

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

ZOSTAVAX pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
ZOSTAVAX pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i en förfylld
spruta vaccin mot bältros
(herpes zoster), levande

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning innehåller en dos (0,65 ml):

Varicella zoster-virus¹, Oka/Merck-stam, (levande, försvagat) inte mindre än 19 400 PFU²

¹Framställt i humana diploidceller (MRC-5)

²PFU = Plaque-forming units

Vaccinet kan innehålla spår av neomycin. Se avsnitt 4.3 och 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension.

Pulvret är en vit till benvit kompakt kristallisk klump.

Vätskan är klar och färglös.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ZOSTAVAX är indicerat för prevention av herpes zoster ("zoster" eller bältros) och herpes zoster-associerad postherpetisk neuralgi (PHN).

ZOSTAVAX är indicerat för immunisering av personer som är 50 år eller äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Individer ska få en singeldos (0,65 ml).

Behovet av en boosterdos är inte känt. Se avsnitt 4.8 och 5.1.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ZOSTAVAX hos *barn och ungdomar* har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av ZOSTAVAX för barn och ungdomar för förebyggande av primär varicellainfektion (vattkoppor).

Administreringssätt

Vaccinet kan injiceras subkutant (s.c.) eller intramuskulärt (i.m.), helst i deltoideumområdet (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Vaccinet ska administreras subkutant till patienter med allvarlig trombocytopeni eller annan koagulationsrubbing (se avsnitt 4.4).

Vaccinet får under inga som helst omständigheter injiceras intravaskulärt.

För försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet se avsnitt 6.6.

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot neomycin (som kan finnas som rests substans, se avsnitt 2 och 4.4).
- Primära och förvärvade immunbristtillstånd på grund av sådana sjukdomar som: akuta och kroniska leukemier; lymfom; övriga tillstånd som påverkar benmärgen eller lymfsystemet; immunsuppression på grund av hiv/aids (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1); cellulära immunbrister.
- Immunsuppressiv terapi (inklusive kortikosteroider i höga doser) (se avsnitt 4.4 och 4.8); ZOSTAVAX är dock inte kontraindicerat för användning till personer som får topiska/inhalerade kortikosteroider eller låga doser av systemiska kortikosteroider, eller till patienter som får kortikosteroider som ersättningsterapi, t.ex. för binjuresvikt (se avsnitt 4.8 och 5.1).
- Aktiv obehandlad tuberkulos.
- Graviditet. Graviditet ska dessutom undvikas i 1 månad efter vaccination (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras.

Relevant medicinsk behandling och övervakning ska alltid finnas snabbt tillgänglig i fall av en sällsynt anafylaktisk/anafylaktoid reaktion efter vaccinadministreringen, eftersom det finns en risk för överkänslighetsreaktioner, inte bara mot de aktiva substanserna, utan även mot hjälpämnena och spårmängder (t.ex. neomycin) som förekommer i vaccinet (se avsnitt 4.3, 4.8 och 6.1).

Neomycinallergi manifesteras vanligtvis som en kontaktdermatit. Kontaktdermatit på grund av neomycin i anamnesen är dock inte någon kontraindikation till att få vaccin med levande virus.

ZOSTAVAX är ett levande, försvagat varicella zoster-vaccin och administration till individer som är immunsupprimerade eller har immunbrist kan leda till disseminerad varicella zoster-sjukdom, inklusive dödlig utgång. Patienter som tidigare fått immunsuppressiv terapi ska noga utvärderas för beredningen av immunsystemet innan de får Zostavax (se avsnitt 4.3).

Säkerheten och effekten för ZOSTAVAX har inte fastställts på vuxna med känd hiv-infektion med eller utan tecken på immunsuppression (se avsnitt 4.3), emellertid har en fas II-studie om säkerhet och immunogenicitet hos vuxna med hiv-infektion med bevarat immunförsvar (CD4+ T-cellsantal ≥ 200 celler/ μ l) genomförts (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Detta vaccin ska ges subkutant till individer med allvarlig trombocytopeni eller annan koagulationsrubbning eftersom dessa individer riskerar blödning efter intramuskulära injektioner.

ZOSTAVAX är inte indicerat för behandling av herpes zoster eller PHN.

Immunisering bör skjutas upp för individer som lider av en måttlig till allvarlig akut febersjukdom eller infektion.

Liksom med alla vacciner leder vaccination med ZOSTAVAX eventuellt inte till skydd hos alla som vaccineras. Se avsnitt 5.1.

Överföring

I kliniska prövningar med ZOSTAVAX har ingen överföring av vaccinviruset rapporterats. Erfarenheter efter godkännandet av varicella-vacciner tyder dock på att överföring av vaccinvirus kan förekomma i sällsynta fall mellan vaccinerade personer som utvecklar ett varicella-liknande hudutslag och mottagliga kontakter (till exempel barnbarn i späda ålder som är mottagliga för varicella-zostervirus [VZV]). Överföring av vaccinvirus från varicella-vaccinerade personer som inte utvecklar varicella-liknande hudutslag har rapporterats. Detta utgör en teoretisk risk vid vaccination med ZOSTAVAX. Risken att överföra det försvagade vaccinviruset från en vaccinerad person till en känslig kontakt ska vägas mot risken för att utveckla en naturlig zoster och potentiellt överföra VZV av vildtyp till en känslig kontakt.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, dvs. är näst intill "kaliumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

ZOSTAVAX kan administreras samtidigt med inaktiverat influensavaccin som separata injektioner och på olika ställen på kroppen (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av ZOSTAVAX och ett 23-valent polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner resulterade i reducerad immunogenicitet av ZOSTAVAX i en liten klinisk studie. Däremot har data som samlats in från en stor observationsstudie inte indikerat på en ökad risk för utveckling av herpes zoster efter samtidig administrering av de två vaccinerna.

