene ble klassifisert som milde til moderate, og ingen komplikasjoner fra utslett er blitt rapportert i den kliniske settingen. De fleste av de rapporterte utslettene som hadde en VZV-positiv PCR-analyse ble assosiert med villtypen av VZV.

I SPS og ZEST var antallet personer som rapporterte om herpes zoster-/herpes zoster-lignende utslett lavere enn 0,2 % for ZOSTAVAX- og placebogruppene, uten at det ble observert noen signifikant forskjell mellom de to gruppene. Antall personer som rapporterte om varicella-/varicellalignende utslett var lavere enn 0,7 % for ZOSTAVAX og placebo.

Oka/Merck-vaksinestammen av VZV ble ikke påvist fra noen av prøvene hverken i SPS eller ZEST. VZV ble påvist i én (0,01 %) av disse prøvene fra en person som fikk ZOSTAVAX og rapporterte varicella-/varicella-lignende utslett; men virusstammen (villtype eller Oka/Merck-stamme) kunne ikke bestemmes. På tvers av alle andre kliniske studier ble Oka/Merck-vaksinestammen identifisert ved PCR-analyse fra lesjonsprøvene fra bare to personer som rapporterte varicella-lignende utslett (på dag 8 og 17 etter vaksinasjon).

d. Spesielle populasjoner

Voksne som har hatt herpes zoster (HZ) før vaksinasjon

ZOSTAVAX ble gitt til pasienter på 50 år eller eldre, som hadde hatt herpes zoster (HZ) før vaksinasjon (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen var generelt lik den som ble funnet i bivirkningsovervåking-substudien av SPS.

Voksne som får kronisk behandling/vedlikeholdsbehandling med systemiske kortikosteroider

Hos pasienter på 60 år eller eldre, som fikk kronisk behandling/vedlikeholdsbehandling med systemiske kortikosteroider i en daglig dose tilsvarende 5 til 20 mg prednison i minst 2 uker før inklusjonstidspunktet og 6 uker eller mer etter vaksinasjon var sikkerhetsprofilen stort sett lik den som ble observert i bivirkningsovervåking-substudien av SPS (se pkt. 4.3 og 5.1).

Hivsmittede voksne med opprettholdt immunfunksjon

I en klinisk studie ble ZOSTAVAX gitt til hivsmittede voksne (18 år eller eldre, antall CD4+ T-celler ≥ 200 celler/mikroliter) (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen var stort sett lik den som ble observert i bivirkningsovervåking-substudien av SPS. Bivirkninger ble fulgt opp frem til dag 42 etter vaksinasjon og alvorlige bivirkninger ble fulgt gjennom hele studiet (dvs. til dag 180). Av de 295 personene som fikk ZOSTAVAX ble det rapportert ett tilfelle av alvorlig vaksinerelatert makulopapulært utslett på dag 4 etter administrering av 1. dose med ZOSTAVAX (se pkt. 4.3).

VZV-antistoffnegative voksne

Basert på begrensede data fra 2 kliniske forsøk med personer som var VZV-antistoffnegative eller svakt antistoffpositive (30 år eller eldre) som fikk vaksine mot helvetesild med levende, svekket virus var bivirkningene på injeksjonsstedet og de systemiske bivirkningene stort sett like de observert hos andre personer som fikk ZOSTAVAX i kliniske studier, og feber ble rapportert hos 2 av de 27 vaksinerte. Ingen av de som ble vaksinert rapporterte varicella-lignende eller herpes zoster-lignende utslett. Det ble ikke rapportert om noen alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger.

e. Andre studier

Voksne som får tilleggsdoser/revaksinasjon

I en klinisk studie fikk voksne på 60 år eller eldre en andre dose med ZOSTAVAX 42 dager etter den første dosen (se pkt. 5.1). Frekvensen av vaksinerelaterte bivirkninger etter den andre dosen med ZOSTAVAX var generelt lik den som ble sett med den første dosen.

