

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZOSTAVAX<sup>®</sup> prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi  
ZOSTAVAX<sup>®</sup> prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi v předplněné injekční stříkačce

očkovací látka proti pásovému oparu (herpes zoster) (živá)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rozpuštění obsahuje 1 dávka (0,65 ml):

Virus varicellae<sup>1</sup> (Oka/Merck) vivum attenuatum                      ne méně než 19 400 PFU<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>vyrobený v lidských diploidních (MRC-5) buňkách  
<sup>2</sup>PFU = plaque-forming units

Tato vakcína může obsahovat stopy neomycinu. Viz body 4.3 a 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Prášek je bílá až bělavá kompaktní krystalická hmota podobná zátce.  
Rozpouštědlo je čirá, bezbarvá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zostavax je indikován k prevenci herpes zoster („zoster“ neboli pásový opar) a postherpetické neuralgie (PHN) související s herpes zoster.

Přípravek Zostavax je indikován k imunizaci jedinců ve věku 50 let nebo starších.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Jedincům je nutno aplikovat jednu dávku (0,65 ml).

Potřeba podání posilovací dávky není známa. Viz body 4.8 a 5.1.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Zostavax u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Použití přípravku Zostavax pro prevenci primární infekce planými neštovicemi u dětí a dospívajících není relevantní.

## Způsob podání

Očkovací látka se může podávat subkutánně (s.c.) nebo intramuskulárně (i.m.), nejlépe do oblasti deltového svalu (viz body 4.8 a 5.1).

Pacientům se závažnou trombocytopenií nebo jinou poruchou srážlivosti krve se má očkovací látka podat subkutánně (viz bod 4.4).

### **Očkovací látka se za žádných okolností nemá podávat intravaskulárně.**

Pro opatření, která je nutno přijmout před zacházením s léčivým přípravkem nebo jeho podáním, viz bod 6.6.

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku nebo na stopová rezidua (např. neomycin) (viz body 4.4 a 6.1) v anamnéze.
- Primární a získané stavy imunodeficience v důsledku stavů jako jsou: akutní a chronická leukemie, lymfom, jiná onemocnění postihující kostní dřeň nebo lymfatický systém, imunosuprese v důsledku infekce virem HIV/AIDS (viz body 4.4, 4.8 a 5.1), buněčná imunodeficience.
- Imunosupresivní terapie (včetně podávání vysokých dávek kortikosteroidů); použití přípravku Zostavax však není kontraindikováno u jedinců užívajících topické/inhalační kortikosteroidy nebo nízké dávky systémových kortikosteroidů nebo u pacientů užívajících kortikosteroidy ve formě substituční terapie, např. při adrenální nedostatečnosti (viz body 4.8 a 5.1).
- Aktivní neléčená tuberkulóza.
- Těhotenství. Dále je třeba zabránit otěhotnění 1 měsíc po očkování (viz bod 4.6).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Je nutno mít vždy k dispozici odpovídající léčbu a lékařský dohled, snadno dostupné pro případ vzácné anafylaktické/anafylaktoidní reakce po aplikaci očkovací látky, a to vzhledem k možnosti hypersenzitivních reakcí nejen vůči léčivým látkám, ale také vůči pomocným látkám a stopovým reziduíům (např. neomycin) přítomným v očkovací látce (viz body 4.3, 4.8 a 6.1).

Alergie na neomycin se zpravidla projevuje jako kontaktní dermatitida. Kontaktní dermatitida v důsledku neomycinu v anamnéze však není kontraindikací pro aplikaci očkovací látky s živým virem.

Jedincům se závažnou trombocytopenií nebo jinou poruchou srážlivosti krve se má očkovací látka podat subkutánně, protože tito jedinci mohou po intramuskulárních injekcích krvácet.

Přípravek Zostavax není indikován k léčbě zoster ani PHN.

U jedinců se středně závažným až závažným akutním horečnatým onemocněním nebo infekcí se má imunizace odložit.

