

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zostavax, injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten.

Zostavax, injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten, esitäytetty ruisku

vyöruusurokote (herpes zoster), elävä

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,65 ml) käyttövalmista rokotetta sisältää:

Varicella zoster -viruksia<sup>1</sup>, Oka/Merck-kanta, (elävä, heikennetty) vähintään 19 400 PFU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>tuotettu ihmisen diploidisoluisissa (MRC-5)

<sup>2</sup>PFU = pesäkkeen muodostava yksikkö

Tämä rokote voi sisältää neomysiinijäämiä. Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten.

Injektiokuiva-aine on valkoinen tai luonnonvalkoinen tiivis kiteinen kakku.

Liuotin on kirkasta, väritöntä nestettä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Zostavax on tarkoitettu vyöruusun (herpes zoster) sekä vyöruusuun liittyvän postherpeettisen neuralgian (PHN) ehkäisyyn.

Zostavax on tarkoitettu yli 50-vuotiaiden aikuisten rokottamiseen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Zostavax annetaan kerta-annoksena (0,65 ml).

Tehosteannoksen tarvetta ei tiedetä. Ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

#### *Pediatriset potilaat*

Zostavaxin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Ei ole asianmukaista käyttää Zostavaxia lapsille ja nuorille primaarin varicella-zostervirusinfektion (vesirokon) ehkäisyyn.

## Antotapa

Rokote voidaan antaa injektiona joko ihon alle tai lihakseen, mieluiten hartialihaksen alueelle (ks. kohdat 4.8. ja 5.1).

Rokote on annettava ihon alle, jos potilaalla on vaikea trombosytopenia tai jokin veren hyytymishäiriö (katso kohta 4.4).

### **Rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suoneen.**

Ks. kohdasta 6.6 varotoimet ennen rokotteen käsittelyä tai antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen saattamisesta käyttökuntoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys valmisteen vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai neomysiinille (jota saattaa esiintyä jääminä, ks. kohdat 2 ja 4.4).
- Primaari ja hankinnainen immuunivajavuus, joka johtuu esimerkiksi seuraavista tiloista: akuutti ja krooninen leukemia, lymfooma ja muut luuytimeen tai lymfaattiseen järjestelmään vaikuttavat sairaudet, HIV:n tai AIDS:in aiheuttama immuunivajavuus (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1), soluvälitteiset immuunivajavuudet.
- Immunosuppressiivinen hoito (mukaan lukien suuriannoksinen kortikosteroidihoito), ks. kohdat 4.4. ja 4.8. Zostavaxin käyttö ei kuitenkaan ole vasta-aiheista henkilöillä, jotka saavat kortikosteroideja paikallisesti/hengitysteitse tai systeemisesti pieninä annoksina tai potilailla, jotka saavat kortikosteroideja korvaushoitona esimerkiksi lisämunuaisten vajaatoimintaan (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).
- Aktiivinen hoitamaton tuberkuloosi.
- Raskaus. Lisäksi raskaaksi tulemista on vältettävä yhden kuukauden ajan rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Rokotteen mahdollisesti aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden varalta on aina oltava saatavilla asianmukainen hoitovalmius ja seuranta. Vaikuttavan aineen ohella myös valmisteen sisältämät apuaineet ja vähäiset jäämät (esim. neomysiini) voivat aiheuttaa yliherkkyysreaktioita (ks. kohdat 4.3, 4.8 ja 6.1).

Neomysiiniallergia ilmenee yleensä kosketusihottumana. Aikaisempi neomysiinistä johtunut kosketusihottuma ei kuitenkaan ole elävien virusrokotteiden antamisen vasta-aihe.

Zostavax sisältää eläviä, heikennettyjä varicella-zoster viruksia, ja rokotteen antaminen henkilöille, joiden immuunijärjestelmän toiminta on heikentynyt, voi aiheuttaa yleistyneen varicella-zoster virusinfektion, joka voi johtaa kuolemaan. Aikaisemmin immunosuppressiivista hoitoa saaneiden potilaiden immuunivasteen elpyminen on arvioitava huolellisesti ennen Zostavaxin antamista (ks. kohta 4.3).

Zostavaxin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu aikuisilla, joilla on HIV-infektio, immuunivajaukseen viittaavilla oireilla tai ilman (ks. kohta 4.3). HIV-infektoituneilla aikuisilla, joiden immuunijärjestelmän

toiminta on säilynyt (CD4<sup>+</sup>-T-solujen määrä  $\geq 200$  solua/ $\mu$ l), on kuitenkin tehty vaiheen II turvallisuus- ja immunogeenisuustutkimus (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Rokote on annettava ihon alle, jos rokotettavalla on vaikea trombosytopenia tai jokin veren hyytymishäiriö, sillä lihakseen annettu injektio voi aiheuttaa heille verenvuotoa.

Zostavaxia ei ole tarkoitettu vyöruusun eikä postherpeettisen neuralgian (PHN) hoitoon.

Rokotusta on lykättävä, jos rokotettavalla on kohtalainen tai vaikea akuutti kuumesairaus tai infektio.

Zostavax, kuten muutkaan rokotteet, ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille. Ks. kohta 5.1.

#### Transmissio

Zostavaxilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu rokoteviruksen tarttumista.

Vesirokkorokotteista saadut kokemukset markkinoille tulon jälkeen osoittavat kuitenkin, että harvinaisissa tapauksissa rokotevirus voi tarttua taudille alttiisiin henkilöihin (esimerkiksi vesirokkovirukselle alttiisiin imeväisikäisiin lastenlapsiin), jos rokotetulle kehittyy vesirokon kaltainen ihottuma. Rokoteviruksen on raportoitu tarttuneen myös niistä vesirokkorokotuksen saaneista, joille ei ole kehittynyt vesirokon kaltaista ihottumaa. Tämä riski on teoreettinen Zostavax-rokotetta käytettäessä. Heikennetyn rokoteviruksen tarttumisen riski rokotetusta taudille alttiiseen henkilöön on suhteutettava siihen riskiin, että villin tyypin vesirokkovirus tarttuu luonnollisesta vyöruususta taudille alttiiseen henkilöön.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### Kalium

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Zostavax-rokote voidaan antaa samanaikaisesti inaktivoitujen influenssarokotteen kanssa erillisinä injektioina ja eri kohtiin kehossa (ks. kohta 5.1).