I en annen studie ble ZOSTAVAX administrert som en booster-dose til pasienter uten tidligere HZ som var 70 år eller eldre og som hadde fått den første dosen omtrent 10 år tidligere. En første dose ble også gitt til pasienter uten tidligere HZ som var 70 år eller eldre (se pkt. 5.1). Frekvensen av vaksinerelaterte bivirkninger etter booster-dosen med ZOSTAVAX var generelt lik den som ble sett etter den første dosen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Administrering av en høyere enn anbefalt dose med ZOSTAVAX ble sjelden rapportert, og bivirkningsprofilen var sammenlignbar med bivirkningsprofilen for anbefalt dose med ZOSTAVAX.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, Virusvaksine, ATC-kode: J07BK02

Virkningsmekanisme

Alle som har vært infiserte med VZV, inkludert dem uten tidligere påvist klinisk varicella, står i fare for å utvikle herpes zoster. Denne risikoen synes å ha årsakssammenheng med en nedgang i VZV-spesifikk immunitet. ZOSTAVAX ble vist å styrke VZV-spesifikk immunitet, som antas å være mekanismen som beskytter mot herpes zoster og påfølgende komplikasjoner (se Immunogenitet).

Klinisk effekt

Beskyttende klinisk effekt av ZOSTAVAX ble vist i to store, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier der personer fikk ZOSTAVAX subkutant (se tabellene 2 og 3).

«ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial» (ZEST) hos personer i alderen 50-59 år:

ZEST-studien var en placebo-kontrollert, dobbeltblindet klinisk studie der 22 439 personer ble randomisert til å få én enkelt dose med enten ZOSTAVAX eller placebo, og disse ble fulgt opp med tanke på utvikling av zoster i løpet av en mediantid 1,3 år (fra 0 til 2 år). Endelig bestemmelse av zoster-tilfeller ble foretatt med «Polymerase Chain Reaction» (PCR) [86 %], eller hvis virus ikke kunne detekteres, ble det bestemt av en klinisk evalueringskomite [14 %]. ZOSTAVAX reduserte hyppigheten av zoster signifikant sammenlignet med placebo (se tabell 2).

Tabell 2: Effekt av ZOSTAVAX på forekomst av zoster sammenlignet med placebo i ZEST hos personer i alderen 50-59 år*

ZOSTAVAX			Placebo			Vaksineeffekt (95 % KI)
Antall personer	Antall zoster-tilfeller	Forekomst av zoster per 1000 personår	Antall personer	Antall zoster-tilfeller	Forekomst av zoster per 1000 personår	
11 211	30	2,0	11 228	99	6,6	70 % (54 %, 81 %)

* Analysen ble utført på «intent-to-treat» (ITT)-populasjonen som inkluderte alle randomiserte personer i ZEST-studien.

«Shingles Prevention Study» (SPS) hos personer fra og med 60 år:

SPS-studien var en placebo-kontrollert, dobbelblindet klinisk studie der 38 546 personer ble randomisert til å få én enkelt dose med enten ZOSTAVAX eller placebo, og disse ble fulgt opp med tanke på utvikling av zoster i løpet av en mediantid på 3,1 år (fra 31 dager til 4,9 år).

ZOSTAVAX reduserte signifikant forekomsten av zoster sammenlignet med placebo (se tabell 3).

Tabell 3: Effekt av ZOSTAVAX på forekomsten av zoster sammenlignet med placebo i SPS hos personer fra og med 60 år*

Alders- gruppe [†]	ZOSTAVAX			Placebo			Vaksine- effekt (95 % KI)
	Antall personer	Antall zoster- tilfeller	Forekomst av zoster per 1000 personår	Antall personer	Antall zoster- tilfeller	Forekomst av zoster per 1000 personår	
≥ 60	19 254	315	5,4	19 247	642	11,1	51 % (44 %, 58 %)
60-69	10 370	122	3,9	10 356	334	10,8	64 % (56 %, 71 %)
≥ 70	8884	193	7,2	8891	308	11,5	38 % (25 %, 48 %)
70-79	7621	156	6,7	7559	261	11,4	41 % (28 %; 52 %)

* Analysen ble utført på «modified intent-to-treat» (MITT)-populasjonen som inkluderte alle randomiserte personer i studien som ble fulgt i minst 30 dager etter vaksinasjonen, og som ikke utviklet et evaluerbart tilfelle av zoster i løpet av de 30 første dagene etter vaksinasjonen.