Jako je tomu u jiných očkovacích látek, nemusí očkování přípravkem Zostavax zajistit ochranu všech očkovaných jedinců. Viz bod 5.1.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zostavax nebyla stanovena u dospělých osob s prokázanou infekcí virem HIV s průkazem imunosuprese nebo bez něj (viz bod 4.3), nicméně studie bezpečnosti a imunogenity fáze II u dospělých pacientů s infekcí HIV se zachovanou funkcí imunitního systému (počet CD4+ T-lymfocytů  $\geq 200$  buněk/ $\mu$ l) byla dokončena (viz body 4.8 a 5.1).

## Přenos

V klinických studiích s přípravkem Zostavax nebyl přenos viru v očkovací látce popsán. Zkušenosti s očkovacími látkami obsahujícími virus varicelly získané po uvedení na trh však naznačují, že vzácně může dojít k přenosu viru obsaženého v očkovací látce z očkovaných jedinců, u kterých se vyvinula vyrážka podobná vyrážce vyvolané virem varicelly, na vnímavé jedince, s nimiž přijdou do styku (např. s vnuky/vnučkami v kojeneckém věku vnímavými vůči varicella zoster viru (VZV)). Přenos viru obsaženého v očkovací látce z jedinců, očkovaných očkovací látkou s virem varicelly, u nichž se nevyvinula vyrážka podobná vyrážce vyvolané virem varicelly, byl popsán rovněž. Jedná se o teoretické riziko při očkování přípravkem Zostavax. Je nutné zvážit riziko přenosu oslabeného viru obsaženého v očkovací látce z očkované osoby na vnímavého jedince proti riziku vzniku přirozeného pásového oparu a potenciálního přenosu VZV divokého typu na vnímavého jedince.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přípravek Zostavax může být podán současně s inaktivovanou očkovací látkou proti chřipce jinou injekcí a do jiné části těla (viz bod 5.1).

Přípravek Zostavax a 23valentní pneumokoková polysacharidová očkovací látka nesmí být podávány současně, protože jejich současné podávání v klinických studiích vedlo ke snížené imunogenitě přípravku Zostavax (viz bod 5.1).

V současné době nejsou dostupné žádné údaje ohledně současného použití s jinými očkovacími látkami.

Současné podávání přípravku Zostavax a antivirových přípravků se známým účinkem proti VZV nebylo hodnoceno.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zostavax těhotným ženám nejsou k dispozici. Tradiční neklinické studie reprodukční toxicity jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Je však známo, že infekce přirozeně se vyskytujícími virem varicella-zoster někdy způsobuje postižení plodu. Přípravek Zostavax se nedoporučuje k podání těhotným ženám. V každém případě je nutno zabránit otěhotnění po dobu jednoho měsíce po očkování (viz bod 4.3).

### Kojení

Není známo, zda se VZV vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti očkování pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo nepodat přípravek Zostavax.

### Fertilita

Přípravek Zostavax nebyl ve studiích fertility hodnocen.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Nicméně se předpokládá, že přípravek Zostavax nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v pivotních klinických studiích byly reakce v místě aplikace injekce. Nejčastějšími systémovými nežádoucími účinky byly bolest hlavy a bolest končetin. Většina z těchto lokálních a systémových nežádoucích účinků měla podle hlášení mírnou intenzitu.

Závažné nežádoucí účinky související s očkovací látkou byly hlášeny u 0,01 % subjektů očkovaných přípravkem Zostavax a u subjektů, jimž bylo podáno placebo.

Data z klinické studie (N = 368) prokázala, že současná chlazená forma má srovnatelný bezpečnostní profil se zmrazenou formou.

#### b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V klinických studiích byla hodnocena celková bezpečnost u více než 57 000 dospělých osob očkovaných přípravkem Zostavax.

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky v místě aplikace injekce a systémové nežádoucí účinky související s očkovací látkou hlášené s významně vyšší incidencí ve skupině, které byla podána očkovací látka, v porovnání se skupinou, které bylo podáno placebo, a to do 42 dnů po očkování ve studii Zostavax Efficacy and Safety trial (ZEST) a v podstudii studie Shingles Prevention Study (SPS) sledující výskyt nežádoucích účinků (Adverse Event Monitoring Substudy).

V tabulce 1 jsou také uvedeny další nežádoucí účinky, které byly hlášeny spontánně během sledování po uvedení na trh. Jelikož jsou tyto nežádoucí účinky hlášeny dobrovolně u populace neznámé velikosti, není možné spolehlivě určit jejich četnost nebo příčinnou souvislost s podáním očkovací látky. V důsledku toho byly četnosti výskytu těchto nežádoucích účinků odhadnuty podle nežádoucích účinků hlášených ve studiích SPS a ZEST (bez ohledu na souvislost s očkovací látkou uvedenou zkoušejícím lékařem).