Zostavax-rokotteen samanaikainen käyttö 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen kanssa heikensi Zostavaxin immunogeenisuutta eräässä suppeassa kliinisessä tutkimuksessa. Laajasta havainnoivasta tutkimuksesta saadut tiedot eivät kuitenkaan viitanneet suurentuneeseen vyöruusuriskiin näiden kahden rokotteen samanaikaisen antamisen jälkeen.

Tällä hetkellä ei ole tietoa tämän valmisteiden yhteiskäytöstä muiden rokotteiden kanssa.

Zostavaxin antamista vesirokkovirukseen tehoavien viruslääkkeiden käytön aikana ei ole arvioitu.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Zostavaxin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä perinteisiä prekliinisiä tutkimuksia lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Luonnollisen vesirokkovirusinfektion tiedetään kuitenkin joskus aiheuttavan haittaa sikiölle. Zostavaxin antamista ei suositella raskaana oleville naisille. Raskaaksi tulemista on joka tapauksessa vältettävä yhden kuukauden ajan rokotuksesta (ks. kohta 4.3).

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö vesirokkovirus ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai jätetäänkö Zostavax antamatta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja rokotuksesta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Zostavax-valmistetta ei ole arvioitu fertilititeettitutkimuksissa.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Zostavax-valmisteella ei kuitenkaan odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä keskeisissä tutkimuksissa raportoituja haittavaikutuksia olivat pistoskohdan reaktiot. Päänsärky ja kipu raajoissa olivat yleisimmät systeemiset haittavaikutukset. Useimpien näistä paikallisista ja systeemisistä haittavaikutuksista raportoitiin olevan lieviä. Rokotteeseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 0,01 %:lla Zostavax-rokotetta saaneista ja lumerokotetta saaneista tutkittavista.

Kliinisen tutkimuksen (n = 368) tulokset osoittivat, että nykyisen jääkaapissa säilytettävän valmistemuodon turvallisuusprofiili on verrattavissa pakastetun valmistemuodon profiiliin.

### b. Haittatapahtumien taulukoitu yhteenveto

Yleistä turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa yli 57 000 aikuisella, joille on annettu Zostavax-rokote.

Taulukossa 1 esitetään rokotteeseen liittyvät pistoskohdan ja systeemiset haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli rokoteryhmässä merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä 42 päivän kuluessa rokotteen antamisesta ZEST-tutkimuksessa (Zostavax Efficacy and Safety trial) ja SPS-tutkimuksen (Shingles Prevention Study) haittatapahtumia kartoittaneessa alatutkimuksessa.

Taulukko 1 sisältää myös haittavaikutukset, jotka on raportoitu spontaanisti markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana. Koska nämä tapahtumat on ilmoitettu vapaaehtoisesti eikä populaation koko ole tiedossa, niiden yleisyyttä ei pystytä arvioimaan luotettavasti eikä syy-seuraussuhdetta rokotteelle altistumiseen pystytä varmistamaan. Tästä johtuen näiden haittavaikutusten esiintymistiheydet on arvioitu SPS- ja ZEST-tutkimuksissa raportoitujen haittatapahtumien perusteella (riippumatta tutkijan ilmoittamasta yhteydestä rokotteeseen).

Haittavaikutukset on järjestetty esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

**Taulukko 1: Haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista saatujen kokemusten ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan perusteella**

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Vesirokko, vyöruusu (rokotekanta)	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia (kaula, kainalo)	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky <sup>1</sup>	Yleinen
Silmät	Nekrotisoiva verkkokalvotulehdus (immunosuppressiivista hoitoa saavat potilaat)	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, lihaskipu, raajakipu <sup>1</sup>	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohta: punoitus <sup>1,2</sup> , kipu/aristus <sup>1,2</sup> , kutina <sup>1,2</sup> , turvotus <sup>1,2</sup> ,  Pistoskohta: kovettuma <sup>1</sup> , mustelma <sup>1</sup> , lämmöntunne <sup>1</sup> , ihottuma, kuume  Pistoskohdan nokkosihottuma	Hyvin yleinen  Yleinen  Harvinainen

<sup>1</sup> Kokemus kliinisistä tutkimuksista.

<sup>2</sup> Kysyttäessä raportoitu haittavaikutus 5 päivän sisällä rokotteen antamisen jälkeen.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

*Pistoskohdan reaktiot:*

Rokotteeseen liittyvät pistoskohdan haittavaikutukset olivat merkittävästi yleisempiä Zostavax-rokotetta saaneilla tutkittavilla kuin lumerokotetta saaneilla. SPS-tutkimuksessa rokotteeseen liittyvien pistoskohdan haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli 48 % Zostavax-ryhmässä ja 17 % lumerokoteryhmässä yli 60-vuotiailla tutkittavilla.

ZEST-tutkimuksessa rokotteeseen liittyvien pistoskohdan haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli 63,9 % Zostavax-ryhmässä ja 14,4 % lumerokoteryhmässä 50–59-vuotiailla tutkittavilla. Suurin osa näistä raportoiduista haittavaikutuksista oli lieviä.

Muissa yli 50-vuotiailla tehdyissä Zostavaxia arvioivissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien tutkimus, jossa annettiin samanaikaisesti inaktivoitua influenssarokotetta, 50–59-vuotiailla tutkittavilla raportoitiin enemmän lieviä tai keskivaikeita pistoskohdan haittavaikutuksia kuin yli 60-vuotiailla tutkittavilla (ks. kohta 5.1).

Zostavaxia annettiin joko ihon alle tai lihakseen yli 50-vuotiaille tutkittaville (ks. kohta 5.1). Ihon alle ja lihakseen annettujen rokotteen turvallisuusprofiilit olivat muutoin samankaltaiset, mutta pistoskohdan haittavaikutukset olivat merkittävästi harvinaisempia lihakseen annetun rokotteen saaneiden (34 %) kuin ihonalaisen rokotteen saaneiden ryhmässä (64 %).

*Vyöruusuihottumat / vyöruusua muistuttavat ihottumat ja vesirokkoihottumat / vesirokkoa muistuttavat ihottumat kliinisissä tutkimuksissa*

Kliinisissä tutkimuksissa vyöruusuihottumien ja niitä muistuttavien ihottumien määrä oli pieni 42 päivän aikana rokotteen antamisen jälkeen sekä Zostavax- että lumerokoteryhmässä. Suurin osa ihottumista oli luokiteltu lieviksi tai keskivaikeiksi, eikä ihottumilla havaittu kliinisiä komplikaatioita. Suurin osa raportoiduista ihottumista, jotka oli määritetty vesirokkoviruksen aiheuttamiksi PCR-analyysillä, liittyivät villin tyypin vesirokkovirukseen.