† Aldersgrupper ved randomisering var 60-69 og ≥ 70 år

I SPS ble en reduksjon i herpes zoster sett i nesten alle dermatomene. Zoster ophthalmicus oppsto hos 35 pasienter som ble vaksinert med ZOSTAVAX vs. 69 pasienter som fikk placebo. Svekket syn oppsto hos 2 pasienter som ble vaksinert med ZOSTAVAX vs. 9 som fikk placebo.

ZOSTAVAX reduserte signifikant forekomsten av postherpetisk nevrergi (PHN) sammenlignet med placebo (se tabell 4). Hos pasienter som utviklet herpes zoster reduserte ZOSTAVAX risikoen for siden å utvikle PHN. I vaksinegruppen var risikoen for å utvikle PHN etter herpes zoster 9 % (27/315), mens den i placebogruppen var 13 % (80/642). Denne effekten var mer uttalt i gruppen av eldre pasienter (> 70 års alder), der risikoen for å utvikle PHN etter herpes zoster var redusert til 10 % i vaksinegruppen versus 19 % i placebogruppen.

Tabell 4: Effekt av ZOSTAVAX på forekomsten av PHN sammenlignet med placebo i SPS hos personer fra og med 60 år*

Alders- gruppe [‡]	ZOSTAVAX			Placebo			Vaksine- effekt (95 % KI)
	Antall personer	Antall PHN-tilfeller	Forekomst av PHN per 1000 personår	Antall personer	Antall PHN-tilfeller	Forekomst av PHN per 1000 personår	
≥ 60	19 254	27	0,5	19 247	80	1,4	67 % [§] (48 %, 79 %)
60-69	10 370	8	0,3	10 356	23	0,7	66 % (20 %, 87 %)
≥ 70	8884	19	0,7	8891	57	2,1	67 % (43 %, 81 %)
70-79	7621	12	0,5	7559	45	2,0	74 % (49 %, 87 %)

† PHN ble definert som zoster-assosiert smerte rangert til ≥ 3 (på en skala fra 0-10), som vedvarer eller oppstår mer enn 90 dager etter bruk av «Zoster Brief Pain Inventory» (ZBPI).

* Tabellen er basert på «modified intent-to-treat» (MITT)-populasjonen som inkluderte alle randomiserte personer i studien som ble fulgt i minst 30 dager etter vaksinasjonen, og som ikke utviklet et evaluerbart tilfelle av zoster i løpet av de 30 første dagene etter vaksinasjonen.

‡ Aldersgrupper ved randomisering var 60-69 og ≥ 70 år

§ Aldersjustert beregning basert på aldersgrupper (60-69 og ≥ 70 år) ved randomisering.

ZOSTAVAX reduserte signifikant zoster-smerte «Burden of Illness» (BOI)-score (se tabell 5).

Tabell 5: Reduksjon av zoster-assosiert smerte etter BOI[†]-score i SPS hos personer fra og med 60 år

Alders- gruppe [‡]	ZOSTAVAX			Placebo			Vaksine- effekt (95 % KI)
	Antall personer	Antall bekreftede zoster-tilfeller	Gjennomsnittlig BOI-score	Antall personer	Antall bekreftede zoster-tilfeller	Gjennomsnittlig BOI-score	
≥ 60	19 254	315	2,21	19 247	642	5,68	61 % (51 %, 69 %)
60-69	10 370	122	1,5	10 356	334	4,33	66 % (52 %, 76 %)
≥ 70	8884	193	3,47	8891	308	7,78	55 % (40 %, 67 %)
70-79	7621	156	3,04	7559	261	7,43	59 % (43 %, 71 %)

† Zoster-smerte BOI-score er en sammensatt score som omfatter forekomst, alvorlighetsgrad og varighet av akutt og kronisk zoster-assosiert smerte over en 6 måneders oppfølgingsperiode.

‡ Aldersgrupper ved randomisering var 60-69 og ≥ 70 år.