Nežádoucím účinkům jsou připsány četnosti podle následující zvyklosti:

velmi časté ( $\geq 1/10$ );

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ );

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ );

velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené během klinických studií a po uvedení přípravku na trh**

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost
Infekce a infestace	Varicella, Herpes zoster (kmen obsažený v očkovací látce)	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfadenopatie (krk, podpaží)	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy <sup>1</sup>	Časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie, myalgie, bolest končetin <sup>1</sup>	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Místo aplikace injekce: Erytém <sup>1,2</sup> , bolest/citlivost <sup>1,2</sup> , pruritus <sup>1,2</sup> , otok <sup>1,2</sup> ,	Velmi časté
	Místo aplikace injekce: indurace <sup>1</sup> , hematom <sup>1</sup> , teplo <sup>1</sup> , vyrážka, pyrexie	Časté
	Kopřivka v místě podání	Vzácné

<sup>1</sup> Nežádoucí účinky z klinických studií

<sup>2</sup> Vyžádané nežádoucí účinky do 5 dnů po očkování

### c. Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Reakce v místě aplikace injekce*

Nežádoucí účinky v místě aplikace injekce související s očkovací látkou byly významně větší u subjektů očkovanych přípravkem Zostavax než u těch, jimž bylo podáno placebo. Ve studii SPS byla celková incidence nežádoucích účinků v místě aplikace injekce souvisejících s očkovací látkou 48 % u přípravku Zostavax a 17 % u placeba u subjektů ve věku 60 let a starších.

Ve studii ZEST byla celková incidence nežádoucích účinků v místě aplikace injekce souvisejících s očkovací látkou 63,9 % u přípravku Zostavax a 14,4 % u placeba u subjektů ve věku od 50 do 59 let. Většina těchto nežádoucích účinků měla podle hlášení mírnou intenzitu.

V dalších klinických studiích hodnotících přípravek Zostavax u subjektů ve věku 50 let a starších, včetně studie současného podání s inaktivovanou očkovací látkou proti chřipce, byl u subjektů ve věku od 50 do 59 let hlášen vyšší počet nežádoucích účinků mírné až střední intenzity v místě aplikace injekce ve srovnání se subjekty ve věku 60 let a staršími (viz bod 5.1).

Přípravek Zostavax byl subjektům ve věku 50 let a starším podáván buď subkutánně (s.c.), nebo intramuskulárně (i.m.) (viz bod 5.1). Celkové bezpečnostní profily pro s.c. a i.m. cestu podání byly sice srovnatelné, ale nežádoucí účinky v místě aplikace injekce byly významně méně časté při i.m. podání (34 %) ve srovnání s s.c. podáním (64 %).

#### *Herpes zoster/vyrážka charakteru herpes zoster a varicella/vyrážka podobná postižení varicellou v klinických studiích*

V klinických studiích byl výskyt herpes zoster/vyrážky charakteru herpes zoster do 42 dnů po očkování nízký jak ve skupině, již byl podán přípravek Zostavax, tak ve skupině s placebem. Ve většině případů byla vyrážka označena jako mírná nebo středně závažná, v klinickém uspořádání nebyly pozorovány žádné komplikace spojené s vyrážkou. Většina nahlášených případů vyrážky, které byly podle analýzy PCR pozitivní na výskyt VZV, byly spojeny s divokým typem VZV.

Ve studiích SPS a ZEST nahlásilo herpes zoster/vyrážku charakteru herpes zoster méně než 0,2 % subjektů ze skupiny s přípravkem Zostavax a ze skupiny s placebem, přičemž mezi těmito skupinami nebyl pozorován žádný významný rozdíl. Varicellu/vyrážku podobnou postižení varicellou nahlásilo méně než 0,7 % subjektů, kterým byl podán přípravek Zostavax nebo placebo.