För närvarande saknas data om samtidig användning med andra vacciner.

Samtidig administrering av ZOSTAVAX och virushämmande läkemedel som man vet är effektiva mot VZV har inte utvärderats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas data från behandling av gravida kvinnor. Traditionella icke-kliniska studier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Naturligt förekommande infektioner med varicella zoster-virus ger dock ibland fosterskador. ZOSTAVAX rekommenderas inte för administrering till gravida kvinnor. Graviditet ska under alla omständigheter undvikas under 1 månad efter vaccination. (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om VZV utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att man ska avbryta amningen eller att inte administrera ZOSTAVAX, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med vaccination av kvinnan.

Fertilitet

ZOSTAVAX har inte utvärderats i fertilitetsstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av effekten på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. ZOSTAVAX förväntas emellertid ha ingen, eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades i pivotala kliniska prövningar var reaktioner vid injektionsstället. Huvudvärk och smärta i extremitet var de vanligaste systemiska biverkningarna. De flesta av dessa lokala och systemiska biverkningar rapporterades vara lindriga. Vaccinrelaterade allvarliga biverkningar rapporterades för 0,01 % av patienter som vaccinerats med ZOSTAVAX och av patienter som fått placebo.

Data från en klinisk prövning (n=368) påvisade att den föreliggande kylda beredningen har en säkerhetsprofil jämförbar med den hos den frusna beredningen.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

I kliniska prövningar har den allmänna säkerheten utvärderats för mer än 57 000 vuxna som har vaccinerats med ZOSTAVAX.

Tabell 1 visar de vaccinrelaterade biverkningar vid injektionsstället och de systemiska biverkningar som rapporterades med en signifikant högre incidens jämfört med placebogrupper inom 42 dagar efter vaccination i studien ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST) och i den biverkningsmonitorerande substudien av Shingles Prevention Study (SPS).

Tabell 1 inkluderar ytterligare biverkningar som har spontanrapporterats genom övervakning efter introduktion på marknaden. Eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek, är det inte alltid möjligt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta frekvens eller att säkerställa ett kausalt samband till exponering av vaccinet. Följaktligen har frekvensen för dessa biverkningar uppskattats baserat på de biverkningar som rapporterats i SPS och ZEST (utan hänsyn till det vaccinsamband som angetts av prövaren).

Biverkningarna är angivna i frekvenskategorier med följande indelning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$);

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Tabell 1: Biverkningar från kliniska prövningar och övervakning efter introduktion på marknaden

MedDRA klassificering av organsystem	Biverkningsterm	Frekvens
Infektioner och infestationer	Varicella, Herpes zoster (vaccinstam)	Mycket sällsynta ¹
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati (cervikal, axillär)	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
Ögon	Nekrotiserande retinit (hos patienter som får immunsuppressiv terapi)	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Illamående	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, myalgi, smärta i extremitet	Vanliga
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Injektionsställe: erytem ^{1,2} , smärta/ömhets ^{1,2} , pruritus ^{1,2} , svullnad ^{1,2}	Mycket vanliga
	Injektionsställe: induration ¹ , hematom ¹ , värmekänsla ¹ , hudutslag, pyrexia	Vanliga
	Nässelutslag vid injektionsstället	Sällsynta

¹ Klinisk prövning.

² Förväntad biverkning inom 5 dagar efter vaccination.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktion vid injektionsstället

Incidensen av vaccinrelaterade biverkningar vid injektionsstället var signifikant högre för patienter som vaccinerats med ZOSTAVAX jämfört med patienter som fått placebo. Den totala incidensen i SPS för vaccinrelaterade biverkningar vid injektionsstället var 48 % för ZOSTAVAX och 17 % för placebo hos patienter i åldern 60 och äldre.

Den totala incidensen i ZEST för vaccinrelaterade biverkningar vid injektionsstället var 63,9 % för ZOSTAVAX och 14,4 % för placebo hos patienter mellan 50 och 59 år. De flesta av dessa biverkningar rapporterades vara lindriga.

I andra kliniska prövningar där ZOSTAVAX utvärderades hos patienter som var 50 år eller äldre, inklusive en studie där ett inaktiverat influensavaccin administrerades samtidigt, rapporterades en högre frekvens av lindriga till måttliga biverkningar vid injektionsstället hos försökspersoner i åldern 50–59 jämfört med försökspersoner 60 år eller äldre (se avsnitt 5.1).

