

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZOSTAVAX, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
ZOSTAVAX, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Gordelroos (herpes zoster) vaccin (levend)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,65 ml):

Varicella-zoster-virus¹, Oka/Merck-stam, (levend, verzwakt) niet minder dan 19400 PFU²

¹geproduceerd in menselijke diploïde (MRC-5) cellen

²PFU = plaquevormende eenheden (“plaque forming units”)

Dit vaccin kan sporen van neomycine bevatten. Zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Het poeder is een witte tot gebroken witte compacte kristallijnen prop.

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZOSTAVAX is geïndiceerd voor de preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie (PHN) door herpes zoster.

ZOSTAVAX is geïndiceerd voor vaccinatie bij personen van 50 jaar of ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen moeten een enkelvoudige dosis (0,65 ml) krijgen.

De behoefte aan een booster dosis is niet bekend. Zie rubrieken 4.8 en 5.1.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ZOSTAVAX bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing van Zostavax bij kinderen en adolescenten voor de preventie van een primaire varicella-infectie (waterpokken).

Wijze van toediening

Het vaccin kan subcutaan (s.c.) of intramusculair (i.m.) worden geïnjecteerd, bij voorkeur in het gebied van de deltaspier (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het vaccin dient bij patiënten met ernstige trombocytopenie of een stollingsstoornis subcutaan te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Het vaccin mag nooit intravasculair worden geïnjecteerd.

Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor vermelde reststoffen (bv. neomycine).
- Primaire en verworven immunodeficiëntie door aandoeningen zoals: acute en chronische leukemievormen; lymfoom; andere aandoeningen die een invloed hebben op het beenmerg of het lymfevatenstelsel; immunosuppressie door HIV/aids (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1); cellulaire immunodeficiëntievormen.
- Behandeling met immunosuppressiva (inclusief corticosteroïden in een hoge dosis) (zie rubrieken 4.4 en 4.8). ZOSTAVAX is echter niet gecontra-indiceerd voor gebruik bij personen die corticosteroïden plaatselijk of door inhalatie toegediend krijgen of bij een lage dosis systemische corticosteroïden, en ook niet bij patiënten die corticosteroïden als substitutietherapie krijgen, bv. bij bijnierschorsinsufficiëntie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).
- Actieve, onbehandelde tuberculose.
- Zwangerschap. Zwangerschap dient tevens te worden voorkomen gedurende de eerste maand na vaccinatie (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er moet altijd een geschikte medische behandeling en toezicht beschikbaar zijn in geval van een zeldzame anafylactische/anafylactoïde reactie na de toediening van het vaccin. De mogelijkheid bestaat immers dat een overgevoeligheidsreactie optreedt, niet alleen voor de werkzame bestanddelen maar ook voor de hulpstoffen en reststoffen (bv. neomycine) die in het vaccin aanwezig zijn (zie rubrieken 4.3, 4.8 en 6.1).

Een allergie voor neomycine uit zich meestal als contactdermatitis. Een geschiedenis van contactdermatitis door neomycine vormt echter geen contra-indicatie om een levend-virusvaccin toegediend te krijgen.

ZOSTAVAX is een levend, verzwakt varicella-zoster vaccin en toediening kan resulteren in verspreide ziekte bij individuen die lijden aan immunosuppressie of immunodeficiëntie. Bij patiënten die eerder werden behandeld met immunosuppressiva dient vóór toediening van Zostavax het herstel van het immuunsysteem nauwkeurig te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.3).

Bij volwassenen met een vastgestelde besmetting met HIV, met of zonder bewijs van immunosuppressie, zijn de veiligheid en werkzaamheid van ZOSTAVAX niet vastgesteld (zie rubriek 4.3). Er is echter een fase II veiligheids- en immunogeniciteitsstudie bij met HIV besmette volwassenen met behouden immuunfunctie (CD4+T-celtelling ≥ 200 cellen/microliter) uitgevoerd (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Dit vaccin dient bij personen met ernstige trombocytopenie of een stollingsstoornis subcutaan te worden toegediend, aangezien intramusculaire injectie bij deze personen een bloeding kan veroorzaken.

ZOSTAVAX is niet geïndiceerd voor de behandeling van herpes zoster of PHN.

Bij personen die een matige tot ernstige acute met koorts gepaard gaande ziekte of een infectie hebben, dient de vaccinatie te worden uitgesteld.

Zoals bij alle vaccins is het mogelijk dat vaccinatie met ZOSTAVAX niet bij alle gevaccineerde personen tot bescherming leidt. Zie rubriek 5.1.