V žádném ze vzorků ze studií SPS a ZEST nebyl detekován kmen VZV Oka/Merck. VZV byl detekován v jednom vzorku (0,01 %) subjektu, jemuž byl podán přípravek Zostavax a který hlásil varicellu/vyrážku podobnou postižení varicellou, nicméně kmen viru (divoký typ nebo Oka/Merck) nemohl být určen. V dalších klinických studiích byl kmen Oka/Merck identifikován PCR analýzou vzorků lézí pouze u dvou subjektů, které nahlásily vyrážku podobnou postižení varicellou (nástup vyrážky 8. a 17. den).

### d. Zvláštní populace

#### *Dospělí s herpes zoster v anamnéze před očkováním*

Přípravek Zostavax byl podán subjektům ve věku 50 let a starším s herpes zoster (HZ) v anamnéze před očkováním (viz bod 5.1). Bezpečnostní profil byl obecně srovnatelný s bezpečnostním profilem z podstudie studie SPS „Adverse Event Monitoring Substudy“ (viz body 4.3 a 5.1).

#### *Dospělí s chronickou/udržovací systémovou léčbou kortikosteroidy*

U subjektů ve věku 60 let a starších, jimž byla podávána chronická/udržovací systémová léčba kortikosteroidy v denní dávce odpovídající 5 až 20 mg prednisonu po dobu nejméně 2 týdnů před zařazením a 6 týdnů nebo více po očkování, byl bezpečnostní profil přípravku obecně podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v podstudii SPS „Adverse Event Monitoring Substudy“ (viz body 4.3 a 5.1).

### *Dospělí s infekcí HIV se zachovanou funkcí imunitního systému*

V klinické studii byl přípravek Zostavax podán dospělým s infekcí HIV (ve věku 18 let nebo starším, počet CD4+ T buněk  $\geq 200$  buněk/ $\mu$ l) (viz bod 5.1). Bezpečnostní profil byl obecně srovnatelný s bezpečnostním profilem z podstudie SPS „Adverse Event Monitoring Substudy“. Nežádoucí účinky byly sledovány do 42. dne po očkování a závažné nežádoucí účinky byly sledovány po celou dobu studie (tj. do 180. dne). Z 295 příjemců přípravku Zostavax byla v jednom případě hlášena závažná makulopapulární vyrážka související s očkovací látkou 4. den po první dávce (viz bod 4.3).

### *VZV-séronegativní dospělí*

Podle omezených dat ze 2 klinických studií, které zahrnovaly VZV-séronegativní nebo nízcce séropozitivní subjekty (ve věku 30 let nebo starší), které dostaly živou atenuovanou očkovací látku proti herpes zoster, byly nežádoucí účinky v místě aplikace injekce a systémové nežádoucí účinky obecně podobné nežádoucím účinkům hlášeným ostatními subjekty, které dostaly přípravek Zostavax v klinických studiích, 2 z 27 subjektů hlásily horečku. Žádný ze subjektů nehlásil vyrážku podobnou postižení varicellou nebo herpes zoster. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky související s očkovací látkou.

### e. Další studie

#### *Dospělí, jimž byla podána další dávka/revakcinace*

V klinické studii byla dospělým ve věku 60 let a starším podána druhá dávka přípravku Zostavax 42 dní po podání první dávky (viz bod 5.1). Četnost nežádoucích účinků souvisejících s očkovací látkou byla po podání druhé dávky přípravku Zostavax obecně podobná četnosti pozorované po první dávce.

V další studii byl přípravek Zostavax podán jako posilovací dávka subjektům ve věku 70 let a starším bez herpes zoster v anamnéze, kterým byla podána první dávka přibližně o 10 let dříve, a jako první dávka subjektům ve věku 70 let a starším bez herpes zoster v anamnéze (viz bod 5.1). Četnost nežádoucích účinků souvisejících s očkovací látkou byla po podání posilovací dávky přípravku Zostavax obecně podobná četnosti pozorované po první dávce.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Podání vyšších než doporučených dávek přípravku Zostavax bylo hlášeno vzácně a profil nežádoucích účinků byl srovnatelný s profilem pozorovaným při doporučených dávkách přípravku Zostavax.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, virová vakcína; kód ATC: J07BK02

#### Mechanismus účinku

U všech jedinců infikovaných VZV, a to včetně osob bez klinické anamnézy varicelly, existuje riziko rozvoje herpes zoster. Zdá se, že toto riziko příčinně souvisí s poklesem VZV-specifické imunity. Prokázalo se, že přípravek Zostavax posiluje VZV-specifickou imunitu, a předpokládá se, že toto je mechanismus, kterým chrání před zoster a jeho komplikacemi (Viz Imunogenita).