ZOSTAVAX administrerades antingen subkutan (s.c.) eller intramuskulärt (i.m.) till patienter i åldern 50 år eller äldre (se avsnitt 5.1). Den allmänna biverkningsprofilen var jämförbar med undantag av att biverkning ar vid injektionsstället var signifikant mindre vanligt förekommande i i.m.-gruppen (34 %) jämfört med s.c.-gruppen (64 %).

Herpes zoster/herpes zoster-liknande utslag och varicella/varicella-liknande utslag i kliniska prövningar

Antalet herpes zoster/herpes zoster-liknande utslag inom 42 dagar efter vaccination var litet i kliniska prövningar både i ZOSTAVAX- och i placebo-grupper. Majoriteten av utslag rankades som lindriga till måttliga. Inga komplikationer av utslag observerades inom den kliniska ramen. De flesta rapporterade utslagen som var ZVZ-positiva med PCR-testning var förenade med VZV av vildtyp.

Mindre än 0,2 % av antalet försökspersoner i ZOSTAVAX- och i placebo-grupper rapporterade herpes zoster/herpes zoster-liknande utslag i SPS och ZEST, och ingen signifikant skillnad observerades mellan de två grupperna. Mindre än 0,7 % av antalet försökspersoner för ZOSTAVAX och placebo rapporterade varicella/varicella-liknande utslag.

Oka/Merck-stammen upptäcktes inte i något prov i SPS eller ZEST. VZV upptäcktes i ett (0,01 %) prov från en person som fick ZOSTAVAX och rapporterade varicella/varicella-liknande utslag. Virusstammen (vildtyp eller Oka/Merck-stam) kunde dock inte fastställas. I alla andra kliniska prövningar identifierades Oka/Merck-stammen med PCR-analys endast från lesionsprover från två patienter som rapporterade varicella-liknande hudutslag (debut dag 8 och 17).

d. Särskilda populationer

Vuxna som haft herpes zoster (HZ) före vaccination

ZOSTAVAX administrerades till patienter som var 50 år eller äldre och som haft herpes zoster (HZ) före vaccination (se avsnitt 5.1). Säkerhetsprofilen liknade generellt sett den som sågs i den biverkningsmonitorerande substudien av SPS.

Vuxna med kronisk behandling/underhållsbehandling med systemiska kortikosteroider

För patienter som var 60 år eller äldre som fick kronisk/underhållsbehandling med systemiska kortikosteroider med en daglig dos motsvarande 5 till 20 mg prednison under minst 2 veckor innan, och 6 veckor eller mer efter vaccination, var säkerhetsprofilen generellt jämförbar med den som sågs i den biverkningsmonitorerande substudien av SPS (se avsnitt 4.3 och 5.1).

Vuxna med hiv-infektion med bevarat immunförsvar

I en klinisk studie administrerades ZOSTAVAX till vuxna med hiv-infektion (18 år eller äldre, (CD4+ T-cellantal $\geq$ 200 celler/ μ l) (se avsnitt 5.1). Säkerhetsprofilen liknade generellt sett den i den biverkningsmonitorerande substudien av SPS. Biverkningar följdes upp fram till dag 42 efter vaccinationen och allvarliga biverkningar under hela studieperioden (dvs. fram till dag 180). Av de 295 försökspersonerna som fick ZOSTAVAX rapporterades ett fall av allvarliga, vaccinerelaterade makulopapulösa utslag dag 4 efter dos 1 av ZOSTAVAX (se avsnitt 4.3).

VZV-seronegativa vuxna

Baserat på begränsade data från 2 kliniska prövningar som rekryterade VZV-seronegativa patienter eller patienter med låg seropositivitet (30 år eller äldre) som fick levande försvagat zoster-vaccin, var reaktioner på injektionsstället och systemiska biverkningar generellt sett liknande dem som rapporterades av andra patienter som fick ZOSTAVAX i kliniska prövningar. Två av de 27 patienterna rapporterade feber. Inga patienter rapporterade varicellaliknande eller herpes zoster-liknande utslag. Inga allvarliga vaccinerelaterade biverkningar rapporterades.

e. Andra studier

Vuxna som får extra doser/revaccination

I en klinisk studie fick vuxna, 60 år eller äldre, en andra dos ZOSTAVAX 42 dagar efter den första dosen (se avsnitt 5.1). Frekvensen av vaccinerelaterade biverkningar efter den andra dosen ZOSTAVAX var generellt sett liknande den som sågs vid den första dosen.

I en annan studie gavs ZOSTAVAX som en boosterdos till 70 år eller äldre patienter utan tidigare HZ som hade fått en första dos cirka 10 år tidigare, samt som en första dos till 70 år eller äldre patienter utan tidigare HZ (se avsnitt 5.1). Frekvensen av vaccinerelaterade biverkningar efter boosterdosen ZOSTAVAX liknade i allmänhet den som sågs med den första dosen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Administrering av högre doser ZOSTAVAX än rekommenderat rapporterades sällan och biverkningsprofilen var jämförbar med den som observerades vid den rekommenderade dosen av ZOSTAVAX.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, virusvaccin; ATC-kod: J07BK02

Verkningsmekanism

Alla som har smittats med VZV, inklusive de som saknar en klinisk sjukdomshistoria med varicella, löper risk att utveckla herpes zoster. Denna risk verkar vara kausalt relaterad till en nedgång i VZV-specifik immunitet. ZOSTAVAX har visat sig förstärka VZV-specifik immunitet, vilket anses vara mekanismen med vilken det skyddar mot herpes zoster och dess komplikationer (se Immunogenicitet).