Beskyttelse mot herpes zoster-tilfeller med alvorlig smerte i hele SPS-studiepopulasjonen

ZOSTAVAX reduserte forekomsten av herpes zoster med alvorlig langvarig smerte (alvorlighetsgrad etter varighet av smerte-score > 600) med 73 % (95 % KI: [46 til 87 %]) sammenlignet med placebo (henholdsvis 11 mot 40 tilfeller).

Reduksjon av alvorlighetsgrad etter varighet av herpes zoster-smerte hos vaksinerte personer som utviklet zoster

Med hensyn til den akutte smerten (smerte mellom 0-30 dager), var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom vaksinegruppen og placebogruppen.

Blant vaksinerte personer som utviklet PHN, reduserte imidlertid ZOSTAVAX signifikant PHN-assosiert (kronisk) smerte sammenlignet med placebo. I perioden fra 90 dager etter at utslettet brøt ut til slutten på oppfølgingen, var det en 57 % reduksjon i alvorlighetsgrad etter varighet av smerte-score (gjennomsnittscore på 347 for ZOSTAVAX og 805 for placebo, $p=0,016$).

Blant vaksinerte personer som utviklet herpes zoster, reduserte generelt ZOSTAVAX signifikant generell akutt og kronisk zoster-assosiert smerte sammenlignet med placebo. I den 6 måneder (akutt og kronisk) oppfølgingsperioden var det en 22 % reduksjon ($p=0,008$) i alvorlighetsgrad etter varighet av smerte-score og en 52 % (95 % KI [7 % til 74 %]) reduksjon (fra 6,2 % til 3,5 %) i risikoen for å ha herpes zoster med alvorlig og langvarig smerte (alvorlighetsgrad etter varighet av smerte-score på > 600).

Varighet av beskyttelse for ZOSTAVAX

Varighet av beskyttelse etter vaksinasjon har blitt evaluert gjennom langtids oppfølging i «Short-term Persistence Substudy» (STPS) og «Long-term Persistence Substudy» (LTPS), og støtter den fortsatte nytten av ZOSTAVAX gjennom oppfølgingsperiodene som ble studert. STPS ble initiert for å samle tilleggsinformasjon om varigheten av vaksineeffekten for personer som fikk ZOSTAVAX i SPS.

Varighet av vaksineeffekt for ZOSTAVAX ble studert fra år 4 til 7 etter vaksinasjon i STPS, som inkluderte 7320 personer som tidligere var vaksinert med ZOSTAVAX og 6950 personer som tidligere var vaksinert med placebo i SPS (gjennomsnittsalder ved inklusjon var 73,3 år), og fra år 7 til og med år 10 etter vaksinasjon i LTPS, som omfattet 6867 personer som tidligere var vaksinert med ZOSTAVAX (gjennomsnittsalder ved inklusjon i LTPS var 74,5 år). Gjennomsnittlig oppfølging var $\sim 1,2$ år (fra én dag til 2,2 år) og $\sim 3,9$ år (fra én uke til 4,75 år) i henholdsvis STPS og LTPS. I løpet av STPS fikk placebogruppen tilbud om ZOSTAVAX, og det ble da ansett at de hadde fullført STPS. En samtidig placebokontroll var ikke tilgjengelig i LTPS: data fra tidligere placebogrupeer ble brukt for å vurdere vaksineeffekt.

I STPS var det 84 evaluerbare zoster-tilfeller [8,4/1000 person-år] i ZOSTAVAX-gruppen og 95 evaluerbare tilfeller [14,0/1000 person-år] i placebogruppen. Estimerte vaksineeffekt under STPS-oppfølgingsperioden var 40 % (95 % KI: [18 til 56 %]) for zoster-forekomst, 60 % (95 % KI: [-10 til 87 %]) for PHN-forekomst og 50 % (95 % KI: [14 til 71 %]) for zoster BOI.

I LTPS ble 263 evaluerbare zoster-tilfeller rapportert blant 261 pasienter [10,3/1000 person-år]. Estimert vaksineeffekt i LTPS-oppfølgingsperioden var 21 % (95 % KI: [11 til 30 %]) for zoster-forekomst, 35 % (95 % KI: [9 til 56 %]) for PHN-forekomst og 37 % (95 % KI: [27 til 46 %]) for zoster BOI.

