

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOSTAVAX 0.65 ml SC Enjeksiyon Süspansiyon Hazırlamak İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon ve Çözücü İçeren Kullanıma Hazır Enjektör

Zona (herpes zoster) aşısı (canlı)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Sulandırıldıktan sonra, 1 doz (0.65 ml);

Varisella-zoster virüsü¹, Oka/Merck suşu, (canlı, zayıflatılmış) 19400 PFU², dan az değil

¹:insan diploid (MRC-5) hücrelerinde üretilmiştir.

²PFU = Plak oluşturuıcı birim

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	5.25 mg
Potasyum dihidrojen fosfat	0.13 mg
Potasyum klorür	0.13 mg
Sukroz	41.05 mg

Bu aşı eser miktarda neomisin içerebilir. Bkz. bölüm 4.3 ve 4.4.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon ve çözücü içeren kullanıma hazır enjektör

Toz beyaz ila beyazımsı renkte kompakt kristalimsi bir kitledir.

Çözücü berrak, renksiz bir sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZOSTAVAX herpes zosterin ("zoster" veya zona) ve herpes zoster ile ilişkili post-herpetik nevraljinin (PHN) önlenmesi için endikedir.

ZOSTAVAX 50 yaş ve üzerindeki kişilerin bağışıklanması için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Bireylere tek bir doz (0.65 ml) subkutan yolla uygulanmalıdır.

İkinci doza gereksinim şu an için bilinmemektedir. Bkz. bölüm 5.1.

Uygulama şekli:

Aşı SUBKUTAN YOLLA, tercihen kolda deltoid bölgeye enjekte edilmelidir.

İntravasküler yolla enjekte etmeyiniz.

Tıbbi ürün kullanılmadan ve uygulanmadan önce alınması gereken önlemler için bkz. bölüm 6.6.

Tıbbi ürün uygulanmadan önce hazırlanmasıyla ilgili talimatlar için bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek /Karaciğer yetmezliği:**

ZOSTAVAX'ın böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkinliği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

ZOSTAVAX primer varisella (su çiçeği) enfeksiyonlarının önlenmesinde endike değildir ve çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

ZOSTAVAX 50 yaş ve üzerindeki kişilerin bağışıklanması için geliştirilmiş bir üründür.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, yardımcı maddelerden herhangi birine veya eser miktardaki artık maddelere (örn., neomisin) karşı aşırı duyarlılık öyküsü olanlar (bkz. bölüm 4.4 ve 6.1).
- Aşağıdakilerden kaynaklanan primer ve edinsel immün yetmezlik durumları: akut ve kronik lösemiler; lenfoma; kemik iliğini veya lenf sistemini etkileyen diğer durumlar; HIV/AIDS'e bağlı immün yetmezlik; hücrel immün yetmezlikler.
- İmmünoşüpresif tedavi (yüksek doz kortikosteroidler dahil); ancak topikal/inhale kortikosteroidler veya düşük doz sistemik kortikosteroidler alan hastalarda veya replasman tedavisi olarak (örn., adrenal bez yetmezliği için) kortikosteroidler alan hastalarda ZOSTAVAX kullanımı kontrendike değildir.
- Aktif, tedavi edilmeyen tüberküloz.
- Gebelik (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşı uygulandıktan sonra ortaya çıkabilecek nadir anaflaktik/anaflaktoid reaksiyon için uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır bulundurulmalıdır çünkü sadece etkin maddelere değil, aynı zamanda aşının içerdiği yardımcı maddelere ve eser miktardaki artık maddelere (örn., neomisin) karşı da aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişme olasılığı vardır (bkz. bölüm 4.3, 4.8 ve 6.1).

Neomisin alerjisi genellikle kontakt dermatit şeklinde kendini gösterir. Ancak, neomisine bağlı kontakt dermatit öyküsü canlı virüs aşılarının uygulanması açısından kontrendikasyon teşkil etmez.

Çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan kadınlar aşılanmadan önce gebelik dışlanmalı ve aşılamadan sonraki 3 ay boyunca etkin doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

ZOSTAVAX zoster veya PHN tedavisi için endike değildir.

Ateş varlığında aşılanmanın ertelenmesi düşünülmelidir.

Tüm aşılarla olduğu gibi, ZOSTAVAX ile aşılama aşılanan kişilerin tümünde koruma sağlamayabilir (bkz. bölüm 5.1).

İmmüносüpresyon bulguları olan veya olmayan, HIV enfeksiyonlu olduğu bilinen erişkinlerde ZOSTAVAX'ın güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir (bkz. bölüm 4.3).