SPS- ja ZEST-tutkimuksissa vyöruusuihottumia ja niiden kaltaisia ihottumia raportoineiden tutkittavien määrä oli alle 0,2 % Zostavax- ja lumerokoteryhmässä, eikä näiden kahden ryhmän välillä havaittu merkittävä eroa. Vesirokkoihottumia ja niiden kaltaisia ihottumia raportoineiden tutkittavien määrä oli alle 0,7 % Zostavax- ja lumerokoteryhmässä.

Vesirokkoviruksen Oka/Merck-kantaa ei havaittu yhdessäkään SPS- tai ZEST-tutkimuksen näytteessä. Vesirokkovirus havaittiin yhdessä (0,01 %) näytteessä Zostavax-rokotetta saaneella henkilöllä, joka raportoi vesirokkoihottumasta tai vesirokon kaltaisesta ihottumasta; viruskantaa (villi tyyppi vai Oka/Merck-kanta) ei kuitenkaan pystytty määrittämään. Kaikissa muissa kliinisissä tutkimuksissa Oka/Merck-kanta tunnistettiin PCR-analyysillä ihottumanäytteistä vain kahdella tutkittavalla, jotka raportoivat vesirokon kaltaisesta ihottumasta (oireet ilmaantuneet 8. ja 17. päivänä).

#### d. Erityisryhmät

*Aikuiset, joilla ollut vyöruusu ennen rokotusta*

Zostavaxia annettiin yli 50-vuotiaille aikuisille, joilla oli ollut vyöruusu ennen rokotusta (ks. kohta 5.1). Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin SPS-tutkimuksen haittatapahtumia kartoittaneessa alatutkimuksessa.

*Systeemisiä kortikosteroideja pitkäaikaishoitona tai ylläpitohoitona saavat aikuiset*

Yli 60-vuotiaille tutkittavilla, jotka saivat systeemisiä kortikosteroideja pitkäaikaishoitona tai ylläpitohoitona vuorokausiannoksina, jotka vastaavat 5–20 mg prednisonia, vähintään 2 viikon ajan ennen tutkimukseen ottamista ja vähintään 6 viikon ajan rokotuksen jälkeen, turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin SPS-tutkimuksen haittatapahtumia kartoittaneessa alatutkimuksessa (ks. kohdat 4.3. ja 5.1).

*HIV-tartunnan saaneet aikuiset, joiden immuunijärjestelmän toiminta on säilynyt*

Kliinisessä tutkimuksessa Zostavaxia annettiin HIV-tartunnan saaneille aikuisille (vähintään 18-vuotiaita, CD4<sup>+</sup>-T-solujen määrä  $\geq 200$  solua/ $\mu$ l) (ks. kohta 5.1). Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin SPS-tutkimuksen haittatapahtumia kartoittaneessa alatutkimuksessa.

Haittatapahtumia seurattiin 42 päivän ajan rokotteen antamisen jälkeen ja vakavia haittatapahtumia koko tutkimusjakson ajan (eli päivään 180 asti). Zostavaxia saaneista 295 tutkittavasta yhdellä oli vakava rokotteeseen liittyvä makulopapulaarinen ihottuma, joka raportoitiin 4. päivänä ensimmäisen Zostavax-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3).

*Varicella zoster -seronegatiiviset aikuiset*

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa varicella zoster -seronegatiivisille tai heikosti seropositiivisille tutkittaville (vähintään 30-vuotiaita) annettiin elävää heikennettyä zosterrokotetta. Näistä tutkimuksista saatujen rajallisten tietojen perusteella pistoskohdan reaktiot ja systeemiset haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samanlaisia kuin kliinisissä tutkimuksissa Zostavaxia saaneilla muilla tutkittavilla:

27 tutkittavasta kaksi raportoi kuumeesta. Yksikään tutkittava ei raportoinut vesirokon kaltaisesta tai vyöruusun kaltaisesta ihottumasta. Vakavia rokotteeseen liittyviä haittavaikutuksia ei raportoitu.

#### e. Muut tutkimukset

##### *Lisäannoksen/uusintarokotteen saaneet aikuiset*

Kliinisessä tutkimuksessa yli 60-vuotiaat aikuiset saivat toisen Zostavax-annoksen 42 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta (ks. kohta 5.1). Rokotteeseen liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys oli toisen Zostavax-annoksen jälkeen yleisesti ottaen samanlainen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

Toisessa tutkimuksessa Zostavaxia annettiin tehosteannoksena yli 70-vuotiaille tutkittaville, jotka eivät olleet aikaisemmin sairastaneet vyöruusua ja jotka olivat saaneet ensimmäisen annoksen noin 10 vuotta sitten, ja ensimmäisenä annoksena yli 70-vuotiaille tutkittaville, jotka eivät olleet aikaisemmin sairastaneet vyöruusua (ks. kohta 5.1). Rokotteeseen liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys oli Zostavax-tehosteannoksen jälkeen yleisesti ottaen samanlainen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Suosittelua suuremman Zostavax-annoksen antamisesta on raportoitu harvoin. Haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin suositellun Zostavax-annoksen jälkeen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BK02

#### Vaikutusmekanismi

Kenellä tahansa, jolla on ollut varicella-zostervirusinfektio, myös niillä joilla ei ole ollut kliinistä vesirokkoa, on riski saada vyöruusu. Tämä riski näyttää olevan syy-yhteydessä vesirokkoviruspesifisen immunitetin heikkenemiseen. Zostavaxin on osoitettu tehostavan vesirokkoviruspesifistä immunitettia, ja sen antaman suojan vyöruusua ja sen komplikaatioita vastaan arvellaan perustuvan juuri tähän vaikutusmekanismiin (ks. Immunogeenisuus).

#### Kliininen teho

Zostavaxin suojaava kliininen teho osoitettiin kahdessa suuressa satunnaistetussa kliinisessä luvetertailututkimuksessa, joissa tutkittavat saivat Zostavaxia ihon alle (ks. taulukot 2 ja 3).