Klinisk effekt

Klinisk skyddseffekt av ZOSTAVAX påvisades i två stora, randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier där försökspersonerna fick ZOSTAVAX subkutant (se tabell 2 och 3).

ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST) med försökspersoner i åldern 50 till 59 år

ZEST-studien var en placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie där 22 439 försökspersoner randomiserade till att få en enda dos av antingen ZOSTAVAX eller placebo och följdes med avseende på utveckling av zoster under en mediantid på 1,3 år (spridning 0 till 2 år). Det slutgiltiga fastställandet av zoster-fall gjordes med PCR (Polymerase Chain Reaction) [86 %] eller, i avsaknad av virusdetektion, enligt fastställande av en klinisk utvärderingskommitté [14 %]. ZOSTAVAX minskade signifikant incidensen av zoster jämfört med placebo (se tabell 2).

Tabell 2: Effekten av ZOSTAVAX på incidensen av zoster jämfört med placebo i ZEST med försökspersoner i åldern 50 till 59 år*

ZOSTAVAX			Placebo			Vaccineffekt (95 % KI)
Antal patienter	Antal fall av zoster	Incidensfrekvens av zoster per 1 000 personår	Antal patienter	Antal fall av zoster	Incidensfrekvens av zoster per 1 000 personår	
11 211	30	2,0	11 228	99	6,6	70 % (54 %, 81 %)

*Analysen genomfördes på Intent-to-treat (ITT)-populationen som inkluderade alla randomiserade försökspersoner i ZEST-studien

Shingles Prevention Study (SPS) med försökspersoner i åldern 60 år och äldre

SPS-studien var en placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie där 38 546 patienter randomiserades till att få en enda dos av antingen ZOSTAVAX eller placebo och följdes med avseende på utveckling av zoster under en mediantid på 3,1 år (spridning 31 dagar till 4,9 år).

ZOSTAVAX minskade signifikant risken för att utveckla herpes zoster jämfört med placebo (se tabell 3).

Tabell 3: Effekten av ZOSTAVAX på incidensen av zoster jämfört med placebo i SPS med försökspersoner 60 år eller äldre*

Åldersgrupp†	ZOSTAVAX			Placebo			Vaccineffekt (95 % KI)
	Antal patienter	Antal fall av zoster	Incidensfrekvens av zoster per 1 000 personår	Antal patienter	Antal fall av zoster	Incidensfrekvens av zoster per 1 000 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	8 884	193	7,2	8 891	308	11,5	38 % (25 %, 48 %)
70-79	7 621	156	6,7	7 559	261	11,4	41 % (28 %, 52 %)

* Analysen genomfördes på Modified Intent-to-treat (ITT)-populationen som inkluderade alla randomiserade försökspersoner i studien som följdes i minst 30 dagar efter vaccination och inte utvecklade utvärderbara fall av zoster inom de 30 första dagarna efter vaccination

† Åldersskikt vid randomisering var 60–69 och ≥70 år

I SPS sågs reduktion av zoster i nästan alla dermatom. Oftalmisk zoster uppkom hos 35 patienter som vaccinerats med ZOSTAVAX jämfört med 69 patienter som fick placebo. Försämrade syn uppkom hos 2 patienter som vaccinerats med ZOSTAVAX jämfört med 9 patienter som fick placebo.

ZOSTAVAX sänkte signifikant incidensen av postherpetisk neuralgi (PHN) jämfört med placebo (se tabell 4). I patienter som utvecklade zoster minskade ZOSTAVAX risken för att därefter utveckla PHN. I vaccingruppen var risken för att utveckla PHN efter zoster 9 % (27/315), medan den i placebogrupperna var 13 % (80/642). Denna effekt var mer uttalad i gruppen med äldre patienter (>70 år), där risken att utveckla PHN efter zoster var reducerad till 10 % i vaccingruppen jämfört med 19 % i placebogrupperna.

Tabell 4: Effekten av ZOSTAVAX på PHN[†]-incidensen jämfört med placebo i SPS med försökspersoner 60 år eller äldre*

Åldersgrupp [‡]	ZOSTAVAX			Placebo			Vaccineffekt (95 % CI)
	Antal patienter	Antal PHN-fall	Incidensfrekvens av PHN per 1 000 personår	Antal patienter	Antal PHN-fall	Incidensfrekvens av PHN per 1 000 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	8 884	19	0,7	8 891	57	2,1	67 % (43 %, 81 %)
70-79	7 621	12	0,5	7 559	45	2,0	74 % (49 %, 87 %)

[†] PHN definierades som zosterassocierad smärta uppskattad till >3 (på en skala 0–10) som fortsätter eller uppträder mer än 90 dagar efter debut av zosterutslag med hjälp av Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)

* Tabellen baserad på Modified Intent-to-treat (ITT)-populationen som inkluderade alla randomiserade försökspersoner i studien som följdes i minst 30 dagar efter vaccination och inte utvecklade ett utvärderbart fall av zoster inom de 30 första dagarna efter vaccination

[‡] Åldersskikt vid randomisering var 60–69 och ≥70 år

[§] Åldersjusterad uppskattning baserad på åldersskikten (60–69 och ≥70 år) vid randomisering

ZOSTAVAX reducerade signifikant zoster-smärtan enligt "Burden of Illness" (BOI)-poängen (se tabell 5).