Bulaşma

ZOSTAVAX klinik çalışmalarında aşı virüsünün bulaştığı bildirilmemiştir. Ancak su çiçeği aşılarıyla elde edilen pazarlama sonrası deneyim, su çiçeğine benzer döküntü gelişen, aşılanmış kişiler ile onların temas ettiği duyarlı kişiler arasında (örn., kişinin VZV'ye duyarlı bebeklik çağındaki torunlar) aşı virüsünün nadiren bulaşabildiğini ortaya koymaktadır. Varisella-zoster virüsüne (VZV) benzer döküntü gelişmeyen, su çiçeği aşısıyla aşılanmış kişilerden aşı virüsünün bulaştığı bildirilmiştir. Bu, ZOSTAVAX ile aşılama için teorik bir risktir. Zayıflatılmış aşı virüsünün duyarlı bir kişiye bulaşma riski, doğal herpes zoster hastalığı gelişme ve vahşi-tip VZV'yi potansiyel olarak duyarlı bir kişiye bulaşma riskine karşı değerlendirilmelidir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum:

ZOSTAVAX'ın 0.65 mL'lik dozu 23 mg'dan daha az sodyum (sodyum klorür) içerir. Sodyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Potasyum:

ZOSTAVAX'ın 0.65 mL'lik dozu 39 mg'dan daha az potasyum (potasyum klorür, potasyum dihidrojen fosfat) içerir. Potasyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Sukroz:

ZOSTAVAX her dozda 41.05 mg sukroz içerir. Bu durum, diabetes mellitus hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ZOSTAVAX ayrı enjeksiyonlarla ve farklı vücut bölgelerine inaktif influenza aşısıyla aynı anda uygulanabilir (bkz. bölüm 5.1).

ZOSTAVAX ve 23-valanlı pnömokok polisakarid aşısı eşzamanlı olarak verilmemelidir çünkü bir klinik araştırmada eşzamanlı kullanım ZOSTAVAX'ın immunojenisitesinin azalmasıyla sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 5.1).

Şu an için diğer aşılarla eş zamanlı kullanım hakkında veri bulunmamaktadır.

ZOSTAVAX ile VZV'ye karşı etkili olduğu bilinen antiviral ilaçların birlikte uygulanması değerlendirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yürütülmüş herhangi çalışma yoktur. Ayrıca ZOSTAVAX 50 yaşın altındaki kişiler için endike olmadığından, ZOSTAVAX gebe kadınlara uygulanmak üzere tasarlanmamıştır. Her durumda, gebelik aşılama sonrası 3 ay süresince önlenmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

VZV'nin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Dolayısıyla, bazı virüslerin insan sütüne geçtiği bilindiğinden, ZOSTAVAX emziren bir kadına uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Gebe kadına uygulandığında ZOSTAVAX'ın fetüse zarar verip vermediği veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği de bilinmemektedir. Bununla birlikte doğal yolla oluşan varisella-zoster virüs enfeksiyonunun fetüste bazen ölümcül hasara yol açtığı bilinmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma yeteneği üzerine etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, ZOSTAVAX'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine hiç veya önemsiz etkisinin olması beklenir.

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda, ZOSTAVAX 32000'den fazla erişkin üzerinde genel güvenlik yönünden değerlendirilmiştir.

60 Yaş ve Üzerindeki Gönüllülerde Zona Önleme Çalışması (SPS)

Bu çalışmalardan en büyüğünde, Zona Önleme Çalışması (SPS), 38546 gönüllü ZOSTAVAX'ın (n=19270) dondurulmuş formülasyonu veya plasebonun (n=19276) tekli dozunu almış ve çalışma süresince güvenlik yönünden takip edilmiştir. Çalışma döneminde, aşırıya bağlı ciddi advers reaksiyonlar ZOSTAVAX ile aşılanan 2 gönüllüde (astım alevlenmesi ve romatizmal polimiyalji) ve plasebo alan 3 gönüllüde (Goodpasture sendromu, anafilaktik reaksiyon ve romatizmal polimiyalji) bildirilmiştir.

Advers Olay Takip Alt Çalışmasında, çalışma boyunca devam eden rutin güvenlik takibine ek olarak, SPS çalışmasına katılan kişilerin bir alt grubuna (n=3345 kişi ZOSTAVAX ve n=3271 kişi plasebo almıştır) aşılamadan sonraki 0-42 günde ortaya çıkan advers reaksiyonları kaydetmeleri için aşılama bildirim kartları verilmiştir.

Advers Olay Takip Alt Çalışmasında, aşı grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek insidansla bildirilen aşıya bağlı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve sistemik advers reaksiyonlar Tablo 1’de listelenmiştir. Bu advers reaksiyonların çoğunun hafif şiddette olduğu bildirilmiştir. Tablo 1 ayrıca pazarlama sonrası deneyim süresince spontan olarak bildirilen ilave advers olayları da içermektedir.

Aşıya bağlı enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonlarının genel insidansı, ZOSTAVAX ile aşılanan kişilerde plasebo alan kişilere göre anlamlı olarak daha yüksek olmuştur (ZOSTAVAX için %48 ve plasebo için %17).

SPS’deki gönüllülerin geri kalanında rutin güvenlik takibi yapılmış ancak bu kişilere bildirim kartları verilmemiştir. Bu hastalarda bildirilen olay tipleri, Advers Olay Takip Alt Çalışmasındaki hasta alt grubundakiler ile genel olarak benzer olmuştur.