#### *ZEST-tutkimus (Zostavax Efficacy and Safety Trial) 50–59-vuotiaille:*

ZEST oli kaksoissokkoutettu kliininen luvetertailututkimus, jossa 22 439 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan yhden annoksen joko Zostavaxia tai lumerokotetta. Vyöruusun ilmaantumisen seuranta-ajan

mediaani oli 1,3 vuotta (vaihteluväli 0–2 vuotta). Vyöruusutapaukset määritettiin lopullisesti polymeerasiketjureaktion (PCR) (86 %) perusteella, tai jos virusta ei kyetty osoittamaan, kliinisen arviointitoimikunnan määrittämänä (14 %). Zostavax vähensi merkittävästi vyöruusun ilmaantuvuutta lumevalmisteeseen verrattuna (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2: Zostavaxin teho vyöruusun ilmaantuvuuden perusteella lumerokotteeseen verrattuna ZEST-tutkimuksessa 50–59-vuotiailla tutkittavilla\***

ZOSTAVAX			Lume			Rokotteen teho (95 % CI)
Tutkittavien määrä	Vyöruusutapausten määrä	Vyöruusun ilmaantuvuus 1000 henkilövuotta kohden	Tutkittavien määrä	Vyöruusutapausten määrä	Vyöruusun ilmaantuvuus 1000 henkilövuotta kohden	
11 211	30	2,0	11 228	99	6,6	70 % (54 %, 81 %)

\*Analyysi tehtiin lähtöryhmien mukaisesta aineistosta (ITT, intent-to-treat), johon kuuluivat kaikki ZEST-tutkimuksessa satunnaistetut tutkittavat.

*SPS-tutkimus (Shingles Prevention Study) yli 60-vuotiailla:*

SPS oli kaksoissokkoutettu lumevertailututkimus, jossa 38 546 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan yhden annoksen joko Zostavaxia tai lumerokotetta. Vyöruusun ilmaantumisen seuranta-ajan mediaani oli 3,1 vuotta (vaihteluväli: 31 päivää - 4,9 vuotta).

Zostavax vähensi merkittävästi vyöruusun ilmaantuvuutta lumevalmisteeseen verrattuna (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3: Zostavaxin teho vyöruusun ilmaantuvuuden perusteella lumerokotteeseen verrattuna SPS-tutkimuksessa yli 60-vuotiailla tutkittavilla\***

Ikäryhmä <sup>†</sup>	Zostavax			Lume			Rokotteen teho (95 % CI)
	Tutkittavien määrä	Vyöruusutapausten määrä	Vyöruusun ilmaantuvuus 1000 henkilövuotta kohden	Tutkittavien määrä	Vyöruusutapausten määrä	Vyöruusun ilmaantuvuus 1000 henkilövuotta kohden	
≥ 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 %)



\* Analyysi tehtiin modifioidusta ITT-aineistosta (MITT), johon kuuluivat kaikki tutkimuksessa satunnaistetut tutkittavat, joita seurattiin vähintään 30 päivää rokotteen antamisen jälkeen ja joille ei kehittynyt arvioitavissa olevaa vyöruusua 30 päivän kuluessa rokotteen antamisesta.

† Ikään perustuvat ositteet satunnaistamisajankohtana olivat 60–69-vuotiaat ja yli 70-vuotiaat

SPS-tutkimuksessa vyöruusun väheneminen havaittiin lähes kaikkien dermatomien alueilla. Silmänseudun vyöruusua esiintyi 35:llä Zostavax-rokotuksen saaneella ja 69:llä lumerokotuksen saaneella tutkittavalla. Näön heikkenemistä esiintyi kahdella Zostavax-rokotuksen ja yhdeksällä lumerokotuksen saaneella tutkittavalla.

Zostavax vähensi merkittävästi postherpeettisen neuralgian ilmaantuvuutta lumerokotteeseen verrattuna (ks. taulukko 4). Niillä tutkittavilla, joille kehittyi vyöruusu, Zostavax vähensi myöhemmän postherpeettisen neuralgian riskiä. Rokoteryhmässä vyöruusun jälkeisen postherpeettisen neuralgian riski oli 9 % (27/315), kun taas lumeryhmässä se oli 13 % (80/642). Vaikutus oli huomattavampi vanhemmissa ikäryhmissä (≥ 70 vuotta), joissa vyöruusun jälkeisen postherpeettisen neuralgian riski laski 10 %:iin rokoteryhmässä, kun vastaava luku oli lumeryhmässä 19 %.

**Taulukko 4: Zostavaxin teho postherpeettisen neuralgian<sup>†</sup> ilmaantuvuuden vähentämisessä lumerokotteeseen verrattuna SPS-tutkimuksessa yli 60-vuotiailla tutkittavilla\***

Ikäryhmä <sup>†</sup>	Zostavax			Lume			Rokotteen teho (95 % CI)
	Tutkittavien määrä	Postherpeettinen neuralgia, tapaukset	Postherpeettinen neuralgia, ilmaantuvuus / 1000 henkilövuotta	Tutkittavien määrä	Postherpeettinen neuralgia, tapaukset	Postherpeettinen neuralgia, ilmaantuvuus / 1000 henkilövuotta	
≥ 60	19 254	27	0,5	19 247	80	1,4	67 % <sup>§</sup> (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 %)

<sup>†</sup> Postherpeettinen neuralgia määritettiin vyöruusuun liittyväksi kivuksi, joka on ZBPI-mittarilla (Zoster Brief Pain Inventory) määritettynä voimakkuudeltaan ≥ 3 (asteikolla 0–10) ja joka jatkui tai ilmeni yli 90 päivää vyöruusuhoituman ilmaantumisesta.

\* Taulukko perustuu modifioituun ITT-aineistoon (MITT), johon kuuluivat kaikki tutkimuksessa satunnaistetut tutkittavat, joita seurattiin vähintään 30 päivää rokotteen antamisen jälkeen ja joille ei kehittynyt arvioitavissa olevaa vyöruusua 30 päivän kuluessa rokotteen antamisesta.

<sup>‡</sup> Ikään perustuvat ositteet satunnaistamisajankohtana olivat 60–69-vuotiaat ja yli 70-vuotiaat.

<sup>§</sup> Ikävakiointu arvio, joka perustui iän mukaisiin ositteisiin (60–69-vuotiaat ja yli 70-vuotiaat) satunnaistamisajankohtana.

Zostavax pienensi merkittävästi vyöruusun aiheuttaman kivun BOI (Burden of Illness) -pistearvoa (ks. taulukko 5).