Tabell 5: Reduktion av den zoster-associerade smärtan enligt BOI[†]-poängen i SPS med försökspersoner 60 år eller äldre

Åldersgrupp [‡]	ZOSTAVAX			Placebo			Vaccineffekt (95 % KI)
	Antal patienter	Antal bekräftade fall av zoster	Genomsnittlig BOI-poäng	Antal patienter	Antal bekräftade fall av zoster	Genomsnittlig BOI-poäng	
≥ 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	8 884	193	3,47	8 891	308	7,78	55 % (40 %, 67 %)
70-79	7 621	156	3,04	7 559	261	7,43	59 % (43 %, 71 %)

[†] BOI-poängen för zoster-smärta är en sammansatt poäng som omfattar incidens, svårighet och varaktighet för akut och kronisk zoster-associerad smärta över en sex månaders uppföljningsperiod.

[‡] Åldersskikt vid randomisering var 60-69 och ≥70 år

Prevention av HZ-fall med svår smärta i hela studiepopulationen SPS

ZOSTAVAX reducerade incidensen av zoster med svår och långvarig smärta (poäng för svårighetsgrad och varaktighet >600) med 73 % (95 % KI: [46 till 87 %]) jämfört med placebo (11 respektive 40 fall).

Reduktion av zoster-smärtans svårighetsgrad och varaktighet hos vaccinerade individer som utvecklat zoster

Med avseende på den akuta smärtan (smärta mellan dag 0-30) fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan vaccingruppen och placebogruppen.

Bland vaccinerade individer som utvecklat PHN reducerade emellertid ZOSTAVAX signifikant PHN-associerad (kronisk) smärta jämfört med placebo. Under perioden från 90 dagar efter utslagets debut till uppföljningens slut skedde en 57-procentig minskning av poängen för svårighetsgrad och varaktighet (medelpoängen var 347 för ZOSTAVAX och 805 för placebo; $p=0,016$).

Totalt sett bland vaccinerade individer som utvecklat zoster reducerade ZOSTAVAX signifikant total akut och kronisk zoster-associerad smärta jämfört med placebo. Över den 6 månader långa (akut och kronisk) uppföljningsperioden skedde en 22 % reduktion ($p = 0,008$) i poängen för svårighetsgrad och varaktighet och en 52 % (95 % KI [7 till 74 %]) reduktion (från 6,2 % till 3,5 %) av risken att få zoster med svår och långvarig smärta (poäng för svårighetsgrad och varaktighet på >600).

Varaktighet av ZOSTAVAX skyddseffekt

Varaktigheten av skyddet efter vaccination har utvärderats genom en långtidsuppföljning i "Short-term Persistence Substudy" (STPS) och "Long-term Persistence Substudy" (LTPS), som bekräftar att ZOSTAVAX ger fortsatt effekt under de studerade uppföljningsperioderna. STPS initierades för att införskaffa ytterligare information om varaktigheten av vaccinetts effekt för försökspersoner som fick ZOSTAVAX i SPS.

Varaktigheten av ZOSTAVAX effekt studerades 4 till 7 år efter vaccination i STPS, som omfattade 7 320 försökspersoner som tidigare vaccinerats med ZOSTAVAX och 6 950 patienter som tidigare vaccinerats med placebo i SPS-studien (genomsnittlig ålder vid inkluderingen i STPS-studien var 73,3 år), och 7 till 10 år efter vaccination i "Long-term Persistence Substudy" (LTPS), som omfattade 6 867 patienter som tidigare vaccinerats med ZOSTAVAX (genomsnittlig ålder vid inkluderingen i STPS-studien var 74,5 år). Medianuppföljning var ~1,2 år (intervall är en dag till 2,2 år) och ~3,9 år (intervall är en vecka till 4,75 år) i STPS respektive LTPS. Patienter som fått placebo, erbjöds under STPS-studiens gång ZOSTAVAX vid en tidpunkt då de ansågs ha fullföljt STPS-studien. En samtidig placebokontroll var inte tillgänglig i LTPS; data från tidigare placebobehandlade patienter användes för att beräkna vaccinetts effekt.

I STPS fanns det 84 utvärderingsbara zoster-fall [8,4/1000 personår] i ZOSTAVAX-gruppen och 95 utvärderingsbara fall [14,0/1000 personår] i placebogruppen. Vaccinets beräknade effekt under STPS-studiens uppföljningsperiod var 40 % (95 % KI: [18 till 56 %]) för zoster-incidens, 60 % (95 % KI: [-10 till 87 %]) för PHN-incidens och 50 % (95 % KI: [14 till 71 %]) för zoster-BOI.