SPS’de aşılamadan sonraki 42 günlük raporlama döneminde bildirilen zoster benzeri döküntülerin sayısı tüm gönüllülerde düşük olmuştur (ZOSTAVAX için 17, plasebo için 36; p=0.009). Bu zoster benzeri 53 döküntüden 41’inde örnekler alınabilmiş ve bunlar Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) testi için yeterli miktarda olmuştur. Bu örneklerin 25’inde vahşi-tip saptanmıştır (ZOSTAVAX için 5, plasebo için 20). VZV’nin Oka/Merck suşu bu örneklerin herhangi birinde saptanmamıştır.

SPS’de aşılamadan sonraki aynı 42 günlük raporlama döneminde bildirilen su çiçeği benzeri döküntülerin sayısı (n=59) da ayrıca düşük olmuştur. Bu su çiçeği benzeri döküntülerden 10’unda örnekler alınabilmiş ve PCR testi için yeterli miktarda olmuştur. Bu örneklerin herhangi birinde VZV saptanmamıştır.

50-59 Yaşındaki Gönüllülerde ZOSTAVAX Etkinlik ve Güvenlilik Çalışması (ZEST)

ZEST çalışmasında gönüllüler ZOSTAVAX (n=11,184) veya plasebodan (n=11,212) bir tanesi ile aşılanmıştır ve çalışma süresince güvenlik yönünden takip edilmiştir. Çalışma esnasında, aşı ile ilişkili ciddi advers olay (anafilaktik reaksiyon) ZOSTAVAX ile aşılanan 1 gönüllüde bildirilmiştir.

Advers Olay Takip Alt Çalışmasında, çalışma boyunca devam eden rutin güvenlik takibine ek olarak, aşılamadan sonraki 0-42 günde ortaya çıkan advers reaksiyonları kaydetmeleri için tüm gönüllülere aşılama bildirim kartları verilmiştir.

ZEST çalışmasında bildirilen aşıya bağlı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve sistemik advers deneyimler Tablo 1’de listelenmiştir. Tablo 1 ayrıca pazarlama sonrası deneyim süresince spontan olarak bildirilen ilave advers olayları da içermektedir.

Aşıya bağlı enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonlarının genel insidansı, ZOSTAVAX ile aşılanan kişilerde plasebo alan kişilere göre anlamlı olarak daha yüksek olmuştur (ZOSTAVAX için %63.9 ve plasebo için %14.4). Bu advers reaksiyonların çoğunun hafif şiddette olduğu bildirilmiştir.

ZEST’de aşılamadan sonraki 42 günlük raporlama döneminde bildirilen enjeksiyon bölgesi dışında zoster benzeri döküntüler 34 gönüllü tarafından bildirilmiştir (ZOSTAVAX için 19, plasebo için 15). Bunlardan PCR testi için yeterli olan 24 örneğin 10 tanesinde vahşi tip VZV saptanmıştır (ZOSTAVAX için 3, plasebo için 7). VZV’nin Oka/Merck suşu bu örneklerin herhangi birinde saptanmamıştır.

ZEST’de aşılamadan sonraki aynı 42 günlük raporlama döneminde, 124 gönüllü tarafından su çiçeği benzeri döküntü bildirilmiştir (ZOSTAVAX için 69, plasebo için 55). Bunlardan örnek alınan ve PCR testi için yeterli miktarda olan 23 örneğin, ZOSTAVAX ile aşılanan gönüllü grubunda yer alan 1 tanesinde VZV saptanmıştır. Ancak virüs suşu (vahşi tip veya Oka/merck) suşu saptanamamıştır.

Diğer Çalışmalar

ZOSTAVAX’ın dondurulmuş formülasyonunun ilk ruhsatlandırılmasını destekleyen diğer klinik çalışmalarda, aşılamadan sonraki 42 günde enjeksiyon bölgesi dışında zoster benzeri ve su çiçeği benzeri döküntülerin bildirilen oranları da, zoster aşısı uygulanan ve plasebo uygulanan kişilerde düşük olmuştur. Enjeksiyon bölgesi dışında bildirilen 17 zoster benzeri ve su çiçeği benzeri döküntüden 10’undan örnekler alınabilmiş ve bunlar PCR testi için yeterli miktarda olmuştur. Oka/Merck suşu, su çiçeği benzeri döküntü bildiren sadece iki gönüllünün lezyon örneklerinde yapılan PCR ile saptanmıştır (başlangıç 8. ve 17. gün).

50 yaş ve üzerindeki kişilerde ZOSTAVAX’ı inceleyen diğer klinik çalışmalarda (eş zamanlı uygulanan inaktif influenza aşısıyla yürütülen bir çalışma dahil), güvenlik profili SPS’nin Advers Olay Takip Alt Çalışmasındaki profili ile genel olarak benzer olmuştur. Bununla birlikte bu çalışmalarda 50-59 yaş arası kişilerde, 60 yaş ve üzerindeki kişilere göre daha yüksek insidansla enjeksiyon bölgesinde hafif-orta şiddette advers olaylar bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Bir klinik çalışmanın verileri (n=368) buzdolabında saklanabilen mevcut formülasyonun genel olarak iyi tolere edildiğini ve güvenlik profilinin dondurulmuş formülasyon ile benzer olduğunu göstermiştir.