### Klinická účinnost

Ochranná klinická účinnost přípravku Zostavax byla prokázána ve dvou velkých randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž byl přípravek Zostavax subjektům podáván subkutánně (viz tabulky 2 a 3).

#### *Zostavax Efficacy and Safety Trial (ZEST) u subjektů ve věku od 50 do 59 let:*

Studie ZEST byla placebem kontrolovaná dvojitě zaslepená klinická studie, v níž bylo 22 439 subjektů randomizováno do skupin, které dostaly jednu dávku přípravku Zostavax nebo placebo. Medián doby sledování těchto subjektů pro vývoj zosteru byl 1,3 roku (rozmezí 0 – 2 roky). Ke konečnému zhodnocení případů zosteru byla využita polymerázová řetězová reakce (PCR) (86 %), nebo klinická posudková komise (14 %) v případech, kdy virus nebyl detekován. Přípravek Zostavax ve srovnání s placebem významně snížil incidenci zosteru (viz tabulka 2).

**Tabulka 2: Účinnost přípravku Zostavax na incidenci zosteru ve srovnání s placebem ve studii ZEST u subjektů ve věku od 50 do 59 let\***

Zostavax			Placebo			Účinnost očkovací látky (95% interval spolehlivosti)
Počet subjektů	Počet případů zosteru	Incidence zosteru na 1 000 osobo-roků	Počet subjektů	Počet případů zosteru	Incidence zosteru na 1 000 osobo-roků	
11 211	30	2,0	11 228	99	6,6	70 % (54 %; 81 %)

\*Analýza byla provedena z údajů o všech subjektech randomizovaných ve studii ZEST (Intent-To-Treat, ITT populace).

#### *Shingles Prevention Study (SPS) u subjektů ve věku 60 let a starších:*

Studie SPS byla placebem kontrolovaná dvojitě zaslepená klinická studie, v níž bylo 38 546 subjektů randomizováno do skupin, které dostaly jednu dávku přípravku Zostavax nebo placebo. Medián doby sledování těchto subjektů pro vývoj zosteru byl 3,1 roku (rozmezí 31 dnů – 4,9 roku).

Ve srovnání s placebem přípravek Zostavax významně snížil incidenci zosteru (viz tabulka 3).

**Tabulka 3: Účinnost přípravku Zostavax na incidenci zosteru ve srovnání s placebem ve studii SPS u subjektů ve věku 60 let a starších\***

Věková skupina <sup>†</sup>	Zostavax			Placebo			Účinnost očkovací látky (95% interval spolehlivosti)
	Počet subjektů	Počet případů zosteru	Incidence zosteru na 1 000 osobo-roků	Počet subjektů	Počet případů zosteru	Incidence zosteru na 1 000 osobo-roků	
≥ 60	19 254	315	5,4	19 247	642	11,1	51 % (44 %; 58 %)
60 – 69	10 370	122	3,9	10 356	334	10,8	64 % (56 %; 71 %)
≥ 70	8 884	193	7,2	8 891	308	11,5	38 % (25 %; 48 %)
70 - 79	7 621	156	6,7	7 559	261	11,4	41 % (28 %; 52 %)

\* Analýza byla provedena z údajů o všech subjektech randomizovaných ve studii, které byly sledovány nejméně 30 dní po očkování a u kterých se během těchto prvních 30 dnů nevyvinul zhodnotitelný zoster (Modified Intent-To-Treat, MITT populace).

<sup>†</sup> Věkové vrstvy při randomizaci byly 60 – 69 let a ≥ 70 let.

Ve studii SPS bylo snížení rozvoje zosteru pozorováno téměř u všech dermatomů. Herpes ophtalmicus se vyskytl u 35 jedinců očkováných přípravkem Zostavax oproti 69 jedincům, kteří dostali placebo.

K poškození zraku došlo u 2 jedinců očkovanych přípravkem Zostavax oproti 9 jedincům po aplikaci placeba.