Langtidseffektstudie hos personer 50 år eller eldre

I en stor, prospektiv observasjonskohortstudie av langtidseffekten av ZOSTAVAX i USA, ble personer som var 50 år eller eldre på vaksinasjonstidspunktet fulgt opp for forekomsten av HZ og PHN ved bruk av validerte endepunkter.

I tidsrommet 2007 til 2018 fikk 507 444 av 1 505 647 studiepersoner ZOSTAVAX. Totalt 75 135 bekreftede HZ-tilfeller og 4 954 bekreftede PHN-tilfeller (> 90 dager med zoster-relaterte smerter) ble observert. Resultatene viste at ZOSTAVAX er effektivt i å redusere insidensen av HZ og PHN i over 8-10 år hos vaksinerte personer sammenlignet med en ikke vaksinert referansegruppe.

Estimater av vaksineeffekt (VE) mot HZ for alder ved vaksinasjon og gjennomsnittlige VE-estimer over de første 3, 5, 8 og 10 årene etter vaksinasjon er vist under (se tabell 6).

Tabell 6: VE† av ZOSTAVAX mot HZ over studieperioden og gjennomsnittlig over 3, 5, 8 og 10 år etter alder ved vaksinasjon. 2007 til 2018

	Alder ved vaksinasjon*				
	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80+ år	Blant alle aldersgrupper
	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)
VE over studieperiode‡					
2007-2018	48 % (44, 51)	47 % (46, 49)	44 % (42, 46)	41 % (38, 45)	46 % (45, 47)
Gjennomsnittlig VE§					
3 år etter vaksinasjon	57 % (52, 61)	57 % (55, 58)	50 % (48, 53)	48 % (44, 52)	54 % (53, 55)
5 år etter vaksinasjon	50 % (46, 54)	51 % (49, 52)	46 % (44, 48)	41 % (37, 45)	48 % (47, 49)
8 år etter vaksinasjon	42 % (34, 49)	44 % (42, 46)	39 % (37, 42)	36 % (31, 40)	42 % (40, 43)
10 år etter vaksinasjon	¶	40 % (38, 42)	36 % (33, 39)	31 % (26, 36)	38 % (37, 40)

† VE ble estimert for første tilfelle av herpes zoster under oppfølging og ble kalkulert som $(1-\text{hazards ratio}) \cdot 100$

* Cox-modeller justert for kalendertid, alder, kjønn, rase/etnisk gruppe, bruk av helsetjenester (influenzavaksinasjon, antall uker med sykehusinnleggelse per år), ko-morbide tilstander (DxCG-skår, HCUP-risikoskår), status for nedsatt immunforsvar ved oppfølging

‡ VE over studieperioden er VE kalkulert over hele studieforløpet (2007-2018)

§ Gjennomsnittlig VE ble kalkulert som det vektete gjennomsnittet av de årlige VE-estimaterne over henholdsvis 3, 5, 8 og 10 år, hvor vektene er proporsjonen av den totale tidsperioden som er dekket

¶ Ingen tilgjengelige data

Forkortelser: VE betegner vaksineeffekt; KI konfidensintervall; DxCG «diagnostic cost group»; HCUP «healthcare cost and utilization project»

Estimater av VE for alder ved vaksinasjon og gjennomsnittlige VE-estimater over de første 3, 5 og 8 år etter vaksinasjon er vist under (se tabell 7).

Tabell 7: VE† av ZOSTAVAX mot postherpetisk nevralgi (PHN) over studieperioden og gjennomsnittlig over 3, 5 og 8 år, etter alder ved vaksinasjon. 2007 til 2018

	Alder ved vaksinasjon*				
	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80+ år	Blant alle aldersgrupper
	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)
VE over studieperiode‡					
2007-2018	63 % (43, 76)	65 % (60, 69)	60 % (55, 64)	62 % (55, 68)	62 % (59, 65)
Gjennomsnittlig VE§					
3 år etter vaksinasjon	68 % (40, 83)	76 % (71, 81)	71 % (65, 76)	69 % (60, 77)	72 % (68, 75)
5 år etter vaksinasjon	62% (40, 76)	71 % (66, 75)	66 % (61, 71)	63 % (54, 70)	67 % (64, 70)
8 år etter vaksinasjon	¶	64 % (59, 69)	61 % (56, 66)	60 % (50, 68)	61 % (58, 65)