ZOSTAVAX’ın aşılamadan önce herpes zoster (HZ) öyküsü olan 50 yaş ve üzerindeki 100 gönüllüye uygulandığı çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize bir klinik çalışmada, güvenlik profili SPS’nin Advers Olay Takip Alt Çalışmasındaki profil ile genel olarak benzer olmuştur.

VZV-seronegatif veya düşük seropozitif gönüllülerin (30 yaş ve üzerindeki 27 gönüllü canlı zayıflatılmış zoster aşısı almıştır) dahil olduğu iki klinik çalışmanın sınırlı verilerine göre, enjeksiyon bölgesi ve sistemik advers deneyimler klinik çalışmalarda ZOSTAVAX uygulanan diğer gönüllüler tarafından bildirilenlerle genel olarak benzer olmuştur ve 27 gönüllüden 2’si ateş bildirmiştir. Hiçbir gönüllü su çiçeği benzeri veya herpes zoster benzeri döküntü bildirmemiştir. Aşıya bağlı ciddi advers olaylar bildirilmemiştir.

Çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir klinik çalışmada, çalışmaya katılmadan önce en az 2 hafta süresince kullanmış ve aşılamadan sonraki en az 6 hafta boyunca günlük 5 ila 20 mg’a eşdeğer dozlarda prednizonu kullanan, kronik/idame sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanan 60 yaş ve üzerindeki 206 gönüllüye ZOSTAVAX uygulanmıştır ve ZOSTAVAX’ın immunojenitesi ve güvenlik profili değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmada, güvenlik profili

SPS Advers Olay Takip Alt Çalışmasında görülen ile genel olarak karşılaştırılabilir olmuştur (Bkz. bölüm 4.3 kortikosteroidlere dair kontrendikasyonlar).

b. Advers olayların tablo halindeki özeti

Tablo 1 Advers Olay Takip Alt Çalışmasında, aşı grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek insidansla bildirilen aşıya bağlı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve sistemik advers reaksiyonları içermektedir.

Advers olaylar sıklıklarına göre aşağıdaki düzendeki başlıklar altına listelenmiştir:

[Çok yaygın ($\geq 1/10$);

Yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$);

Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ve $< 1/100$);

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

Çok seyrek ($< 1/10,000$)]

Tablo 1 ayrıca pazarlama sonrası deneyim süresince spontan olarak bildirilen ilave advers olayları da içermektedir. Bu olaylar büyüklüğü belli olmayan bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını net olarak tahmin etmek her zaman mümkün olmamakta veya aşı maruziyeti ile nedensel ilişkileri belirlenmemektedir. Sonuç olarak, bu advers olayların sıklığı "bilinmiyor" olarak nitelendirilmektedir.

Tablo 1

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyonlar	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lenfadenopati (servikal, aksiller)	Bilinmiyor**
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyonlar dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları	Bilinmiyor**
Sinir sistemi hastalıkları	Başağrısı	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulanti	Bilinmiyor**
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Bilinmiyor**
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Artralji, Miyalji	Bilinmiyor**
	Kol ve bacaklarda ağrı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Eritem ^{†*} , Ağrı/hassasiyet ^{†*} , Şişlik ^{†*} , Pruritus [†]	Çok yaygın
	Hematom [†] , Sıcaklık [†] , Endürasyon [†]	Yaygın
	Döküntü [†] , Ürtiker [†] , Pireksi	Bilinmiyor**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Varisella	Çok seyrek

* Birkaç advers reaksiyon seçilmiştir (aşılama sonrası 5 gün süresince)

** Pazarlama sonrası advers olaylar (sıklıkları mevcut verilerden tahmin edilememektedir).

† Enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonları

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ZOSTAVAX'ın önerilenden daha yüksek dozda uygulandığı seyrek olarak bildirilmiştir ve advers olay profili ZOSTVAX'ın önerilen dozda kullanıldığında gözlenen ile karşılaştırılabilir olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Virüs Aşısı
ATC kodu: J07BK02

Etki mekanizması

Geçmişinde klinik su çiçeği öyküsü olmayan kişiler dahil, VZV enfeksiyonuna yakalanan herhangi bir kişi zoster gelişimi için risk taşır. Bu risk VZV'ye spesifik bağışıklıkta azalmayla nedensel olarak ilişkili görünmektedir. ZOSTAVAX'ın VZV'ye spesifik bağışıklığı güçlendirdiği gösterilmiştir; zoster ve komplikasyonlarına karşı koruma sağlayan mekanizmanın bu olduğu düşünülmektedir (bkz. İmmünojenisite)

ZOSTAVAX'ın Sağladığı Klinik Etkinliğin Değerlendirilmesi

60 Yaş ve Üzerindeki Gönüllülerde Zona Önleme Çalışması (SPS)

ZOSTAVAX zoster ve PHN gelişme riskini plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır. Ayrıca ZOSTAVAX, HZ Ağrısı, Hastalık Yüğü (HY) skoruyla ölçülen zosterle ilişkili ağrıyı da anlamlı olarak azaltmıştır (bkz. Tablo 2'deki sonuçlar ve tanım).