Overdracht

In klinische studies met ZOSTAVAX is er geen overdracht van het vaccinvirus gerapporteerd. Uit de ervaring na het op de markt brengen van varicellavaccins blijkt echter dat in zeldzame gevallen een overdracht van het vaccinvirus kan optreden tussen personen die een varicella-achtige huiduitslag ontwikkelen en personen die daarvoor vatbaar zijn [bijvoorbeeld jonge kleinkinderen die vatbaar zijn voor het varicella-zostervirus (VZV)]. De overdracht van het vaccinvirus door personen die het varicellavaccin toegediend kregen en die geen huiduitslag gelijkend op die van het varicella-zostervirus (VZV) ontwikkeld hebben, werd eveneens gerapporteerd. Dit is een theoretisch risico bij vaccinatie met ZOSTAVAX. Het risico van overdracht van het verzwakte vaccinvirus van een gevaccineerd persoon op een vatbare persoon moet worden afgewogen tegen het risico van het ontwikkelen van de gewone herpes zoster en de mogelijke overdracht van het wild-type VZV op een vatbare persoon.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

ZOSTAVAX kan gelijktijdig met een geïnactiveerd influenzavaccin toegediend worden als afzonderlijke injecties en op verschillende plaatsen op het lichaam (zie rubriek 5.1).

ZOSTAVAX en 23-valent polysacharide pneumokokkenvaccin mogen niet gelijktijdig worden toegediend omdat gelijktijdig gebruik in klinisch onderzoek resulteerde in een verminderde immunogeniciteit van ZOSTAVAX (zie rubriek 5.1). Daarom moet bij toediening van de twee vaccins een tussenperiode van minstens 4 weken worden overwogen.

Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik met andere vaccins.

De gelijktijdige toediening van ZOSTAVAX met antivirale medicatie waarvan bekend is dat die werkzaam is tegen VZV is niet beoordeeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ZOSTAVAX bij zwangere vrouwen. Conventioneel niet-klinisch onderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het is echter bekend dat een infectie met het in de natuur voorkomend varicella-zostervirus soms schadelijke effecten bij de foetus veroorzaakt. ZOSTAVAX wordt niet aanbevolen voor toediening aan zwangere vrouwen. In elk geval dient een zwangerschap vermeden te worden gedurende één maand volgend op de vaccinatie (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of VZV in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat ZOSTAVAX niet moet worden toegediend, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van vaccinatie voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

ZOSTAVAX werd niet in fertiliteitsonderzoeken beoordeeld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoedelijk heeft ZOSTAVAX echter geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij klinische hoofdstudies waren reacties op de injectieplaats de meest voorkomende bijwerkingen. Hoofdpijn en pijn in de extremiteit waren de meest voorkomende systemische bijwerkingen. Volgens de meldingen was het merendeel van deze plaatselijke en systemische bijwerkingen licht van intensiteit. Vaccingerelateerde ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 0,01% van de met ZOSTAVAX gevaccineerde personen en de met placebo gevaccineerde personen.

Gegevens van een klinische studie (n=368) toonden aan dat het veiligheidsprofiel van de huidige gekoelde formulering vergelijkbaar is met dat van de bevroren formulering.

b. Overzicht ongewenste voorvallen in tabelvorm

Bij klinische studies is de algemene veiligheid beoordeeld bij meer dan 57.000 volwassenen die met ZOSTAVAX werden gevaccineerd.

Tabel 1 toont de vaccingerelateerde bijwerkingen op de injectieplaats en systemische bijwerkingen die in de studie “ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial” (ZEST) en in de “Adverse Event Monitoring Substudy” van de “Shingles Prevention Study” (SPS) in de 42 dagen na vaccinatie met een significant hogere incidentie zijn gemeld bij de vaccingroep dan bij de placebogroep.

Ook aanvullende bijwerkingen, spontaan gemeld in het kader van postmarketingsurveillance, zijn opgenomen in Tabel 1. Aangezien deze voorvallen op vrijwillige basis gemeld zijn en betrekking hebben op een populatie van onbekende omvang, is het niet mogelijk een betrouwbare schatting te geven van de frequentie ervan, of te achterhalen of er een causaal verband bestaat met de blootstelling aan het vaccin. De frequentie van deze bijwerkingen is daarom geschat op basis van de bijwerkingen die bij SPS en ZEST zijn gemeld (hierbij is geen rekening gehouden met het feit of er volgens de onderzoeker sprake was van een verband met het vaccin).

Bij het toekennen van frequentie categorieën aan de bijwerkingen is de volgende indeling gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$);

Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij klinische studies en in het kader van postmarketingsurveillance

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Varicella, Herpes zoster (vaccinstam)	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie (hals, oksel)	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ¹	Vaak
Oogaandoeningen	Necrotiserende retinitis (patiënten die immunosuppressiva nemen)	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, myalgie, Pijn in extremiteit ¹	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaats: erytheem ^{1,2} , pijn/gevoeligheid ^{1,2} , pruritus ^{1,2} , zwelling ^{1,2}	Zeer vaak
	Injectieplaats: induratie ¹ , hematoom ¹ , warmtegevoel ¹ , huiduitslag, pyrexie	Vaak
	Injectieplaats: urticaria	Zelden

¹ Gemeld bij klinische studies.

² Gemeld wanneer er specifiek naar gevraagd werd binnen 5 dagen na vaccinatie..

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

Vaccingerelateerde reacties op de injectieplaats kwamen onder met ZOSTAVAX gevaccineerde personen significant vaker voor dan onder personen die gevaccineerd werden met placebo. Bij de SPS-studie was de totale incidentie van vaccingerelateerde reacties op de injectieplaats bij personen van 60 jaar en ouder 48% voor ZOSTAVAX en 17% voor placebo.