**Taulukko 5: Vyöruusuun liittyvän kivun lievittyminen BOI<sup>†</sup>-pistearvon perusteella SPS-tutkimuksessa yli 60-vuotiailla**

Ikä-ryhmä <sup>‡</sup>	Zostavax			Lume			Rokotteen teho (95 % CI)
	Tutkittavien määrä	Vahvistettujen vyöruusutapausten määrä	BOI-pisteiden keskiarvo	Tutkittavien määrä	Vahvistettujen vyöruusutapausten määrä	BOI-pisteiden keskiarvo	
≥ 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 %)

<sup>†</sup> Vyöruusun aiheuttaman kivun BOI-pistearvo on yhdistelmäpistearvo, joka kattaa akuutin ja kroonisen vyöruusuun liittyvän kivun ilmaantuvuuden, vaikeusasteen ja keston 6 kuukauden seurantajakson aikana.

<sup>‡</sup> Ikään perustuvat ositteet satunnaistamisajankohtana olivat 60–69-vuotiaat ja yli 70-vuotiaat.

#### Vaikeaa kipua aiheuttaneiden vyöruusutapausten estyminen koko SPS-tutkimuspopulaatiossa

Zostavax vähensi vaikeaa ja pitkäkestoista kipua (vaikeusastetta ja kestoja kuvaava pistearvo > 600) aiheuttavan vyöruusun ilmaantuvuutta 73 % (95 % CI: [46–87 %]) lumevalmisteeseen verrattuna (11 tapausta Zostavax-ryhmässä ja 40 tapausta lumeryhmässä).

#### Vyöruusun aiheuttaman kivun vaikeusastetta ja kestoja kuvaavan pistearvon pieneneminen rokotetuilla, joille kehittyi vyöruusu

Akuutin kivun (kivun kesto 0–30 päivää) osalta rokote- ja lumeryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Rokotetuilla, joille kehittyi postherpeettinen neuralgia, Zostavax vähensi kuitenkin merkitsevästi postherpeettiseen neuralgiaan liittyvää (kroonista) kipua lumevalmisteeseen verrattuna. Ajanjaksona, joka alkoi 90 päivää ihottuman puhkeamisen jälkeen ja kesti seurannan loppuun, kivun vaikeusastetta ja kestoja kuvaava pistearvo pieneni 57 % (keskimääräinen pistearvo oli Zostavax-ryhmässä 347 ja lumeryhmässä 805);  $p = 0,016$ ).

Kaiken kaikkiaan vyöruusun saaneilla rokotetuilla Zostavax vähensi merkitsevästi vyöruusuun liittyvää akuuttia ja kroonista kipua lumevalmisteeseen verrattuna. Kuuden kuukauden (akuutin ja kroonisen kivun) seurantajakson aikana kivun vaikeusastetta ja kestoja kuvaava pistearvo pieneni 22 % ( $p = 0,008$ ) ja vaikeaa ja pitkään kestävästä kipua (vaikeusastetta ja kestoja kuvaava pistearvo > 600) aiheuttavan vyöruusun riski pieneni 52 % (95 % CI [7–74 %]) (6,2 %:sta 3,5 %:iin).

#### Zostavaxin antaman suojan säilyvyys

Rokotesuojan säilyvyyttä rokotuksen jälkeen on arvioitu pitkäaikaisella seurannalla STPS-tutkimuksessa (Short-term Persistence Substudy) ja LTPS-tutkimuksessa (Long-term Persistence Substudy), ja tulokset puoltavat Zostavaxin hyödyn säilymistä koko tutkittujen seurantajaksojen ajan. STPS-tutkimuksessa pyrittiin saamaan lisätietoa rokotteen tehon säilymisestä tutkittavilla, jotka saivat Zostavaxia SPS-tutkimuksessa.

Zostavaxin tehon säilyvyyttä tutkittiin STPS-tutkimuksessa 4–7 vuotta rokotuksen jälkeen 7320 tutkittavalla, jotka oli aikaisemmin rokotettu Zostavaxilla, ja 6950 tutkittavalla, jotka oli aikaisemmin rokotettu lumerokotteella SPS-tutkimuksessa (keski-ikä tutkimukseen otettaessa 73,3 vuotta), sekä 7–10 vuotta rokotuksen jälkeen LTPS-tutkimuksessa, jossa oli 6867 aikaisemmin Zostavaxilla rokotettua tutkittavaa (keski-ikä LTPS-tutkimukseen otettaessa oli 74,5 vuotta). Seuranta-ajan mediaani oli STPS-tutkimuksessa noin 1,2 vuotta (vaihteluväli: yksi päivä - 2,2 vuotta) ja LTPS-tutkimuksessa noin 3,9 vuotta (vaihteluväli: yksi viikko - 4,75 vuotta). STPS-tutkimuksen aikana lumerokotteen saaneille tutkittaville tarjottiin Zostavaxia, jolloin heidän katsottiin suorittaneen STPS-tutkimuksen loppuun. LTPS-tutkimuksessa ei ollut käytettävissä samanaikaista lumevertailuryhmää. Aiemmin lumerokotetta saaneiden tutkittavien tietoja käytettiin rokotteen tehon arviointiin.

STPS-tutkimuksessa Zostavax-ryhmässä oli 84 arvioitavissa olevaa vyöruusutapausta [8,4/1000 henkilövuotta] ja lumeryhmässä 95 tapausta [14,0/1000 henkilövuotta]. Arvioitu rokotteen teho oli STPS-tutkimuksen seurantajakson aikana 40 % (95 % CI: [18–56 %]) vyöruusun ilmaantuvuudella mitattuna, 60 % (95 % CI: [-10–87 %]) postherpeettisen neuralgian ilmaantuvuudella mitattuna ja 50 % (95 % CI: [14–71 %]) vyöruusun BOI-arvolla mitattuna.

LTPS-tutkimuksessa 261 potilaalla raportoitiin 263 arvioitavissa olevaa vyöruusutapausta [10,3/1000 henkilövuotta]. Arvioitu rokotteen teho LTPS-tutkimuksen seurantajakson aikana oli 21 % (95 % CI: [11–30 %]) vyöruusun ilmaantuvuudella mitattuna, 35 % (95 % CI: [9–56 %]) postherpeettisen neuralgian ilmaantuvuudella mitattuna ja 37 % (95 % CI: [27–46 %]) vyöruusun BOI-arvolla mitattuna.

#### *Pitkän aikavälin vaikuttavuus vähintään 50-vuotiailla*

Zostavax-valmisteen pitkän aikavälin vaikuttavuutta koskevassa yhdysvaltalaisessa suuren mittakaavan prospektiivisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa seurattiin validoituja päätemuuttujia käyttäen vyöruusun ja postherpeettisen neuralgian ilmenemistä tutkittavilla, jotka olivat rokotusajankohtana vähintään 50-vuotiaita.