Tablo 2
Zona önleme çalışmasında ZOSTAVAX'ın plaseboya göre etkinliği

Sonlanım noktası	Aşı etkinliği*	%95 GA
Zoster insidansı	%51	%44 - 58
PHN insidansı**	%67	%48 - 79
HZ ağrısı, Hastalık Yüğü***	%61	%51 - 69

*Aşı etkinliği = aşı grubunda plasebo grubuna göre sonlanım noktası ölçümünde relatif azalma

**Döküntü başladıktan en az 90 gün sonra ortaya çıkan veya devam eden klinik yönden anlamlı, zoster ile ilişkili ağrı.

***HZ ağrısı Hastalık Yüğü skoru, 6 aylık takip döneminde zoster ile ilişkili akut ve kronik zoster ağrısının insidansını, şiddetini ve süresini kombine olarak içeren birleşik bir skordur.

ZOSTAVAX'ın incelendiği plasebo-kontrollü, çift-kör bir çalışma olan Zona Önleme Çalışmasında (SPS) 60 yaş ve üzerindeki 38546 gönüllü ZOSTAVAX'ın tekli dozunu (n=19270) veya plasebo (n=19276) almak üzere randomize edilmiştir.

ZOSTAVAX zoster insidansını plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır (315 olguya [5.4/1000 kişi-yıl] karşılık 642 olgu [11.1/1000 kişi-yıl]; p <0.001). ZOSTAVAX'ın zostere karşı koruyucu etkinliği %51 olmuştur (%95 GA: [%44 - 58]). ZOSTAVAX zoster insidansını 60-69 yaş arası

kişilerde %64 (%95 GA: [%56 - 71]) ve 70 yaş ve üzerindeki kişilerde %38 (%95 GA: [%25 - 48]) oranında azaltmıştır.

SPS’de zosterde azalma dermatomların neredeyse tümünde gözlenmiştir. Oftalmik zoster ZOSTAVAX ile aşılanan 35 gönüllüde ve plasebo alan 69 gönüllüde ortaya çıkmıştır. Görme bozukluğu ZOSTAVAX ile aşılanan 2 gönüllüde ve plasebo alan 9 gönüllüde saptanmıştır.

ZOSTAVAX PHN insidansını plaseboya göre azaltmıştır [(27 olguya [0.5/1000 kişi-yıl] karşılık 80 olgu [1.4/1000 kişi-yıl]; $p<0.001$). Bu çalışmada PHN, döküntü başladıktan en az 90 gün sonra ortaya çıkan veya devam eden, zoster ile ilişkili, klinik yönden anlamlı ağrı olarak tanımlanmıştır. ZOSTAVAX’ın PHN’ye karşı koruyucu etkinliği %67 olmuştur (%95 GA: [%48 - 79]). Sadece zoster gelişen gönüllülere bakıldığında, sonradan PHN gelişme riskinde bir azalma gözlenmiştir. Aşı grubunda, zosterden sonra PHN gelişme riski %9 (27/315) iken, plasebo grubunda %13 olmuştur (80/642). Bu etki daha yaşlı gönüllülerde (70 yaş ve üzeri) daha belirgin olmuş ve zosterden sonra PHN gelişme riski aşı grubunda %10 azalırken, plasebo grubunda %19 azalmıştır.

ZOSTAVAX, HZ ağrısı, hastalık yükü skorunu plaseboya göre yaklaşık %61 (%95 GA: [%51 - 69]) azaltmıştır. Bu etki daha genç yaş grubunda (60-69 yaş arası) daha belirgin olmuş ve ZOSTAVAX’ın HZ ağrısı, Hastalık yükü üzerindeki etkinliği bu yaş grubunda %66 iken 70 yaş ve üzerindeki hastalarda %55 olmuştur; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.266$).

Tüm çalışma popülasyonunda şiddetli ağrılı HZ olgularının önlenmesi

ZOSTAVAX şiddetli ve uzun süreli ağrıya yol açan zoster insidansını (süreye göre şiddet skoru >600) plaseboya göre %73 (%95 GA: [%46- 87]) oranında azaltmıştır (sırasıyla, 11 olguya karşılık 40 olgu).

Zoster gelişen, aşılanmış bireylerde süreye göre zoster ağrısının şiddetinde azalma

Akut ağrı (0-30 gün süren ağrı) bakımından aşı grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamıştır. Süreye göre HZ ağrısı şiddet skoru aşı grubunda 89 (%95 GA: [%82 - 97]) iken plasebo grubunda 92 olmuştur (%95 GA: [%87 - 97]). Analjezik ilaçların genel kullanımı her iki çalışma grubunda benzer olmuştur.