Bij de ZEST-studie was de totale incidentie van vaccingerelateerde reacties op de injectieplaats bij personen van 50 tot en met 59 jaar 63,9% voor ZOSTAVAX en 14,4% voor placebo. Volgens de meldingen was het merendeel van deze bijwerkingen licht van intensiteit.

Bij andere klinische studies waarbij ZOSTAVAX onderzocht werd bij personen van 50 jaar of ouder, waaronder een studie waarbij gelijktijdige toediening van een geïnactiveerd influenzavaccin plaatsvond, werden bij personen van 50 tot en met 59 jaar naar verhouding meer reacties op de injectieplaats gerapporteerd die licht tot matig van intensiteit waren dan bij personen ≥ 60 jaar (zie rubriek 5.1).

Bij personen van 50 jaar of ouder werd ZOSTAVAX subcutaan (s.c.) of intramusculair (i.m.) toegediend (zie rubriek 5.1). Hoewel het algemene veiligheidsprofiel op andere punten voor de s.c. en i.m. toedieningsweg vergelijkbaar was, bleken reacties op de injectieplaats bij i.m. gebruik significant minder vaak voor te komen dan bij s.c. gebruik (respectievelijk bij 34% en 64% van de personen).

Herpes zoster/herpes-zosterachtige huiduitslag en varicella/varicella-achtige huiduitslag bij klinische studies

Bij klinische studies kwam herpes zoster/herpes-zosterachtige huiduitslag in de eerste 42 dagen na vaccinatie bij zowel ZOSTAVAX-gebruikers als placebo-gebruikers weinig voor. Het merendeel van de gevallen van huiduitslag werd als licht tot matig aangemerkt; in de klinische setting werden geen

complicaties als gevolg van huiduitslag waargenomen. Het merendeel van de gemelde gevallen van huiduitslag waarbij PCR-analyse VZV-positiviteit aantoonde, bleek verband te houden met VZV van het wildtype.

Bij de studies SPS en ZEST werd herpes zoster/herpes-zosterachtige huiduitslag in zowel de ZOSTAVAX-groep als de placebogroep bij minder dan 0,2% van de personen gemeld en bleek er tussen de twee groepen geen significant verschil te bestaan. Het aandeel personen waarbij varicella/varicella-achtige huiduitslag werd gemeld, was in beide groepen lager dan 0,7%.

In geen van de bij SPS en ZEST afgenomen monsters werd de Oka/Merck-stam van VZV aangetoond. VZV werd aangetoond in één (0,01%) monster van een ZOSTAVAX-gebruiker bij wie varicella/varicella-achtige huiduitslag was gemeld, maar er kon niet worden vastgesteld om welke virusstam (het wildtype of de Oka/Merck-stam) het ging. Bij alle andere klinische studies samen werd de Oka/Merck-stam bij PCR-analyse slechts aangetoond in de laesiemonsters van 2 personen bij wie varicella-achtige huiduitslag was gemeld (ontstaan op dag 8 en dag 17).

d. Bijzondere populaties

Volwassenen met een voorgeschiedenis van herpes zoster voorafgaand aan de vaccinatie
ZOSTAVAX werd toegediend bij personen van 50 jaar of ouder die een voorgeschiedenis van herpes zoster (HZ) hadden voorafgaand aan de vaccinatie (zie rubriek 5.1). Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel bij deze personen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat was waargenomen bij de “Adverse Event Monitoring Substudy” van SPS.

Volwassenen onder chronische/onderhoudsbehandeling met systemische corticosteroiden
Bij personen van 60 jaar of ouder die gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan rekrutering en gedurende minstens 6 weken na de vaccinatie chronische/onderhoudsbehandeling met systemische corticosteroiden ondergingen met een dagelijkse dosering overeenkomend met 5 tot 20 mg prednison, bleek het veiligheidsprofiel over het geheel genomen vergelijkbaar te zijn met het veiligheidsprofiel dat was waargenomen bij de “Adverse Event Monitoring Substudy” van SPS (zie rubrieken 4.3 en 5.1).

Met HIV besmette volwassenen met een behouden immuunfunctie
Bij een klinische studie werd ZOSTAVAX toegediend aan met HIV besmette volwassenen (18 jaar of ouder, CD4+T-celtelling ≥ 200 cellen/ μ l) (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel was over het geheel genomen vergelijkbaar met dat bij de “Adverse Event Monitoring Substudy” van SPS. Bijwerkingen werden gevolgd tot dag 42 na de vaccinatie en ernstige bijwerkingen gedurende de gehele studieperiode (dus tot en met dag 180). Bij de 295 personen die ZOSTAVAX kregen, werd één geval van ernstige vaccingerelateerde maculopapulaire huiduitslag gemeld, op dag 4 na dosis 1 van ZOSTAVAX (zie rubriek 4.3).