Přípravek Zostavax ve srovnání s placebem významně snížil výskyt postherpetické neuralgie (PHN) (viz tabulka 4). U subjektů, u kterých se rozvinul zoster, přípravek Zostavax snížil riziko následného rozvinutí PHN. V očkované skupině riziko rozvoje PHN po zoster bylo 9 % (27/315), zatímco u placebové skupiny bylo 13 % (80/642). Tento účinek byl významnější ve skupině starších osob (ve věku  $\geq 70$  let), kde bylo riziko rozvoje PHN po zoster sníženo na 10 % u očkované skupiny oproti 19 % u placebové skupiny.

**Tabulka 4: Účinnost přípravku Zostavax na incidenci PHN<sup>†</sup> ve srovnání s placebem ve studii SPS u subjektů ve věku 60 let a starších\***

Věková skupina <sup>‡</sup>	Zostavax			Placebo			Účinnost očkovací látky (95% interval spolehlivosti)
	Počet subjektů	Počet případů PHN	Incidence PHN na 1 000 osob- roků	Počet subjektů	Počet případů PHN	Incidence PHN na 1 000 osob- roků	
$\geq 60$	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 %)
$\geq 70$	8 884	19	0,7	8 891	57	2,1	67 % (43 %; 81 %)
70 - 79	7 621	12	0,5	7 559	45	2,0	74 % (49 %; 87 %)

<sup>†</sup> PHN byla definována jako bolest spojená se zoster hodnocená jako  $\geq 3$  (na škále 0 – 10) podle Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI), která přetrvává nebo se objevuje více než 90 dní po nástupu zosteru.

\* Tabulka je založena na údajích o všech subjektech randomizovaných ve studii, které byly sledovány nejméně 30 dnů po očkování a u kterých se během těchto prvních 30 dnů nevyvinul zhodnotitelný zoster (Modified Intent-To-Treat, MITT populace).

<sup>‡</sup> Věkové vrstvy při randomizaci byly 60 – 69 let a  $\geq 70$  let.

<sup>§</sup> Pro daný věk upravený odhad založený na věkových vrstvách při randomizaci (60 – 69 let a  $\geq 70$  let).

Přípravek Zostavax významně snížil skóre bolesti spojené s herpes zoster Burden of Illness (BOI) (viz tabulka 5).

**Tabulka 5: Snížení bolesti spojené se zoster uváděné jako skóre BOI<sup>†</sup> ve studii SPS u subjektů ve věku 60 let a starších**

Věková skupina <sup>‡</sup>	Zostavax			Placebo			Účinnost očkovací látky (95% interval spolehlivosti)
	Počet subjektů	Počet potvrzených případů zosteru	Průměrné skóre BOI	Počet subjektů	Počet potvrzených případů zosteru	Průměrné skóre BOI	
$\geq 60$	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 %)
$\geq 70$	8 884	193	3,47	8 891	308	7,78	55 % (40 %; 67 %)
70 - 79	7 621	156	3,04	7 559	261	7,43	59 % (43 %; 71 %)

<sup>†</sup> Skóre BOI je složené hodnocení bolesti spojené se zoster, které zahrnuje incidenci, závažnost a trvání akutní a chronické bolesti spojené se zoster po dobu následného sledování 6 měsíců.

<sup>‡</sup> Věkové vrstvy při randomizaci byly 60 – 69 let a  $\geq 70$  let.



### Prevence případů HZ s intenzivní bolestí v celé hodnocené populaci studie SPS

Přípravek Zostavax snížil ve srovnání s placebem výskyt intenzivní a dlouhodobé bolesti (skóre intenzita × trvání > 600) o 73 % (95% interval spolehlivosti: [46 až 87 %]) (11 vs. 40 případů, v uvedeném pořadí).

### Tlumení herpetické bolesti hodnocené pomocí skóre intenzity × trvání u očkovanych jedinců s rozvojem zoster

Pokud se týče akutní bolesti (bolest mezi 0–30 dny) nebyl statisticky významný rozdíl mezi očkovanou skupinou a placebovou skupinou.

Nicméně u očkovanych jedinců, u nichž došlo k rozvoji PHN, omezil přípravek Zostavax ve srovnání s placebem statisticky významně (chronickou) bolest vyvolanou PHN. V období od 90 dnů od výsevu vyrážky do konce sledování došlo k 57% poklesu skóre intenzity × trvání (průměrné hodnoty skóre 347 u přípravku Zostavax a 805 u placeba;  $p = 0,016$ ).