PHN gelişen, aşılanmış kişilerde ZOSTAVAX PHN ile ilişkili (kronik) ağrıyı plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır. Döküntü başlangıcından 90 gün sonrasında itibaren takip döneminin sonuna kadarki zaman diliminde süreye göre şiddet skorunda %57 azalma olmuştur (ortalama skorlar ZOSTAVAX için 347, plasebo için 805; $p=0.016$).

Zoster gelişen aşılanmış kişilerde, ZOSTAVAX zoster ile ilişkili genel akut ve kronik ağrıyı plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır. Altı aylık (akut ve kronik) takip döneminde, süreye göre şiddet skorunda %22 azalma ($p=0.008$) ve şiddetli ve uzun süreli ağrılı HZ gelişme riskinde %52 (%95 GA: [%7 - 74]) azalma (%6.2’den %3.5’e) gözlenmiştir (süreye göre şiddet skoru >600).

Kısa Dönem Persistans Alt Çalışması (STPS):

STPS, aşı etkinliğinin persistansı hakkında ilave bilgi oluşturmak ve uzun dönem persistans alt çalışması (LTPS) için SPS’den gönüllü alt grubunu korumak amacıyla başlatılmıştır. STPS,

SPS’de önceden ZOSTAVAX ile aşılanmış 7,320 gönüllüyü ve önceden plasebo ile aşılanmış 6,950 gönüllüyü içermektedir. STPS’ye ortalama katılım yaşı 73.3’dür. STPS dönemi süresince, plasebo alıcılarına STPS’yi tamamladıklarında kullanmak üzere ZOSTAVAX teklif edilmiştir.

Aşı etkinliğinin STPS analizleri, SPS’de aşılama sorasındaki primer olarak 4 ila 7 yıl süresince toplanan verilere dayanmaktadır. STPS’de medyan takip ~1.2 yıl olmuştur (bir gün ila 2.2 yıl aralığında). STPS’de, ZOSTAVAX grubunda 84 [8.4/1000 kişi-yıl] ve plasebo grubunda 95 [14.0/1000 kişi-yıl] değerlendirilebilir HZ olgusu olmuştur. STPS takip periyodu süresince tahmin edilen aşı etkinliği HZ insidansı için % 40 (%95 GA: [% 18 ila % 56]), PHN insidansı için % 60 (%95 GA: [% -10 ila % 87]) ve HZ BOI için % 50 (%95 GA: [% 14 ila % 71]) olmuştur.

Uzun Dönem Persistans Alt Çalışması (LTPS):

STPS’nin tamamlanmasını takiben, LTPS SPS’de ZOSTAVAX ile önceden aşılanmış toplam 6,687 gönüllüde HZ, PHN ve HZ BOI’ye karşı koruma süresini değerlendirmiştir. LTPS’ye ortalama katılım yaşı 74.5’dir. Eşzamanlı plasebo kontrolü LTPS’de yapılamamıştır; aşı etkinliğini belirlemede önceki plasebo alıcılarından elde edilmiş veriler kullanılmıştır.

Aşı etkinliğinin LTPS analizleri, SPS’de aşılama sorasındaki primer olarak 7 ila 10 yıl süresince toplanan verilere dayanmaktadır. LTPS’de medyan takip ~3.9 yıl olmuştur (bir hafta ila 4.75 yıl aralığında). LTPS’de, 261 hastada 263 [10.3/1000 kişi-yıl] değerlendirilebilir HZ olgusu olmuştur. LTPS takip periyodu süresince tahmin edilen aşı etkinliği HZ insidansı için % 21 (%95 GA: [% 11 ila % 30]), PHN insidansı için % 35 (%95 GA: [% 9 ila % 56]) ve HZ BOI için % 37 (%95 GA: [% 27 ila % 46]) olmuştur.

50-59 Yaşındaki Gönüllülerde ZOSTAVAX Etkinlik ve Güvenlilik Çalışması (ZEST)

ZOSTAVAX Etkinlik ve Güvenlilik Çalışması (ZEST), 50 ila 59 yaşındaki 22,439 gönüllünün tek doz ZOSTAVAX (n=11,211) veya placebo (n=11,228) almak üzere randomize edildiği ve medyan 1.3 yıl (0 ile 2 yıl aralığında) içerisinde zoster gelişimi için takip edildiği placebo kontrollü, çift-kör bir klinik çalışmadır. Tüm şüphelenilen zoster olguları, klinik değerlendirme komitesi tarafından karara bağlanmıştır. Zoster olguları Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) [% 86] tarafından final olarak tespit edilmiş veya virüs belirlenmesinin yokluğunda klinik değerlendirme komitesi tarafından kararlaştırılmıştır [% 14].

ZOSTAVAX, plasebo ile karşılaştırıldığından zoster insidansını anlamlı olarak azaltmıştır (sırasıyla, 30 olguya [2.0/1000 kişi-yıl] karşılık 99 olgu [6.6/1000 kişi-yıl]; $p<0.001$). ZOSTAVAX’ın zoster karşı koruyucu etkinliği % 70 (% 95 GA: [% 54 ila % 81]) olmuştur.