VZV-seronegatieve volwassenen

Op grond van beperkte gegevens uit 2 klinische studies waarbij VZV-seronegatieve of laag-seropositieve personen (van 30 jaar of ouder) een levend, verzwakt zoster vaccin kregen, bleken de bevindingen wat betreft reacties op de injectieplaats en systemische reacties over het geheel genomen vergelijkbaar te zijn met die bij andere personen die in het kader van een klinische studie ZOSTAVAX hadden gekregen. Koorts werd gemeld bij 2 van de 27 personen. Bij geen van de personen werd varicella-achtige of herpes-zosterachtige huiduitslag gemeld. Er werden geen ernstige vaccingerelateerde bijwerkingen gemeld.

e. Andere studies

Volwassenen bij wie extra doses werden toegediend/hervaccinatie plaatsvond

Bij een klinische studie kregen volwassenen van 60 jaar of ouder 42 dagen na hun eerste dosis ZOSTAVAX een tweede dosis (zie rubriek 5.1). De frequentie van vaccingerelateerde bijwerkingen na de tweede ZOSTAVAX-dosis was in het algemeen vergelijkbaar met de frequentie die na de eerste dosis was waargenomen.

Bij een andere studie werd ZOSTAVAX toegediend als boosterdosering bij personen van 70 jaar of ouder zonder voorgeschiedenis van HZ die circa 10 jaar eerder een eerste dosis hadden gekregen, en als eerste dosis bij personen van 70 jaar of ouder zonder voorgeschiedenis van HZ (zie rubriek 5.1). De frequentie van vaccingerelateerde bijwerkingen na gebruik van ZOSTAVAX als boosterdosering was in het algemeen vergelijkbaar met de frequentie na gebruik van ZOSTAVAX als eerste dosis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is zelden melding gemaakt van toediening van een hogere dosis ZOSTAVAX dan aanbevolen. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met het profiel waargenomen bij de aanbevolen dosis ZOSTAVAX.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, viraal vaccin; ATC-code: J07BK02

Werkingsmechanisme

Iemand met een VZV-besmetting, inclusief degenen zonder een klinische geschiedenis van varicella, loopt het risico herpes zoster te ontwikkelen. Dit risico blijkt een causaal verband te hebben met een afname van de VZV-specifieke immuniteit. ZOSTAVAX bleek de VZV-specifieke immuniteit te versterken en men is van mening dat dit het mechanisme is waarmee het bescherming biedt tegen herpes zoster en de complicaties ervan. (Zie Immunogeniciteit).

Klinische werkzaamheid

De beschermende klinische werkzaamheid van ZOSTAVAX werd aangetoond bij twee grootschalige, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies waarbij personen ZOSTAVAX subcutaan geïnjecteerd kregen (zie Tabellen 2 en 3).

ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST) bij personen van 50 tot en met 59 jaar:

De ZEST-studie was een placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie waarbij 22.439 personen gerandomiseerd verdeeld werden over een groep die een enkele dosis ZOSTAVAX ontving of een enkele dosis placebo en vervolgens gedurende een mediane periode van 1,3 jaar (spreiding: 0 tot 2 jaar) werden gevolgd ter controle op ontwikkeling van herpes zoster. Definitieve vaststelling van gevallen van herpes zoster vond plaats door middel van polymerasekettingreactieanalyse (PCR-analyse) [86%], of, als er geen virus werd aangetoond, op grond van het oordeel van een klinische beoordelingscommissie [14%]. Onder ZOSTAVAX-gebruikers was de incidentie van herpes zoster significant lager dan onder degenen die placebo hadden gekregen (zie Tabel 2).

Tabel 2: Vergelijking van de werkzaamheid van ZOSTAVAX en placebo voor wat betreft de incidentie van herpes zoster bij de ZEST-studie onder personen van 50 tot en met 59 jaar*

ZOSTAVAX			Placebo			Werkzaamheid van vaccin (95%-BI)
Aantal personen	Aantal gevallen van herpes zoster	Incidentie van herpes zoster per 1000 persoonsjaren	Aantal personen	Aantal gevallen van herpes zoster	Incidentie van herpes zoster per 1000 persoonsjaren	
11.211	30	2,0	11.228	99	6,6	70% (54%, 81%)

* De analyse had betrekking op de intent-to-treatpopulatie (ITT-populatie), bestaande uit alle personen die bij ZEST waren gerandomiseerd.

Shingles Prevention Study (SPS) bij personen van 60 jaar en ouder:

De SPS-studie was een placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie waarbij 38.546 personen gerandomiseerd verdeeld werden over een groep die een enkele dosis ZOSTAVAX ontving of een enkele dosis placebo en vervolgens gedurende een mediane periode van 3,1 jaar (spreiding: 31 dagen tot 4,9 jaar) werden gevolgd ter controle op de ontwikkeling van herpes zoster.

In vergelijking met placebo leidde ZOSTAVAX tot een significant lagere incidentie van herpes zoster (zie Tabel 3).