† VE ble estimert for første tilfelle av herpes zoster under oppfølging og ble kalkulert som $(1-\text{hazards ratio}) \times 100$

* Cox modeller justert for kalendertid, alder, kjønn, rase/etnisk gruppe. bruk av helsetjenester (forkjølelse, influensavaksinasjon, antall uker med sykehusinnleggelse per år), ko-morbide tilstander (DxCG-skår, HCUP-risikoskår), status for nedsatt immunforsvar ved oppfølging

‡ VE over studieperioden er VE kalkulert over hele studieforløpet (2007-2018)

§ Gjennomsnittlig VE ble kalkulert som det vektete gjennomsnittet av de årlige VE-estimatene over henholdsvis 3, 5 og 8 år, hvor vektene er proporsjonen av den totale tidsperioden som er dekket.

¶ Ingen tilgjengelig data

Forkortelser: VE betegner vaksineeffekt; KI konfidensintervall; DxCG «diagnostic cost group»; HCUP «health cost and utilization project»

Immunogenitet av ZOSTAVAX

«Shingles Prevention Study» (SPS)

I SPS ble immunrespons på vaksinasjonen evaluert i en substudie med inkluderte personer (N=1395). ZOSTAVAX fremkalte signifikant høyere VZV-spesifikke immunresponser ved 6 uker etter vaksinasjon sammenlignet med placebo.

«ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial» (ZEST)

Innenfor ZEST ble immunresponser på vaksinasjon evaluert i en tilfeldig 10 % sub-kohort (n=1136 for ZOSTAVAX og n=1133 for placebo) av forsøkspersonene inkludert i ZEST. ZOSTAVAX ga signifikant høyere VZV-spesifikke immunresponser 6 uker etter vaksinasjon sammenlignet med placebo.

Ved evaluering 4 uker etter vaksinasjon, ble immunogeniteten til den nåværende kjøleskapsstabile formuleringen vist å ha lignende immunogenitet som den frosne formuleringen av ZOSTAVAX som ble brukt tidligere.

Personer som fikk ZOSTAVAX via subkutan eller intramuskulær administrering

I en åpen, randomisert, kontrollert klinisk studie ble ZOSTAVAX gitt enten s.c. eller i.m. til 353 personer på 50 år eller eldre. Personer med alvorlig trombocytopeni eller andre koagulasjonsproblemer ble ekskludert. Den spesifikke immunresponsen for VZV overfor ZOSTAVAX i uke 4 etter vaksinasjon var sammenlignbar uavhengig av om vaksinen ble administrert subkutan eller intramuskulært.

Samtidig vaksinasjon

I en dobbeltblindet, kontrollert klinisk studie, ble 762 voksne som var 50 år eller eldre randomisert til å

motta en enkel dose ZOSTAVAX enten samtidig med (N=382) eller på forskjellige tidspunkt som (N=380) en inaktivert, splittet influensavaksine. Den VZV-spesifikke immunresponsen på begge vaksinene 4 uker etter vaksinasjon var lignende, uansett om vaksinene ble gitt samtidig eller ikke.

I en dobbeltblindet, kontrollert klinisk studie ble 473 voksne som var 60 år eller eldre randomisert til å få en enkelt dose med ZOSTAVAX enten samtidig (N=237) eller på forskjellige tidspunkter (N=236) med en 23-valent polysakkaridvaksine mot pneumokokkinfeksjon. Fire uker etter vaksinasjon var den VZV-spesifikke immunresponsen etter samtidig bruk lavere enn når vaksinene var gitt på forskjellige tidspunkter. I en kohortstudie på effekt i USA med 35 025 voksne ≥ 60 år ble det imidlertid ikke sett en økt risiko for herpes zoster hos individer som fikk ZOSTAVAX og den 23-valente polysakkaridvaksinen mot pneumokokkinfeksjon samtidig (n=16 532), sammenlignet med individer som fikk ZOSTAVAX én måned til ett år etter den 23-valente polysakkaridvaksinen mot pneumokokkinfeksjon (n=18 493) som standard praksis. Justert hazard ratio ved sammenligning av insidensraten av HZ i de to gruppene var 1,04 (95 % KI: 0,92, 1,16) over en median oppfølgingsperiode på 4,7 år. Dataene indikerer ikke at samtidig administrering påvirker effekten av ZOSTAVAX.