ZOSTAVAX’ın immünojenisitesi

Zona Önleme Çalışmasında (SPS), aşılama karşı immün yanıtlar çalışmaya dahil edilen gönüllülerin bir alt grubunda değerlendirilmiştir (N=1395). ZOSTAVAX aşılama sonrası 6 haftada plaseboya göre daha yüksek, VZV’ye spesifik immün yanıtlar oluşturmuştur. Hem glikoprotein enzime-bağlı immüno-sorbet analiz (gpELISA) ile ölçülen VZV antikor düzeyinde (1.7 kat fark, geometrik ortalama titre [GMT] 479 gpELISA ünitesi/mL’ye karşılık 288 gpELISA ünitesi/mL, $p<0.001$) hem de VZV interferon-gama enzime-bağlı immüno-spot (IFN- γ ELISPOT) testiyle ölçülen T hücre aktivitesinde artışlar (2.2 kat fark, geometrik ortalama sayı [GMC] 70’e karşı 32 spot oluşturan hücre/milyon periferik kan mononükleer hücresi [SFC/106 PBMC], $p<0.001$) gösterilmiştir. Aşılama sonrası 4 hafta sonra incelendiğinde, buzdolabında saklanabilen

mevcut formülasyonun immünojenisitesinin ZOSTAVAX'ın daha önceki dondurulmuş formülasyonunun immünojenisitesiyle benzer olduğu gösterilmiştir.

ZOSTAVAX Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmasında (ZEST), aşılama karşı immün yanıtlar ZETS'e dahil edilen gönüllülerin %10'luk random alt kohortunda değerlendirilmiştir (ZOSTAVAX için n=1,136 ve plasebo için n=1,133). ZOSTAVAX aşılama sonrası 6 haftada plaseboya göre daha yüksek, VZV'ye spesifik immün yanıtlar oluşturmuştur. Glikoprotein enzime-bağılı immüno-sorbent analiz (gpELISA) ile ölçülen VZV antikor düzeyinde artış (2.3 kat fark (%95 GA [2.2, 2.4]), geometrik ortalama titre [GMT] 664 gpELISA ünitesi/mL'ye karşılık 288 gpELISA ünitesi/mL, $p < 0.001$) gösterilmiştir.

Eş zamanlı uygulamadan sonra immünojenisite

Çift-kör, kontrollü klinik bir çalışmada 50 yaş ve üzerindeki 762 erişkin inaktif split influenza aşısı ile birlikte (N=382) veya ayrı olarak (N=380) uygulanan ZOSTAVAX'ın tekli dozunu almak üzere randomize edilmiştir. Aşılamadan 4 hafta sonra, birlikte veya ayrı uygulanan her iki aşıya karşı antikor yanıtları benzer olmuştur.

Çift-kör, kontrollü klinik bir çalışmada 60 yaş ve üzerindeki 473 erişkin 23-valan pnömokok polisakarid aşısı ile birlikte (N=237) veya ayrı olarak (N=236) uygulanan ZOSTAVAX'ın tekli dozunu almak üzere randomize edilmiştir. Aşılamadan dört hafta sonra, birlikte veya ayrı uygulanan her iki aşıya karşı VZV antikor yanıtları benzer olmamıştır (sırasıyla, GMT'ler 338 gpELISA ünitesi/mL'ye karşılık 484 gpELISA ünitesi/mL; GMT oranı = 0.70 (% 95 GA: [0.61, 0.80])). Aşılamadan 4 hafta sonra VZV antikor seviyeleri birlikte uygulamada 1.9 kat artarken (% 95 GA: [1.7, 2.1]; önceden belirlenmiş kabul kriterlerini karşılayan), ayrı uygulamada 3.1 kat artmıştır (% 95 GA: [2.8, 3.5]). 23-valan pnömokok polisakarid aşısı antijenlerinin GMT'leri her iki grupta benzer olmuştur. İki aşının birlikte uygulandığı grupta daha yaygın olarak gözlenen başağrısı ve pnömokok aşısı enjeksiyon yeri eritemi ve şişmesi dışında, ZOSTAVAX ve 23-valan pnömokok polisakarid aşısının birlikte veya ayrı uygulanmasının güvenlik profilleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Aşılamadan önce herpes zoster (HZ) öyküsü olan kişilerde immünojenisite

Çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize bir klinik çalışmada ZOSTAVAX'ın immünojenisite ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla ZOSTAVAX aşılama önce herpes zoster (HZ) öyküsü olan 50 yaş ve üzerindeki 100 gönüllüye uygulanmıştır (bkz. bölüm 4.8). ZOSTAVAX aşılama 4 hafta sonra, plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek VZV'ye spesifik immün yanıt (gpELISA ile ölçüldü) oluşturmuştur (2.1 kat fark (%95 GA: [1.5 - 2.9]), $p < 0.001$; GMT 812 gpELISA ünitesi/mL'ye karşılık 393 gpELISA ünitesi/mL). VZV antikor yanıtları 50-59 yaş arası kişilerde ve 60 yaş ve üzerindeki kişilerde genel olarak benzer olmuştur.