Tabel 3: Vergelijking van de werkzaamheid van ZOSTAVAX en placebo voor wat betreft de incidentie van herpes zoster bij de SPS-studie bij personen van 60 jaar en ouder*

Leeftijdsgroep [†]	ZOSTAVAX			Placebo			Werkzaamheid van vaccin (95%-BI)
	Aantal personen	Aantal gevallen van herpes zoster	Incidentie van herpes zoster per 1000 persoonsjaren	Aantal personen	Aantal gevallen van herpes zoster	Incidentie van herpes zoster per 1000 persoonsjaren	
≥60	19.254	315	5,4	19.247	642	11,1	51% (44%, 58%)
60 t/m 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 t/m 79	7621	156	6,7	7559	261	11,4	41% (28%; 52%)

* De analyse had betrekking op de gemodificeerde intent-to-treatpopulatie (MITT-populatie), bestaande uit alle personen die bij de studie waren gerandomiseerd en gedurende ten minste 30 dagen na de vaccinatie werden gevolgd en bij wie in de eerste 30 dagen na vaccinatie geen evalueerbaar geval van herpes zoster tot ontwikkeling kwam.

† Bij randomisatie werden de leeftijdsgroepen 60 t/m 69 jaar en ≥70 jaar gehanteerd.

Bij de SPS werd de daling van herpes zoster bij vrijwel alle dermatomen waargenomen. Zoster ophthalmicus trad op bij 35 personen die met ZOSTAVAX waren gevaccineerd tegenover bij 69 personen die placebo toegediend hadden gekregen. Gezichtsstoornissen traden op bij 2 personen die met ZOSTAVAX waren gevaccineerd tegenover bij 9 personen die placebo toegediend hadden gekregen.

In vergelijking met placebo leidde ZOSTAVAX tot een significant lagere incidentie van Postherpetische Neuralgie (PHN) (zie Tabel 4). Bij de patiënten die herpes zoster ontwikkelden, verminderde ZOSTAVAX het risico om vervolgens PHN te ontwikkelen. Bij de vaccingroep bedroeg het risico om PHN na herpes zoster te ontwikkelen 9% (27/315), terwijl dit bij de placebogroep 13% (80/642) bedroeg. Dit effect was duidelijker bij de groep van oudere patiënten (≥ 70 jaar), bij wie het

risico om PHN na herpes zoster te ontwikkelen tot 10% daalde bij de vaccingroep tegenover tot 19% bij de placebogroep.

Tabel 4: Werkzaamheid van ZOSTAVAX op de incidentie van PHN[†] in vergelijking met placebo bij de SPS-studie bij personen van 60 jaar en ouder*

Leeftijdsgroep [‡]	ZOSTAVAX			Placebo			Werkzaamheid van vaccin (95%-BI)
	Aantal personen	Aantal gevallen van PHN	Incidentie van PHN per 1000 persoonsjaren	Aantal personen	Aantal gevallen van PHN	Incidentie van PHN per 1000 persoonsjaren	
≥60	19.254	27	0,5	19.247	80	1,4	67% [§] (48%, 79%)
60 t/m 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 t/m 79	7621	12	0,5	7559	45	2,0	74% (49%, 87%)

[†] PHN was gedefinieerd als aan herpes zoster gerelateerde pijn die aan de hand van de vragenlijst Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI) werd aangemerkt als ≥ 3 (op een schaal van 0 tot 10) en meer dan 90 dagen na aanvang van de herpes-zostergerelateerde huiduitslag was ontstaan of nog voortduurde.

* De gegevens in de tabel hebben betrekking op de gemodificeerde intent-to-treatpopulatie (MITT-populatie), bestaande uit alle personen die bij de studie waren gerandomiseerd en gedurende ten minste 30 dagen na de vaccinatie werden gevolgd en bij wie in de eerste 30 dagen na vaccinatie geen evalueerbaar geval van herpes zoster tot ontwikkeling kwam.

[‡] Bij randomisatie werden de leeftijdsgroepen 60 t/m 69 jaar en ≥ 70 jaar gehanteerd.

[§] Een voor leeftijd gecorrigeerde schatting op basis van de bij randomisatie gehanteerde leeftijdsgroepen (60 t/m 69 en ≥ 70 jaar).

ZOSTAVAX gaf een significant lagere ziektelast score (BOI-score) voor aan herpes zoster (HZ) gerelateerde pijn (zie Tabel 5).

Tabel 5: Vermindering van de aan zoster gerelateerde pijn, gemeten aan de hand van de BOI[†]-score, bij de SPS-studie bij personen van 60 jaar en ouder

Leeftijdsgroep [‡]	ZOSTAVAX			Placebo			Werkzaamheid van vaccin (95%-BI)
	Aantal personen	Aantal bevestigde gevallen van herpes zoster	Gemiddelde BOI-score	Aantal personen	Aantal bevestigde gevallen van herpes zoster	Gemiddelde BOI-score	
≥60	19.254	315	2,21	19.247	642	5,68	61% (51%, 69%)
60 t/m 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 t/m 79	7621	156	3,04	7559	261	7,43	59% (43%, 71%)

[†] De BOI-score voor aan herpes zoster gerelateerde pijn is een samengestelde score die betrekking heeft op de incidentie, de ernst en de duur van acute en chronische aan herpes zoster gerelateerde pijn die is opgetreden gedurende een opvolgperiode van 6 maanden.