I LTPS-analyserna rapporterades 263 utvärderingsbara zoster-fall bland 261 patienter [10,3/1000 personår]. Vaccinets beräknade effekt under LTPS-studiens uppföljningsperiod var 21 % (95 % KI: [11 till 30 %]) för zoster-incidens, 35 % (95 % KI: [9 till 56 %]) för PHN-incidens och 37 % (95 % KI: [27 till 46 %]) för zoster-BOI.

Studie av långtidseffekten hos individer som är 50 år eller äldre

I en storskalig prospektiv amerikansk observationsstudie av kohorter på långtidseffekten av ZOSTAVAX följdes individer som är 50 år eller äldre vid vaccinationstillfället för att kartlägga förekomst av HZ och PHN med hjälp av validerade effektmått.

Av 1 505 647 studerade individer erhöll 507 444 ZOSTAVAX mellan 2007 och 2018. Totalt sett observerades 75 135 fall av bekräftad HZ och 4 954 fall av bekräftad PHN (>90 dagar av zoster-associerad smärta). Resultaten visar att ZOSTAVAX är effektivt avseende minskad incidens i HZ och PHN i över 8-10 år hos vaccinerade individer jämfört med en icke-vaccinerad referensgrupp.

Uppskattningar av vaccineffektivitet (VE) mot HZ baserat på ålder vid vaccinationstillfället och genomsnittlig uppskattning av VE under de första 3, 5, 8 och 10 åren efter vaccination visas nedan (se tabell 6).

Tabell 6: VE† av ZOSTAVAX mot HZ under studieperioden samt genomsnittlig VE under 3, 5, 8 och 10 år baserat på ålder vid vaccinationstillfället. Studieperiod 2007 till 2018.

	Ålder vid vaccinationstillfället*				
	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80+ år	Bland alla åldersgrupper
	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)
VE över studieperioden†					
2007-2018	48 % (44; 51)	47 % (46; 49)	44 % (42; 46)	41 % (38; 45)	46 % (45; 47)
Genomsnittlig VE§					
3 år efter vaccination	57 % (52; 61)	57 % (55; 58)	50 % (48; 53)	48 % (44; 52)	54 % (53; 55)
5 år efter vaccination	50 % (46; 54)	51 % (49; 52)	46 % (44; 48)	41 % (37; 45)	48 % (47; 49)
8 år efter vaccination	42 % (34; 49)	44 % (42; 46)	39 % (37; 42)	36 % (31; 40)	42 % (40; 43)
10 år efter vaccination		40 % (38; 42)	36 % (33; 39)	31 % (26; 36)	38 % (37; 40)

† VE uppskattades för den första episoden med herpes zoster under uppföljning och beräknades enligt (1-hazard ratio)*100

* Cox modell justerad för kalendertid, ålder, ras/etnisk tillhörighet, användandet av hälso- och sjukvårdsresurser (influensavaccination och antal veckor med ett primärvårdsbesök per år), co-morbida tillstånd (DxCG score, HCUP risk score), status immunosuppression vid uppföljning

‡ VE över studieperioden avser VE beräknad över hela studiedurationen (2007-2018)

§ Genomsnittlig VE beräknades som det viktade genomsnittet av de årliga uppskattningarna av VE under 3, 5, 8 respektive 10 år, där vikterna avser proportionen av den totala tidsperioden som omfattades

¶ Data inte tillgänglig

Förkortningar: VE betecknar vaccineffektivitet, KI konfidensintervall, DxCG diagnostisk kostnadsgrupp (diagnostic cost group); HCUP hälso-och sjukvårdskostnader och projektanvändande (healthcare cost and utilization project)

Uppskattningar av VE mot PHN baserat på åldersgrupp vid vaccinationstillfället och genomsnittliga uppskattningar av VE under de första 3, 5 och 8 åren efter vaccination visas nedan (se tabell 7)

Tabell 7: VE† av ZOSTAVAX mot postherpetisk neuralig (PHN) under studieperioden samt genomsnittlig VE under 3, 5 och 8 år baserat på ålder vid vaccinationstillfället. Studieperiod 2007 till 2018.

	Ålder vid vaccinationstillfället*				
	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80+ år	Bland alla åldersgrupper
	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)
VE över studieperioden‡					
2007-2018	63 % (43; 76)	65 % (60; 69)	60 % (55; 64)	62 % (55; 68)	62 % (59; 65)
Genomsnittlig VE§					
3 år efter vaccination	68 % (40; 83)	76 % (71; 81)	71 % (65; 76)	69 % (60; 77)	72 % (68; 75)
5 år efter vaccination	62 % (40; 76)	71 % (66; 75)	66 % (61; 71)	63 % (54; 70)	67 % (64; 70)
8 år efter vaccination		64 % (59; 69)	61 % (56; 66)	60 % (50; 68)	61 % (58; 65)

† VE uppskattades för den första episoden med herpes zoster under uppföljning och beräknades enligt (1-hazard ratio)*100

* Cox modell justerad för kalendertid, ålder, ras/etnisk tillhörighet, utnyttjande av hälso- och sjukvårdsresurser (influensavaccination och antal veckor med ett primärvårdsbesök per år), samsjukliga tillstånd (DxCG score, HCUP risk score), status immunosuppression vid uppföljning

‡ VE över studieperioden avser VE beräknad över hela studiedurationen (2007-2018)