Voksne som har hatt herpes zoster (HZ) før vaksinasjon

I en dobbeltblindet, placebo-kontrollert, randomisert klinisk studie ble ZOSTAVAX gitt til 100 pasienter 50 år eller eldre, som hadde hatt herpes zoster før vaksinasjon, for å vurdere immunogenitet og sikkerhet av ZOSTAVAX (se pkt. 4.8). ZOSTAVAX ga en signifikant høyere VZV-spesifikk immunrespons 4 uker etter vaksinasjon sammenlignet med placebo. VZV-spesifikk immunrespons var generelt like hos pasienter på 50-59 år sammenlignet med pasienter på ≥ 60 år.

Voksne som får tilleggsdoser/revaksinasjon

Behovet for, eller tidspunkt for en booster dose med ZOSTAVAX, er ikke fastslått enda. I en åpen studie ble ZOSTAVAX administrert som: (1) én booster-dose til 201 pasienter uten tidligere zoster som var 70 år eller eldre eller som hadde fått den første dosen omtrent 10 år tidligere som deltagere i SPS, og (2) som en første dose til 199 pasienter uten tidligere zoster som var 70 år eller eldre. VZV-spesifikke immunresponser på vaksinen 6 uker etter vaksinasjonen var sammenlignbare i gruppen med booster-dosen og gruppen med den første dosen.

Pasienter som får kronisk behandling/vedlikeholdsbehandling med systemiske kortikosteroider

I en dobbeltblindet, placebo-kontrollert, randomisert klinisk studie ble ZOSTAVAX gitt til 206 pasienter 60 år eller eldre, som fikk kronisk behandling/vedlikeholdsbehandling med systemiske kortikosteroider i en daglig dose tilsvarende 5 til 20 mg prednison i minst 2 uker før inklusjonstidspunktet og 6 uker eller mer etter vaksinasjon for å vurdere immunogeniteten og sikkerhetsprofilen til ZOSTAVAX. Sammenlignet med placebo ga ZOSTAVAX en høyere VZV-spesifikk immunrespons 6 uker etter vaksinasjonen.

Hivsmittede voksne med opprettholdt immunfunksjon

I en dobbeltblindet, placebo-kontrollert, randomisert klinisk studie ble ZOSTAVAX gitt til hivsmittede voksne (18 år eller eldre, median alder 49 år) med opprettholdt immunfunksjon (antall CD4+T-celler ≥ 200 celler/mikroliter) og som gikk på egnet antiretroviral behandling. Selv om ZOSTAVAX er indikert som et enkelt dose behandlingsregime (se pkt. 4.2), ble det brukt et behandlingsregime med to doser. 286 pasienter fikk to doser og 9 pasienter fikk kun én dose. VZV-spesifikke immunresponser som etterfulgte dose 1 og 2 var like (se pkt. 4.3).

Immunsupprimerte pasienter

Denne vaksinen er ikke undersøkt hos pasienter med svekket immunitet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ZOSTAVAX i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tradisjonelle pre-kliniske studier er ikke utført, men det er ingen prekliniske forhold som anses som relevante for klinisk sikkerhet ut over data som er inkluderte i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver:

Sukrose

Hydrolysert gelatin

Natriumklorid

Kaliumdihydrogenfosfat

Kaliumklorid

Mononatrium-L-glutamatmonohydrat

Dinatriumfosfat

Natriumhydroksid (for å justere pH)

Urea

Væske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

Etter rekonstituering skal vaksinen brukes umiddelbart. Stabilitet ved bruk er imidlertid påvist i 30 minutter når lagret ved 20 °C – 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

ZOSTAVAX med væske til rekonstituering i hetteglass:

Pulver i et hetteglass (glass) med propp (butylgummi) og lokk (aluminium) som kan vippes av og væske i et hetteglass (glass) med en propp (klorbutylgummi) og lokk (aluminium) som kan vippes av i pakningsstørrelse på 1 eller 10.