Celkově u očkovanych jedinců s rozvojem zoster ztlumil přípravek Zostavax ve srovnání s placebem statisticky významně celkovou akutní a chronickou bolest vyvolanou zoster. Během 6měsíčního (akutního a chronického) sledovacího období došlo ke 22% snížení ( $p = 0,008$ ) skóre intenzity × trvání a k 52% (95% interval spolehlivosti: [7 až 74 %]) snížení (ze 6,2 % na 3,5 %) rizika rozvoje HZ s intenzivní a dlouhodobou bolestí (skóre intenzita × trvání > 600).

### Trvání ochrany přípravkem Zostavax

Trvání ochrany po očkování bylo hodnoceno prostřednictvím dlouhodobého následného sledování v krátkodobé podstudii trvání (Short term Persistence Substudy, STPS) a v dlouhodobé podstudii trvání (Long-term Persistence Substudy, LTPS). Výsledky podporují trvalou prospěšnost přípravku Zostavax během studovaného období následného sledování. Podstudie STPS byla zahájena za účelem získání dalších informací o trvání účinnosti očkovací látky u subjektů, kterým byl podán přípravek Zostavax ve studii SPS.

Trvání účinnosti přípravku Zostavax bylo studováno 4 – 7 let po očkování v podstudii STPS, která zahrnovala 7 320 subjektů, kterým byl během studie SPS podán přípravek Zostavax, a 6 950 subjektů, kterým bylo v SPS podáno placebo (průměrný věk při zařazení byl 73,3 roku), a 7 – 10 let po očkování v podstudii LTPS, která zahrnovala 6 867 subjektů dříve očkovanych přípravkem Zostavax (průměrný věk při zařazení do LTPS byl 74,5 roku). Medián doby následného sledování byl ~1,2 roku (rozmezí 1 den - 2,2 roku) v podstudii STPS a ~3,9 roku (rozmezí jeden týden – 4,75 roku) v podstudii LTPS. V průběhu STPS byl příjemcům placebo nabídnut přípravek Zostavax v době, kdy jejich účast v STPS byla považována za ukončenou. Podstudie LTPS nebyla kontrolována placebem, k určení účinnosti očkovací látky byla použita data dřívějších příjemců placeba.

V podstudii STPS bylo 84 hodnotitelných případů zosteru (8,4/1 000 osobo\_roků) ve skupině, jíž se podal přípravek Zostavax, a 95 hodnotitelných případů (14,0/1 000 osobo\_roků) ve skupině, jíž se podalo placebo. Odhadovaná účinnost očkovací látky v průběhu období pozorování v rámci podstudie STPS byla s ohledem na incidenci zosteru 40 % (95% interval spolehlivosti (18 až 56 %)), 60 % (95% interval spolehlivosti (-10 až 87 %)) ohledně incidence PHN a 50 % (95% interval spolehlivosti (14 až 71 %)) ohledně zoster BOI.

V podstudii LTPS bylo z 261 pacientů hlášeno 263 hodnotitelných případů zosteru (10,3/1 000 osobo\_roků). Odhadovaná účinnost očkovací látky v průběhu období pozorování v rámci podstudie LTPS byla s ohledem na incidenci zosteru 21 % (95% interval spolehlivosti (11 až 30 %)), 35 % (95% interval spolehlivosti (9 až 56 %)) ohledně incidence PHN a 37 % (95% interval spolehlivosti (27 až 46 %)) ohledně zoster BOI.

### Imunogenita přípravku Zostavax

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

V rámci SPS byla u podskupiny zařazených jedinců (N = 1 395) hodnocena imunitní odpověď na očkování. Ve srovnání s placebem vyvolal přípravek Zostavax 6 týdnů po očkování významně větší VZV-specifickou imunitní odpověď.

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

Ve studii ZEST byly hodnoceny imunitní odpovědi na očkování v náhodně vybrané 10% subkohortě (N = 1 136 u přípravku Zostavax a N = 1 133 u placeba) subjektů zařazených do studie ZEST. Přípravek Zostavax vykazoval v porovnání s placebem 6 týdnů po očkování významně vyšší imunitní odpovědi specifické vůči VZV.