§ Genomsnittlig VE beräknades som det viktade genomsnittet av de årliga uppskattningarna av VE under 3, 5 respektive 8 år, där vikterna avser proportionen av den totala tidsperioden som omfattades

¶ Data inte tillgänglig

Förkortningar: VE betecknar vaccineffektivitet, KI konfidensintervall, DxCG diagnostisk kostnadsgrupp (diagnostic cost group); HCUP hälso-och sjukvårdskostnader och projektanvändande (healthcare cost and utilization project)

ZOSTAVAX immunogenicitet

Shingles Prevention Study (SPS)

I SPS utvärderades immunsvarerna efter vaccination i en delgrupp av de rekryterade patienterna (N=1395). ZOSTAVAX framkallade signifikant högre VZV-specifika immunsvar 6 veckor efter vaccination jämfört med placebo.

ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST)

I ZEST utvärderades immunsvarerna efter vaccination i en slumpmässig subgrupp (n=1 136 för ZOSTAVAX och n=1 133 för placebo) med 10 % av de rekryterade försökspersonerna i ZEST. ZOSTAVAX framkallade signifikant högre VZV-specifika immunsvar vid 6 veckor efter vaccination jämfört med placebo.

När utvärdering gjordes 4 veckor efter vaccination visades immunogeniciteten hos den föreliggande, i kylskåp stabila beredningen vara liknande immunogeniciteten hos den tidigare frusna beredningen av ZOSTAVAX.

Försökspersoner som fick ZOSTAVAX subkutant (s.c.) eller intramuskulärt (i.m.)

I en öppen, randomiserad, kontrollerad klinisk studie administrerades ZOSTAVAX antingen subkutant eller intramuskulärt till 353 patienter som var 50 år eller äldre. Patienter med allvarlig trombocytopeni eller annan koagulationsrubbning exkluderades. VZV-specifika immunsvar på ZOSTAVAX vid vecka 4 efter vaccination var jämförbara antingen de administrerats subkutant eller intramuskulärt.

Samtidig administrering

I en dubbelblind, kontrollerad klinisk prövning randomiserades 762 vuxna personer som var 50 år eller äldre till att få en enda dos ZOSTAVAX, administrerad antingen samtidigt (N=382) eller icke-samtidigt (N=380) med ett inaktiverat, spjälkat influensavaccin. Liknande VZV-specifika immunsvar erhöles för båda vaccinerne fyra veckor efter vaccinering, vare sig administreringen var samtidig eller icke-samtidig.

I en dubbelblind, kontrollerad klinisk prövning randomiserades 473 vuxna personer som var 60 år eller äldre till att få en enda dos ZOSTAVAX, administrerad antingen samtidigt (N=237) eller icke-samtidigt (N=236) med 23-valent polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner. Fyra veckor efter vaccineringen var de VZV-specifika immunsvarerna för samtidig administrering inte likvärdiga VZV-specifika immunsvar för icke-samtidig administrering. I en amerikansk kohortstudie av effektiviteten hos 35 025 vuxna ≥ 60 års ålder kunde däremot ingen ökad risk för herpes zoster observeras hos individer som fått ZOSTAVAX samtidigt som 23-valent polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner (N=16 532) jämfört med individer som fått ZOSTAVAX under en månad upp till ett år efter rutinvaccination med 23-valent polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner (N=18 493). Justerad hazard ratio för jämförelse av incidensfrekvensen i HZ mellan de två grupperna var 1,04 (95 % KI; 0,92; 1,16) under en median uppföljningstid på 4,7 år. Dessa data indikerar inte att samtidig administrering förändrar effektiviteten av ZOSTAVAX.

Vuxna som haft herpes zoster (HZ) före vaccination

I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk prövning administrerades ZOSTAVAX till 100 patienter, som var 50 år eller äldre och som haft herpes zoster (HZ) före vaccination, för att bedöma immunogenicitet och säkerhet (se avsnitt 4.8) för ZOSTAVAX. ZOSTAVAX inducerade ett signifikant högre VZV-specifikt immunsvar 4 veckor efter vaccination, jämfört med placebo. VZV-specifika immunsvar var generellt sett liknande hos patienter i åldrarna 50 till 59 jämfört med patienter ≥ 60 års ålder.

Vuxna som får extra doser/revaccineras

Behovet av, eller tidpunkten för, en boosterdos ZOSTAVAX har ännu inte fastställts.

I en öppen studie gavs ZOSTAVAZ som: (1) en boosterdos till 201 patienter 70 år eller äldre utan tidigare zoster som hade fått en första dos cirka 10 år tidigare under deltagande i SPS, samt (2) som en första dos till 199 patienter 70 år eller äldre utan tidigare zoster. De VZV-specifika immunsvaren 6 veckor efter vaccinering uppmätt med gpELISA var jämförbara i boosterdosgruppen och gruppen som fick en första dos.