Vuosina 2007–2018 1 505 647 tutkittavasta 507 444 oli saanut Zostavax-valmistetta. Analyysissä todettiin yhteensä 75 135 vahvistettua vyöruusutapausta ja 4 954 vahvistettua postherpeettistä neuralgiaa (vyöruusuun liittyvää kipua yli 90 päivää). Tulokset osoittivat, että Zostavax pienentää tehokkaasti vyöruusun ja postherpeettisen neuralgian ilmaantuvuutta yli 8–10 vuoden ajan rokotetuilla tutkittavilla verrattuna rokottamattomaan vertailuryhmään.

Arviot rokotteen vaikuttavuudesta (VE) vyöruusua vastaan rokottamisiän mukaan ja keskimääräiset arviot rokotteen vaikuttavuudesta ensimmäisten 3, 5, 8 ja 10 vuoden ajalta rokotuksen jälkeen on esitetty alla (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6: Zostavax-rokotteen vaikuttavuus† vyöruusua vastaan tutkimusjakson aikana ja keskimäärin 3, 5, 8 ja 10 vuoden ajalta rokottamisiän mukaan vuosina 2007–2018**

	Ikä rokottamisajankohtana*				
	50– 59 vuotta	60– 69 vuotta	70– 79 vuotta	Vähintään 80 vuotta	Kaikki ikäryhmät
	VE, % (CI 95 %)	VE, % (CI 95 %)	VE, % (CI 95 %)	VE, % (CI 95 %)	VE, % (CI 95 %)
<b>VE tutkimus- jaksolla‡</b>					
2007–2018	48 % (44, 51)	47 % (46, 49)	44 % (42, 46)	41 % (38, 45)	46 % (45, 47)
<b>Keskimääräinen VE§</b>					
3 vuotta rokottamisen jälkeen	57 % (52, 61)	57 % (55, 58)	50 % (48, 53)	48 % (44, 52)	54 % (53, 55)
5 vuotta rokottamisen jälkeen	50 % (46, 54)	51 % (49, 52)	46 % (44, 48)	41 % (37, 45)	48 % (47, 49)
8 vuotta rokottamisen jälkeen	42 % (34, 49)	44 % (42, 46)	39 % (37, 42)	36 % (31, 40)	42 % (40, 43)
10 vuotta rokottamisen jälkeen	¶	40 % (38, 42)	36 % (33, 39)	31 % (26, 36)	38 % (37, 40)

† Rokotteen vaikuttavuus arvioitiin ensimmäisen seuranta-aikana ilmenneen vyöruusuepisodin mukaan ja laskettiin seuraavasti:  $(1 - \text{riskisuhde}) * 100$

\* Coxin mallit, jotka oli korjattu kalenteriajan, iän, sukupuolen, rodun / etnisen ryhmän, terveydenhuollon resurssien käyttöasteen (influenssarokotus, avohoitokäynnin sisältäneiden viikkojen vuotuinen lukumäärä), samanaikaisten sairauksien (DxCG-pistemäärä, HCUP-riskipistemäärä) ja immuunipuutestatuksen suhteen seuranta-aikana

‡ Rokotteen vaikuttavuus tutkimusjakson aikana tarkoittaa rokotteen vaikuttavuutta, joka on laskettu tutkimuksen koko keston ajalta (2007–2018)

§ Keskimääräinen rokotteen vaikuttavuus laskettiin rokotteen vaikuttavuuden vuosittaisten arvioiden painotettuna keskiarvona 3, 5, 8 ja 10 vuoden ajalta siten, että painot muodostuvat koko katetun ajanjakson osuudesta

¶ Ei tietoja saatavilla

Lyhenteet: VE tarkoittaa rokotteen vaikuttavuutta; CI on luottamusväli; DxCG on diagnostinen kustannusryhmä; HCUP on yhdysvaltalainen terveydenhuollon kustannus- ja käyttöasteprojekti (healthcare cost and utilization project)

Arviot rokotteen vaikuttavuudesta postherpeettistä neuralgiaa vastaan rokottamisiän mukaan ja keskimääräiset arviot rokotteen vaikuttavuudesta ensimmäisten 3, 5 ja 8 vuoden ajalta rokotuksen jälkeen on esitetty alla (ks. taulukko 7).

**Taulukko 7: Zostavax-rokotteen vaikuttavuus† postherpeettistä neuralgiaa vastaan tutkimusjakson aikana ja keskimäärin 3, 5 ja 8 vuoden ajalta rokottamisiän mukaan vuosina 2007–2018**

	Ikä rokotamisajankohtana*				
	50– 59 vuotta	60– 69 vuotta	70– 79 vuotta	Vähintään 80 vuotta	Kaikki ikäryhmät
	VE, % (CI 95 %)	VE, % (CI 95 %)	VE, % (CI 95 %)	VE, % (CI 95%)	VE, % (CI 95 %)
<b>VE tutkimus- jaksolla‡</b>					
2007–2018	63 % (43, 76)	65 % (60, 69)	60 % (55, 64)	62 % (55, 68)	62 % (59, 65)
<b>Keskimääräi- nen VE§</b>					
3 vuotta rokottamisen jälkeen	68 % (40, 83)	76 % (71, 81)	71 % (65, 76)	69 % (60, 77)	72 % (68, 75)
5 vuotta rokottamisen jälkeen	62 % (40, 76)	71 % (66, 75)	66 % (61, 71)	63 % (54, 70)	67 % (64, 70)
8 vuotta rokottamisen jälkeen	¶	64 % (59, 69)	61 % (56, 66)	60 % (50, 68)	61 % (58, 65)

† Rokotteen vaikuttavuus arvioitiin ensimmäisen seuranta-aikana ilmenneen vyöruusu-epidemin mukaan ja laskettiin seuraavasti: (1 - riskisuhte) \* 100

\* Coxin mallit, jotka oli korjattu kalenteriajan, iän, sukupuolen, rodun / etnisen ryhmän, terveydenhuollon resurssien käyttöasteen (influenssarokotus, avohoitokäynnin sisältäneiden viikkojen vuotuinen lukumäärä), samanaikaisten sairauksien (DxCG-pistemäärä, HCUP-riskipistemäärä) ja immuunipuutestatuksen suhteen seuranta-aikana

‡ Rokotteen vaikuttavuus tutkimusjakson aikana tarkoittaa rokotteen vaikuttavuutta, joka on laskettu tutkimuksen koko keston ajalta (2007–2018)

§ Keskimääräinen rokotteen vaikuttavuus laskettiin rokotteen vaikuttavuuden vuosittaisten arvioiden painotettuna keskiarvona 3, 5 ja 8 vuoden ajalta siten, että painot muodostuvat koko katetun ajanjakson osuudesta

¶ Ei tietoja saatavilla

Lyhenteet: VE tarkoittaa rokotteen vaikuttavuutta; CI on luottamusväli; DxCG on diagnostinen kustannusryhmä; HCUP on yhdysvaltalainen terveydenhuollon kustannus- ja käyttöaste-projekti (healthcare cost and utilization project)

### Zostavaxin immunogeenisuus

#### *SPS-tutkimus (Shingles Prevention Study)*

SPS-tutkimuksessa arvioitiin rokotuksen aikaansaamia immuunivasteita tutkimukseen otettujen henkilöiden alaryhmässä (N = 1395). Zostavax sai aikaan merkitsevästi suuremmat vesirokkovirusspesifiset immuunivasteet kuuden viikon kuluttua rokotuksesta kuin lumevalmiste.