ZOSTAVAX med væske til rekonstituering i ferdigfylt sprøyte:

Pulver i et hetteglass (glass) med propp (butylgummi) og lokk (aluminium) som kan vippes av og væske i en ferdigfylt sprøyte (glass) med stempelpropp (klorbutylgummi) og beskyttelseshette (styren-butadiengummi) med én eller to separate kanyler i pakningsstørrelser på 1, 10 eller 20.

Pulver i et hetteglass (glass) med propp (butylgummi) og lokk (aluminium) som kan vippes av og væske i ferdigfylt sprøyte (glass) med stempelpropp (klorbutylgummi) og beskyttelseshette (styren-butadiengummi) uten kanyler i pakningsstørrelse på 1, 10 eller 20.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før blanding med væsken er pulvervaksinen en hvit til gråhvitt kompakt krystallinsk kake. Væsken er en klar, fargeløs væske. Når vaksinen er fullstendig rekonstituert er den en blakket til gjennomskinnelig, gråhvitt til svakt gul væske.

Unngå kontakt med desinfeksjonsmidler siden de kan inaktivere vaksineviruset.

Vaksinen rekonstitueres ved hjelp av væsken som følger med.

Det er viktig å bruke en separat steril sprøyte og kanyler til hver pasient for å hindre overføring av smittestoffer fra en person til en annen.

En kanyler bør brukes til rekonstituering og en separat ny kanyler til injeksjon.

Instruksjoner for rekonstituering

ZOSTAVAX med væske til rekonstituering i hetteglass:

Trekk hele innholdet i hetteglasset med væske inn i en sprøyte. Injisér hele innholdet i sprøyten inn i hetteglasset med pulver. Rist forsiktig til alt er fullstendig oppløst.

Den rekonstituerte vaksinen skal inspiseres visuelt for fremmede partikler og/eller unormalt utseende før administrering. Dersom du legger merke til noe av dette, skal vaksinen kastes.

Det anbefales at vaksinen gis umiddelbart etter rekonstituering for å minimere tap av vaksins styrke. Den rekonstituerte vaksinen skal kastes dersom den ikke brukes innen 30 minutter.

Den rekonstituerte vaksinen skal ikke fryses.

Trekk opp hele volumet av den rekonstituerte vaksinen fra hetteglasset til en sprøyte, bytt kanyler og injisér hele volumet subkutant eller intramuskulært.

ZOSTAVAX med væske til rekonstituering i ferdigfylt sprøyte:

For å feste kanylen skal den plasseres fast på tuppen av sprøyten og sikres ved å rotere en kvart runde (90°).

Injiser hele innholdet i sprøyten med væsken inn i hetteglasset med pulver. Rist forsiktig til alt er fullstendig oppløst.

Den rekonstituerte vaksinen skal inspiseres visuelt for fremmede partikler og/eller unormalt utseende før administrering. Dersom du legger merke til noe av dette, skal vaksinen kastes.

Det anbefales at vaksinen gis umiddelbart etter rekonstituering for å minimere tap av vaksinens styrke. Den rekonstituerte vaksinen skal kastes dersom den ikke brukes innen 30 minutter.

Den rekonstituerte vaksinen skal ikke fryses.

Trekk opp hele volumet av den rekonstituerte vaksinen fra hetteglasset til en sprøyte, bytt kanyle, og injiser hele volumet subkutant eller intramuskulært.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/341/001
EU/1/06/341/002
EU/1/06/341/005
EU/1/06/341/006
EU/1/06/341/007
EU/1/06/341/008
EU/1/06/341/009
EU/1/06/341/010
EU/1/06/341/011
EU/1/06/341/012
EU/1/06/341/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mai 2006
Dato for siste fornyelse: 11. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

29.06.2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>