[‡] Bij randomisatie werden de leeftijdsgroepen 60 t/m 69 jaar en ≥ 70 jaar gehanteerd.

Preventie van gevallen met HZ met ernstige pijn bij de volledige studiepopulatie van SPS

In vergelijking met placebo zorgde ZOSTAVAX voor een daling van de incidentie van herpes zoster met ernstige en langdurende pijn (score ernst-volgens-duur >600) met 73% (95% betrouwbaarheidsinterval: [46 tot 87%]) (respectievelijk 40 en 11 gevallen).

Daling van ernst-volgens-duur van pijn door herpes zoster bij gevaccineerde personen die herpes zoster ontwikkelden

Met betrekking tot de acute pijn (pijn tussen 0 en 30 dagen) was er geen statistisch significant verschil tussen de vaccingroep en de placebogroep.

In vergelijking met placebo zorgde ZOSTAVAX bij gevaccineerde personen die PHN ontwikkelden echter voor een significante daling van de (chronische) pijn door PHN. In de periode van 90 dagen na het optreden van de huiduitslag tot het einde van de opvolgperiode was er een daling met 57% voor de score ernst-volgens-duur (gemiddelde score van 347 voor ZOSTAVAX en 805 voor placebo; $p=0,016$).

Over het geheel genomen zorgde ZOSTAVAX bij gevaccineerde personen die herpes zoster ontwikkelden in vergelijking met een placebo voor een significante daling van de algemene acute en chronische pijn door herpes zoster. Gedurende een (acute en chronische) opvolgperiode van 6 maanden was er een daling van 22% ($p=0,008$) voor de score ernst-volgens-duur en een daling van 52% (95% betrouwbaarheidsinterval: [7 tot 74%]) (van 6,2% tot 3,5%) voor het risico om herpes zoster te hebben met ernstige en langdurende pijn (score ernst-volgens-duur van >600).

Duur van het beschermende effect van ZOSTAVAX

De duur van het beschermende effect na de vaccinatie werd geëvalueerd via langere opvolgperiodes bij de studies “Short-term Persistence Substudy” (STPS) en “Long-term Persistence Substudy” (LTPS). De bevindingen onderbouwden dat ZOSTAVAX gedurende de looptijd van de geëvalueerde opvolgperiodes voordeel blijft opleveren. De STPS-studie werd uitgevoerd om aanvullende informatie te verzamelen over de duur van de werkzaamheid van het vaccin bij de personen die bij de SPS-studie met ZOSTAVAX waren gevaccineerd.

De duur van de werkzaamheid van ZOSTAVAX werd bij de STPS-studie gedurende 4 tot 7 jaar na vaccinatie geëvalueerd, onder 7320 met ZOSTAVAX en 6950 met placebo gevaccineerden bij de SPS-studie (de gemiddelde leeftijd op het moment van rekrutering was 73,3 jaar). Bij de LTPS-studie werd de duur van de werkzaamheid van ZOSTAVAX gedurende 7 tot 10 jaar na vaccinatie geëvalueerd, onder 6867 personen die op een eerder moment gevaccineerd waren met ZOSTAVAX (de gemiddelde leeftijd op het moment van rekrutering voor de LTPS was 74,5 jaar). De mediane opvolgduur was bij de STPS en de LTPS respectievelijk ~1,2 jaar (spreiding: 1 dag tot 2,2 jaar) en circa 3,9 jaar (spreiding: 1 week tot 4,75 jaar). Tijdens de STPS werd ZOSTAVAX aangeboden aan met placebo gevaccineerde personen, waarna hun deelname aan de STPS-studie als beëindigd werd aangemerkt. Bij de LTPS-studie was geen sprake van een gelijktijdige controlegroep die met een placebo was gevaccineerd; in plaats daarvan werden gegevens van eerdere placebogebruikers gebruikt om de werkzaamheid van ZOSTAVAX te beoordelen.

In de STPS waren er 84 evalueerbare gevallen van herpes zoster [8,4/1000 persoonsjaren] in de ZOSTAVAX-groep en 95 evalueerbare gevallen [14,0/1000 persoonsjaren] in de placebogroep. Tijdens de opvolgperiode van de STPS bedroeg de geschatte vaccinwerkzaamheid 40% (95%-BI: [18 tot 56%]) voor de incidentie van herpes zoster, 60% (95%-BI: [-10 tot 87%]) voor de incidentie van PHN en 50% (95%-BI: [14 tot 71%]) voor de aan herpes zoster gerelateerde BOI.

In de LTPS zijn er 263 evalueerbare gevallen van herpes zoster gemeld bij 261 patiënten [10,3/1000 persoonsjaren]. De geschatte vaccinwerkzaamheid tijdens de opvolgperiode van de LTPS bedroeg 21% (95%-BI: [11 tot 30%]) voor de incidentie van herpes zoster, 35% (95%-BI: [9 tot 56%]) voor de incidentie van PHN en 37% (95%-BI: [27 tot 46%]) voor de aan herpes zoster gerelateerde BOI.