Försökspersoner med kronisk/underhållsbehandling med systemiska kortikosteroider

I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk prövning administrerades ZOSTAVAX till 206 patienter som var 60 år eller äldre som fick kronisk/underhållsbehandling med systemiska kortikosteroider med en daglig dos motsvarande 5 till 20 mg prednison under minst 2 veckor innan inklusion, och under 6 veckor eller mer efter vaccination för att utvärdera immunogenicitet och säkerhetsprofil för ZOSTAVAX. Jämfört med placebo, genererade ZOSTAVAX ett högre VZV-specifikt immunsvär 6 veckor efter vaccination.

Vuxna med hiv-infektion och bevarat immunförsvar

I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie administrerades ZOSTAVAX till vuxna med hiv-infektion (18 år och äldre; medianålder 49 år) som fick lämplig antiretroviral behandling med bevarat immunförsvar (CD4+ T-cellsantal ≥ 200 celler/ μ l). Även om ZOSTAVAX är indicerat för endosregim (se avsnitt 4.2) användes en tvådosregim. Tvåhundraåttiosex patienter fick två doser och 9 patienter fick endast en dos. De VZV-specifika immunsvaren efter dos 1 och 2 var likvärdiga (se avsnitt 4.3).

Patienter med försvagat immunförsvar

Vaccinet har inte studerats på patienter med försvagad immunitet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ZOSTAVAX i alla grupper av den pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej tillämpligt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga gängse icke-kliniska studier har utförts, men det finns inga icke-kliniska problem som anses relevanta för klinisk säkerhet utöver data som ingår i andra avsnitt i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Sackaros

Hydrolyserad gelatin

Natriumklorid

Kaliumdihydrogenfosfat

Kaliumklorid

Natrium-L-glutamat-monohydrat

Dinatriumfosfat

Natriumhydroxid (för att justera pH)

Urea

Vätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter beredning ska vaccinet användas omedelbart. Brukslösningens hållbarhet har dock visats vara 30 minuter vid förvaring vid 20°C-25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen för att skyddas mot ljus.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

ZOSTAVAX med vätska för beredning som levereras i en injektionsflaska:

Pulver i en injektionsflaska (glas) med en propp (butylgummi) och "flip off"-lock (aluminium) och vätska i en injektionsflaska (glas) med propp (klorbutylgummi) och "flip off"-lock (aluminium) i förpackningsstorlekarna 1 eller 10.

ZOSTAVAX med vätska för beredning som levereras i en förfylld spruta:

Pulver i en injektionsflaska (glas) med en propp (butylgummi) och "flip off"-lock (aluminium) och vätska i en förfylld spruta (glas) med kolvpropp (klorbutylgummi) och spetshylsa (styrenbutadiengummi) med en eller två lösa kanyler i förpackningsstorlekarna 1, 10 eller 20.

Pulver i en injektionsflaska (glas) med en propp (butylgummi) och "flip off"-lock (aluminium) och vätska i en förfylld spruta (glas) med kolvpropp (klorbutylgummi) och spetshylsa (styrenbutadiengummi) utan kanyl i förpackningsstorlekarna 1, 10 eller 20.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före beredning är vaccinpulvret en vit till benvit, kompakt kristallisk klump. Vätskan är klar och färglös. Färdigberedd är ZOSTAVAX en halvklar till klar, benvit till blekgul vätska.

Undvik kontakt med desinfektionsmedel eftersom de kan inaktivera vaccinviruset.

För att bereda vaccinet, använd den medföljande vätskan.

Det är viktigt att använda en separat steril spruta och kanyl till varje patient för att undvika överföring av smittämnen från en individ till en annan.

En nål ska användas vid beredning och en separat, ny nål för injektion.

Beredningsanvisningar

ZOSTAVAX med vätska för beredning som levereras i en injektionsflaska:

Dra upp hela innehållet i injektionsflaskan med vätska i en spruta.

Injicera hela innehållet i sprutan i injektionsflaskan som innehåller pulvret.

Blanda försiktigt för att lösa upp pulvret helt.

Före administrering ska det beredda vaccinet inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och/eller onormala fysikaliska förändringar. Kassera vaccinet om något avvikande observeras.

Vaccinet bör administreras omedelbart efter beredning för att minimera aktivitetsförlust. Kassera berett vaccin om det inte använts inom 30 minuter.

Frys ej det beredda vaccinet.

Dra upp hela mängden berett vaccin från injektionsflaskan in i en spruta, byt nål och injicera hela volymen subkutant eller intramuskulärt.

ZOSTAVAX med vätska för beredning som levereras i en förfylld spruta:

För att fästa nålen ska den placeras ordentligt på sprutans spets och vridas ett kvarts varv (90°) för att säkra kopplingen.

Injicera hela innehållet i sprutan som innehåller vätskan in i injektionsflaskan som innehåller pulvret. Skaka försiktigt så att det blandas väl.

Före administrering ska det beredda vaccinet inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och/eller onormala fysikaliska förändringar. Kassera vaccinet om något avvikande observeras.

Vaccinet bör administreras omedelbart efter beredning för att minimera aktivitetsförlust. Kassera berett vaccin om det inte använts inom 30 minuter.

Frys ej det beredda vaccinet.

Dra upp hela mängden berett vaccin från injektionsflaskan in i en spruta, byt nål och injicera hela volymen subkutant eller intramuskulärt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: den 19 maj 2006

Förnyat godkännande: den 11 februari 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.