#### *ZEST-tutkimus (Zostavax Efficacy and Safety Trial)*

ZEST-tutkimuksessa rokotteen aikaansaamaa immuunivastetta arvioitiin ZEST-tutkimukseen otettujen henkilöiden satunnaisesti valitussa 10 %:n alakohortissa (n = 1136 Zostavax-ryhmästä ja n = 1133 lumeryhmästä). Zostavax sai aikaan merkitsevästi suuremmat vesirokkovirusspesifiset immuunivasteet 6 viikon kuluttua rokotuksesta kuin lumevalmiste.

Arvioituna 4 viikkoa rokotteen antamisen jälkeen nykyisen jääkaapissa säilytettävän valmistemuodon immunogeenisuuden todettiin vastaavan Zostavaxin aikaisemman pakatetun valmistemuodon immunogeenisuutta.

#### *Zostavaxia ihon alle tai lihakseen saaneet tutkittavat*

Avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä vertailututkimuksessa Zostavaxia annettiin joko ihon alle tai lihakseen 353:lle yli 50-vuotiaalle tutkittavalle. Vaikeaa trombosytopeniaa tai muuta hyytymishäiriötä sairastavat tutkittavat suljettiin pois. Vesirokkovirusspesifiset immuunivasteet Zostavaxille 4 viikkoa

rokotteen antamisen jälkeen olivat vastaavanlaisia riippumatta siitä, annettiin rokote ihon alle vai lihakseen.

#### *Samanaikainen anto*

Kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 762:lle yli 50-vuotiaalle aikuiselle annettiin satunnaistetusti yksi Zostavax-annos joko samanaikaisesti (N = 382) tai eri aikaan (N = 380) inaktivoitua virusfragmentteja sisältävän influenssarokotteen kanssa. Kummassakin rokotusryhmässä vesirokkoviruspesifiset immuunivasteet olivat samanlaiset 4 viikon kuluttua rokotuksesta riippumatta siitä, annettiin rokotteet samanaikaisesti vai eri aikaan.

Kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 473:lle yli 60-vuotiaalle aikuiselle annettiin satunnaistetusti yksi Zostavax-annos joko samanaikaisesti (N = 237) tai eri aikaan (N = 236) 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen kanssa. Neljä viikkoa rokotuksen jälkeen samanaikaisen rokotuksen aiheuttamat vesirokkoviruspesifiset immuunivasteet eivät olleet samantasoisia kuin annettaessa rokotteet eri aikaan. Yhdysvaltalaisessa vaikuttavuutta koskeneessa kohorttitutkimuksessa, johon osallistui 35 025 aikuista yli 60-vuotiaasta tutkittavaa, ei kuitenkaan havaittu suurentunutta vyöruusuriskiä Zostavaxia ja 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta samanaikaisesti saaneilla tutkittavilla (n = 16 532) verrattuna tutkittaviin, jotka saivat Zostavaxia yhden kuukauden – yhden vuoden kuluttua 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen saamisesta (n = 18 493) tavanomaisen käytännön mukaisesti. Korjattu riskisuhde, jolla verrattiin vyöruusun ilmaantuvuutta näissä kahdessa ryhmässä, oli 1,04 (95 % CI 0,92, 1,16) seurantajaksolla, jonka mediaani oli 4,7 vuotta. Tiedot eivät viittaa siihen, että samanaikainen antaminen muuttaisi Zostavaxin vaikuttavuutta.

#### *Tutkittavat, joilla on ollut vyöruusu ennen rokotusta*

Kliinisessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa Zostavaxia annettiin sadalle yli 50-vuotiaalle tutkittavalle, jotka olivat sairastaneet vyöruusun ennen rokotusta, jotta voitiin arvioida Zostavaxin immunogeenisuutta ja turvallisuutta (ks. kohta 4.8). Zostavax sai aikaan merkitsevästi paremman vesirokkoviruspesifisen immuunivasteen 4 viikkoa rokotuksen jälkeen kuin lumevalmiste. Vesirokkoviruspesifiset immuunivasteet olivat yleisesti ottaen samankaltaisia 50–59-vuotiailla kuin yli 60-vuotiaillakin.

#### *Lisäannoksen/uusintarokotteen saaneet aikuiset*

Zostavaxin tehosteannoksen tarpeellisuutta tai ajoitusta ei ole vielä määritetty. Avoimessa tutkimuksessa Zostavax-rokotetta annettiin 1) tehosteannoksena 201:lle yli 70-vuotiaalle tutkittavalle, jotka eivät olleet sairastaneet vyöruusua ja jotka olivat saaneet ensimmäisen annoksen noin 10 vuotta aiemmin SPS-tutkimuksessa, sekä 2) ensimmäisenä annoksena 199:lle yli 70-vuotiaalle tutkittavalle, jotka eivät olleet sairastaneet vyöruusua. Vesirokkoviruspesifiset immuunivasteet 6 viikkoa rokotuksen jälkeen olivat samankaltaiset tehosteannoksen ja ensimmäisen annoksen saaneissa ryhmässä.

#### *Tutkittavat, jotka saavat systeemisiä kortikosteroideja pitkäaikaishoitona tai ylläpitohoitona*

Kliinisessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lumevertailututkimuksessa Zostavaxia annettiin 206:lle yli 60-vuotiaalle tutkittavalle, jotka olivat saaneet vähintään 2 viikon ajan ennen tutkimukseen ottamista ja vähintään 6 viikon ajan rokotuksen jälkeen systeemisiä kortikosteroideja pitkäaikaishoitona tai ylläpitohoitona vuorokausiannoksena, joka vastasi 5–20 mg prednisonia. Tutkimuksessa arvioitiin Zostavaxin immunogeenisuutta ja turvallisuusprofiilia. Zostavax sai aikaan paremman vesirokkoviruspesifisen immuunivasteen 6 viikkoa rokotuksen jälkeen kuin lumevalmiste.