Immunogeniciteit van ZOSTAVAX *Shingles Prevention Study (SPS)*

Binnen de SPS werd de immuunrespons op de vaccinatie beoordeeld bij een subgroep van de deelnemers aan de studie (N=1395). In vergelijking met placebo leidde ZOSTAVAX 6 weken na vaccinatie tot een significant hogere VZV-specifieke immuunrespons.

ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST)

In ZEST werd de immuunrespons op vaccinatie beoordeeld in een willekeurig subcohort van 10% (n=1136 voor ZOSTAVAX en n=1133 voor placebo) van de in de ZEST-studie geïncludeerde personen. ZOSTAVAX gaf 6 weken na vaccinatie een significant hogere VZV-specifieke immuunrespons dan placebo.

Bij evaluatie 4 weken na de vaccinatie bleek de immunogeniciteit van de huidige ZOSTAVAX-formulering, die stabiel blijft bij bewaring in de koelkast, vergelijkbaar te zijn met de immunogeniciteit van de vroegere ZOSTAVAX-formulering, die in de vriezer moest worden bewaard.

Personen die ZOSTAVAX subcutaan (s.c.) of intramusculair (i.m.) kregen toegediend

Bij een gerandomiseerde, gecontroleerde klinische open-label studie werd ZOSTAVAX bij 353 personen van 50 jaar of ouder ofwel via de s.c. toedieningsweg ofwel via de i.m. toedieningsweg toegediend. Personen met ernstige trombocytopenie of een andere stollingsstoornis waren uitgesloten van deelname. De VZV-specifieke immuunrespons op ZOSTAVAX in week 4 na vaccinatie was voor de twee toedieningswegen vergelijkbaar.

Gelijktijdige toediening

In een dubbelblind, gecontroleerd klinisch onderzoek werden 762 volwassenen van 50 jaar of ouder gerandomiseerd en kregen één dosis ZOSTAVAX die gelijktijdig (N=382) of niet-gelijktijdig (N=380) werd toegediend met een geïnactiveerd split-influenzavaccin. De VZV-specifieke immuunrespons op beide vaccins 4 weken na de vaccinatie was vergelijkbaar, of ze nu wel of niet tegelijkertijd werden toegediend.

In een dubbelblind, gecontroleerd klinisch onderzoek werden 473 volwassenen van 60 jaar of ouder gerandomiseerd en kregen zij een enkele dosis ZOSTAVAX ofwel gelijktijdig (N=237) ofwel niet-gelijktijdig met 23-valent polysaccharide pneumokkenvaccin (N=236) toegediend. Vier weken na vaccinatie was de VZV-specifieke immuunrespons na gelijktijdig gebruik niet gelijk aan de VZV-specifieke immuunrespons na niet-gelijktijdige toediening. Daarom dient overwogen te worden de twee vaccins met een tussentijd van ten minste 4 weken toe te dienen.

Personen met een voorgeschiedenis van herpes zoster (HZ) voor vaccinatie

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde klinische studie werd ZOSTAVAX toegediend aan 100 personen van 50 jaar of ouder met een voorgeschiedenis van herpes zoster voor vaccinatie om de immunogeniciteit en veiligheid van ZOSTAVAX te beoordelen (zie rubriek 4.8). ZOSTAVAX leidde 4 weken na de vaccinatie tot een significant hogere VZV-specifieke immuunrespons dan placebo. De VZV-specifieke immuunrespons kwam over het algemeen overeen bij personen van 50 tot en met 59 jaar en personen van ≥ 60 jaar.

Volwassenen bij wie extra doses werden toegediend/hervaccinatie plaatsvond

De noodzaak, of het moment van toedienen, van een booster dosis is nog niet vastgesteld voor ZOSTAVAX. In een open-label studie werd ZOSTAVAX toegediend als: (1) een booster dosis aan 201 patiënten van 70 jaar of ouder met een negatieve voorgeschiedenis van herpes zoster die ongeveer 10 jaar daarvoor een eerste dosis hadden ontvangen als deelnemers aan de SPS, en (2) een eerste dosis aan 199 patiënten van 70 jaar of ouder met een negatieve voorgeschiedenis van herpes zoster. De VZV-specifieke immuunrespons op het vaccin 6 weken na de vaccinatie was vergelijkbaar in de groep van de booster dosis en van de eerste dosis.

Personen onder chronische/onderhoudsbehandeling met systemische corticosteroiden

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde klinische studie werd ZOSTAVAX toegediend aan 206 personen van 60 jaar of ouder die een chronische/onderhoudsbehandeling met systemische corticosteroiden kregen met een dagelijks dosisequivalent van 5 tot 20 mg prednison gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan deelname aan de studie en 6 weken of meer na

vaccinatie om het immunogeniciteits- en veiligheidsprofiel van ZOSTAVAX te beoordelen. In vergelijking met placebo leidde ZOSTAVAX 6 weken na de vaccinatie tot een hogere VZV-specifieke immuunrespons.