Kronik/ıdame sistemik kortikosteroidler kullanan kişilerde immünojenisite

Çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir klinik çalışmada, çalışmaya katılmadan önce en az 2 hafta süresince kullanmış ve aşılamadan sonraki en az 6 hafta boyunca günlük 5 ila 20 mg'a eşdeğer dozlarda prednizonu kullanan, kronik/ıdame sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanan 60 yaş ve üzerindeki 206 gönüllüye ZOSTAVAX uygulanmıştır ve ZOSTAVAX'ın immünojenisitesi ve güvenlik profili değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, ZOSTAVAX aşılama sonraki altıncı haftada daha yüksek VZV-spesifik gpELISA antikor GMT'lerine (sırasıyla, GMT 531.1 gpELISA ünitesi/mL'ye karşılık 224.3 gpELISA ünitesi/mL) neden olmuştur. Aşılamadan sonraki immün yanıtının gpELISA ile ölçülen geometrik ortalama

kat artışı 3.2 kat (% 95 GA: [2.0 – 2.7]) olmuş, plasebo grubunda ise 1.1 kat (% 95 GA: [1.0 – 1.2]) olmuştur.

Tekrar aşılama

ZOSTAVAX ile tekrar aşılama gereksinimi veya tekrar aşılama zamanı henüz belirlenmemiştir.

Plasebo-kontrollü, çift-kör bir çalışmada 60 yaş ve üzerindeki 98 erişkin ilk dozdan 42 gün sonra ZOSTAVAX'ın ikinci dozunu almıştır; aşı genel olarak iyi tolere edilmiştir. ZOSTAVAX'ın ikinci dozundan sonra, aşırıya bağlı advers olayların sıklığı ilk dozdan sonraki sıklıkla genel olarak benzer olmuştur.

Bağıışıklığı bozulmuş kişiler

Bu aşı bağıışıklığı bozulmuş kişilerde incelenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klasik klinik dışı çalışmalar gerçekleştirilmemiştir ancak Kısa Ürün Bilgisinin diğer bölümlerinde sunulan verilerin dışında, klinik güvenlik açısından önemli olduğu kabul edilen hiçbir klinik dışı sorun yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Sukroz
Hidrolize jelatin
Sodyum klorür
Potasyum dihidrojen fosfat
Potasyum klorür
Monosodyum L-glutamat
Anhidr disodyum fosfat
Sodyum hidroksit (pH'ı ayarlamak için)
Üre

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün aynı enjektörde başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

18 ay.

Hazırlandıktan sonra aşı derhal kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kullanım döneminde +20°C - +25°C arasındaki sıcaklıklarda saklandığında 30 dakika süren stabilite gösterilmiştir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız ve taşıyınız. Aşırı dondurmayınız. Donmuş aşırı çözüp kullanmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpa (bütül kauçuk) ve flip-off kapaklı (alüminyum) flakon (cam) içerisinde toz ve piston tıpa (klorobütül kauçuk) ve uç kapaklı (klorobütül doğal kauçuk veya stiren bütadien kauçuk bileşimi-lateks içermeyen) önceden doldurulmuş enjektör (cam) içerisinde çözücü; ayrı bir ya da iki enjektör ucu ile 1 veya 10'lu ambalajlarda bulunur.

Bütün ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Dezenfektanlar ile temas ettirmeyiniz.

Aşırı sulandırmak için, ürünle birlikte verilen çözücüyü kullanınız. Sulandırıldıktan sonra ZOSTAVAX yarı bulanık ile yarı saydam arası, beyaza yakın renkten açık sarıya kadar değişen bir sıvıdır.

Bulaşıcı ajanların bir kişiden diğerine bulaşmasını önlemek için her hastada ayrı steril enjektör ve iğnenin kullanılması önemlidir.

Aşının hazırlanması için talimatlar

Aşırı hazırlamak için, kullanıma hazır enjektördeki çözücünün tamamını liyofilize aşırı içeren flakona enjekte ediniz ve iyice karışması için yavaşça çalkalayınız.

Tüm içeriği, enjeksiyon için enjektöre çekiniz.

Ayrıca tedarik ettiğiniz iğneyi enjektörün sonuna kadar itin ve yerleştirmeyi garantilemek için döndürünüz.

Potens kaybını minimize etmek için aşının hazırlandıktan sonra derhal kullanılması önerilmektedir. Eğer aşırı 30 dakika içerisinde kullanılmazsa atınız.

Sulandırılmış aşıda herhangi bir partiküllü madde gözlenirse veya çözücünün, tozun veya sulandırılmış aşının görünümü yukarıda tarif edilenden farklıysa aşırı kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri
No:127 B Blok Kat:8
Esentepe 34394 İSTANBUL
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18/03/2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-