#### *HIV-infektion saaneet aikuiset, joiden immuunijärjestelmän toiminta on säilynyt*

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa kliinisessä lumevertailututkimuksessa Zostavaxia annettiin HIV-infektion saaneille, asianmukaisessa antiretroviraalisessa hoidossa oleville aikuisille (yli 18-vuotiaita; mediaani-ikä 49 vuotta), joiden immuunijärjestelmän toiminta oli säilynyt (CD4<sup>+</sup>-T-solujen määrä  $\geq$  200 solua/ $\mu$ l). Vaikka Zostavax on tarkoitettu annettavaksi yhtenä annoksena (ks. kohta 4.2), tässä käytettiin kahden annoksen rokotusohjelmaa. Tutkittavista 286:lle annettiin kaksi annosta ja 9:lle vain yksi

annos. Vesirokkovirusspesifiset immuunivasteet olivat 1. ja 2. annoksen jälkeen samankaltaiset (ks. kohta 4.3).

#### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen vaikutusta ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on heikentynyt immunitetti.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Zostavax-valmisteen käytöstä kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Perinteisiä prekliinisiä tutkimuksia ei tehty, mutta kliiniseen turvallisuuteen liittyviä sellaisia ei-kliinisiä huolenaiheita ei odoteta olevan, joita ei olisi käsitelty jo tämän valmisteyhteenvedon muissa osissa.

## **6. FARMAKOLOGISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Injektiokuiva-aine:

Sakkarooosi  
Hydrolysoitu gelatiini  
Natriumkloridi  
Kaliumdivetyfosfaatti  
Kaliumkloridi  
Mononatrium-L-glutamaattimonohydraatti  
Dinatriumfosfaatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
Urea

#### Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta.

Rokote on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Käytönaikaisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan 30 minuuttia 20 °C –25 °C:ssa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Zostavax ja liuotin käyttövalmiiksi saattamista varten injektiopullossa:

Injektiokuiva-aine injektiopullossa (lasia), jossa tulppa (butyylikumia) ja irti napsautettava korkki (alumiinia). Liuotin injektiopullossa (lasia), jossa tulppa (klooributyylikumia) ja irti napsautettava korkki (alumiinia). Pakkauskoot: 1 tai 10.

Zostavax ja liuotin käyttövalmiiksi saattamista varten esitötetyssä ruiskussa:

Injektiokuiva-aine injektiopullossa (lasia), jossa tulppa (butyylikumia) ja irti napsautettava korkki (alumiinia). Liuotin esitötetyssä ruiskussa (lasia), jossa männänpysäytin (klooributyylikumia) ja kärjensuojus (styreenibutadieenikumia), sekä yksi tai kaksi erillistä neulaa. Pakkauskoot: 1, 10 tai 20.

Injektiokuiva-aine injektiopullossa (lasia), jossa tulppa (butyylikumia) ja irti napsautettava korkki (alumiinia). Liuotin esitötetyssä ruiskussa (lasia), jossa männänpysäytin (klooributyylikumia) ja kärjensuojus (styreenibutadieenikumia), ilman neulaa. Pakkauskoot: 1, 10 tai 20.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen sekoittamista liuottimen kanssa rokotekuiva-aine on valkoinen tai luonnonvalkoinen tiivis kiteinen kaku. Liuotin on kirkas, väritön neste. Käyttövalmiiksi saatettu Zostavax on sameahkoa tai läpikuultavaa, luonnonvalkoista tai vaaleankeltaista nestettä.

Vältä kosketusta desinfiointiaineiden kanssa, sillä ne saattavat tehdä rokotteen sisältämän viruksen tehottomaksi.

Käytä pakkauksessa mukana olevaa liuotinta rokotteen käyttökuntoon saattamiseen.

On tärkeää, että kullekin rokotettavalle käytetään erillistä, steriiliä ruiskua ja neulaa, jotta taudinaiheuttajat eivät siirry rokotettavien välillä.

Rokotteen käyttökuntoon saattamiseen on käytettävä yhtä neulaa ja injektion antamiseen toista, uutta neulaa.

Käyttökuntoon saattamisohjeet

Zostavax ja liuotin käyttövalmiiksi saattamista varten injektiopullossa:

Vedä liuotininjektiopullon koko sisältö ruiskuun. Ruiskuta ruiskun koko sisältö injektiopulloon, joka sisältää injektiokuiva-aineen. Ravistele kevyesti, jotta kuiva-aine liukenee kokonaan.

Käyttökuntoon saatettu rokote on tarkistettava silmämääräisesti ennen antamista vieraiden hiukkasten ja/tai poikkeavan ulkonäön varalta. Jos niitä esiintyy, hävitä rokote.

**Rokote on suositeltavaa antaa heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen, jotta sen teho ei heikkene.**



**Hävitä rokote, jos sitä ei ole käytetty 30 minuutin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.**

**Käyttökuntoon saatettu rokote ei saa jäätyä.**

Vedä koko käyttökuntoon saatettu raketemäärä injektiopullosta ruiskuun, vaihda neula ja anna koko tilavuus injektiona ihon alle tai lihakseen.

Zostavax ja liuotin käyttövalmiiksi saattamista varten esitäytetyssä ruiskussa:

Neulan kiinnittämiseksi paina se napakasti ruiskun kärkeen ja lukitse neula paikalleen kiertämällä sitä neljänneskiertos (90°).

Ruiskuta liuotiruiskun koko sisältö injektiopulloon, joka sisältää injektiokuiva-aineen. Ravistele kevyesti, jotta kuiva-aine liukenee kokonaan.

Käyttökuntoon saatettu rokote on tarkistettava silmämääräisesti ennen antamista vieraiden hiukkasten ja/tai poikkeavan ulkonäön varalta. Jos niitä esiintyy, hävitä rokote.

**Rokote on suositeltavaa antaa heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen, jotta sen teho ei heikkene. Hävitä rokote, jos sitä ei ole käytetty 30 minuutin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.**

**Käyttökuntoon saatettu rokote ei saa jäätyä.**

Vedä koko käyttökuntoon saatettu raketemäärä injektiopullosta ruiskuun, vaihda neula ja anna koko tilavuus injektiona ihon alle tai lihakseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. toukokuuta 2006  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. helmikuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.4.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.