Met HIV besmette volwassenen met behouden immuunfunctie

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische studie werd ZOSTAVAX toegediend aan met HIV besmette volwassenen (18 jaar of ouder; mediane leeftijd 49 jaar) die een geschikte antiretroviralebehandeling kregen met behoud van de immuunfunctie (CD4+T-celtelling \geq 200 cellen/ μ l). Hoewel ZOSTAVAX is geïndiceerd als een schema met een enkele dosis (zie rubriek 4.2), werd een schema met twee doses gebruikt. 286 personen kregen twee doses en 9 personen kregen slechts één dosis. De VZV-specifieke immuunrespons na dosis 1 en 2 was vergelijkbaar (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een verzwakt immuunsysteem

Het vaccin is niet bestudeerd bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ZOSTAVAX in alle subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen conventionele niet-klinische studies verricht, maar er zijn geen niet-klinische bedenkingen die relevant worden geacht voor de klinische veiligheid dan de gegevens die in andere rubrieken van de samenvatting voor de productkenmerken (SmPC) worden vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Sucrose
Gehydrolyseerde gelatine
Natriumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Kaliumchloride
Mononatrium L-glutamaatmonohydraat
Dinatriumfosfaat
Natriumhydroxide (om de pH aan te passen)
Ureum

Oplosmiddel:

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na reconstitutie moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt. Bij gebruik is echter aangetoond dat het product gedurende 30 minuten stabiel blijft wanneer het wordt bewaard bij 20°C – 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ZOSTAVAX met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een flacon:

Poeder in een flacon (glas) met stop (butylrubber) en flip-off kapje (aluminium) en oplosmiddel in een flacon (glas) met stop (chloorbutylrubber) en flip-off kapje (aluminium) in een verpakkingsgrootte van 1 of 10.

ZOSTAVAX met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een voorgevulde spuit:

Poeder in een flacon (glas) met stop (butylrubber) en flip-off kapje (aluminium) en oplosmiddel in een voorgevulde spuit (glas) met plunjerstop (chloorbutylrubber) en beschermdopje (styreen-butadiëenrubber) met één of twee losse naalden in een verpakkingsgrootte van 1, 10 of 20.

Poeder in een flacon (glas) met stop (butylrubber) en flip-off kapje (aluminium) en oplosmiddel in een voorgevulde spuit (glas) met plunjerstop (chloorbutylrubber) en beschermdopje (styreen-butadiëenrubber) zonder naald in een verpakkingsgrootte van 1, 10 of 20.

Poeder in een flacon (glas) met stop (butylrubber) en flip-off kapje (aluminium) en oplosmiddel in een voorgevulde spuit (glas) met plunjerstop (chloorbutylrubber) en naaldbescherming (natuurrubber) in een verpakkingsgrootte van 1 of 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Contact met desinfectiemiddelen vermijden, aangezien deze het vaccinvirus kunnen inactiveren.

Gebruik het mee geleverde oplosmiddel om het vaccin te reconstitueren. Na reconstitutie is ZOSTAVAX een half doorzichtige tot doorzichtige, gebroken witte tot lichtgele vloeistof.

Het is belangrijk voor elke patiënt een afzonderlijke steriele spuit en -naald te gebruiken om overdracht van infectieuze stoffen van één persoon op een andere te voorkomen.

Aanwijzingen voor de reconstitutie

ZOSTAVAX met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een flacon:

Trek de volledige inhoud van de flacon met oplosmiddel op in een spuit.

Injecteer het oplosmiddel volledig in de flacon met gevriesdroogd vaccin.

Voorzichtig schudden om volledig op te lossen.

Trek de volledige inhoud van de flacon met gereconstitueerd vaccin op met dezelfde spuit. Injecteer het vaccin.

Controleer het gereconstitueerde vaccin voorafgaand aan toediening visueel op eventuele aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkend uiterlijk. Gooi het vaccin weg indien een van beide wordt waargenomen.

ZOSTAVAX met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een voorgevulde spuit:

Als ZOSTAVAX geleverd wordt met twee naalden, dient de ene naald te worden gebruikt voor het reconstitueren van het vaccin en de andere naald voor het toedienen van het vaccin.

Injecteer om het vaccin te reconstitueren al het oplosmiddel uit de voorgevulde spuit in de flacon met gevriesdroogd vaccin, en schud de flacon vervolgens voorzichtig om de inhoud goed te mengen.

Trek met dezelfde spuit de volledige inhoud van de flacon met gereconstitueerd vaccin op. Injecteer het vaccin.

In de verpakking van de voorgevulde spuit zonder bevestigde naald kunnen 1 of 2 losse naalden zitten. Druk een naald in het uiteinde van de spuit en draai de naald een kwartslag (90°) om een goede aansluiting te garanderen.

Controleer het gereconstitueerde vaccin voorafgaand aan toediening visueel op eventuele aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkend uiterlijk. Gooi het vaccin weg indien een van beide wordt waargenomen.

Het wordt aanbevolen het vaccin onmiddellijk na reconstitutie toe te dienen om het verlies van werkzaamheid tot een minimum te beperken. Ongebruikt gereconstitueerd vaccin weggoien als het niet binnen de 30 minuten wordt gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SANOFI PASTEUR MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/341/ 001
EU/1/06/341/ 002
EU/1/06/341/003
EU/1/06/341/004
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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 mei 2006

Datum van laatste verlenging: 24 maart 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).