Při hodnocení 4 týdny po očkování se imunogenita současné stabilní chlazené formy ukázala jako podobná imunogenitě předchozí zmrazené formy přípravku Zostavax.

#### *Subjekty, jimž byl podán přípravek Zostavax subkutánní (s.c.) nebo intramuskulární (i.m.) cestou*

V otevřené randomizované kontrolované klinické studii byl 353 subjektům ve věku 50 let a starším podán přípravek Zostavax buď s.c., nebo i.m. cestou. Subjekty se závažnou trombocytopenií nebo jinou poruchou srážlivosti krve byly vyloučeny. Imunitní odpovědi specifické vůči VZV byly 4 týdny po očkování pro s.c. a i.m. cestu podání přípravku Zostavax srovnatelné.

#### *Souběžné podání*

V dvojité zaslepené, kontrolované studii bylo randomizováno 762 dospělých ve věku 50 let a starších, kteří dostali jednu dávku přípravku Zostavax podanou buď souběžně (N = 382) nebo nesouběžně (N = 380) s inaktivovanou očkovací látkou proti chřipce. Imunitní odpověď specifická vůči VZV na obě očkovací látky 4 týdny po očkování byla podobná jak při souběžném tak nesouběžném podání.

Ve dvojité zaslepené, kontrolované klinické studii bylo randomizováno 473 dospělých ve věku 60 let a starších tak, že dostali jednu dávku přípravku Zostavax buď souběžně (N = 237) nebo nesouběžně s 23valentní pneumokokovou polysacharidovou očkovací látkou (N = 236). 4 týdny po očkování nebyly imunitní odpovědi specifické vůči VZV při souběžném podání podobné imunitním odpovědím specifickým vůči VZV po nesouběžném podání. Proto zvažte podání těchto dvou očkovacích látek s odstupem aspoň 4 týdnů.

#### *Subjekty s herpes zoster (HZ) v anamnéze před očkováním*

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované klinické studii byl přípravek Zostavax podán 100 subjektům ve věku 50 let nebo starším s herpes zoster v anamnéze před očkováním k vyhodnocení imunogenity a bezpečnosti (viz bod 4.8) přípravku Zostavax. Přípravek Zostavax navodil významně vyšší VZV-specifickou imunitní odpověď 4 týdny po očkování v porovnání s placebem. Imunitní odpovědi specifické vůči VZV byly obecně podobné u jedinců ve věku 50 až 59 let v porovnání s jedinci ve věku 60 let a staršími.

#### *Dospělí, kteří dostali posilovací dávku/revakcinace*

Nutnost a načasování posilovací dávky přípravku Zostavax nebyla dosud stanovena. V otevřené studii byl přípravek Zostavax podán jako: (1) posilovací dávka 201 subjektům bez herpes zoster v anamnéze ve věku 70 let nebo starším, kteří dostali první dávku přibližně o deset let dříve jako účastníci studie SPS, a (2) první dávka 199 subjektům bez zosteru v anamnéze ve věku 70 let nebo starším. Imunitní odpovědi specifické vůči VZV na očkovací látku 6 týdnů po očkování byly srovnatelné ve skupině s posilovací dávkou a ve skupině s první dávkou.

#### *Subjekty s chronickou/udržovací systémovou léčbou kortikosteroidy*

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované klinické studii se přípravek Zostavax podával 206 subjektům ve věku 60 let a starším, jimž byla podávána chronická/udržovací systémová léčba kortikosteroidy v denní dávce odpovídající 5 až 20 mg prednisonu po dobu nejméně 2 týdnů před zařazením a 6 týdnů nebo více po očkování s cílem vyhodnotit imunogenitu a bezpečnostní profil přípravku Zostavax. V porovnání s placebem přípravek Zostavax indukoval 6 týdnů po očkování vyšší imunitní odpověď specifickou vůči VZV.

### *Dospělí s infekcí HIV se zachovanou funkcí imunitního systému*

V dvojité zasklepené, placebem kontrolované, randomizované klinické studii byl přípravek Zostavax podán dospělým s infekcí HIV (ve věku 18 let nebo starším; medián 49 let) s adekvátní antiretrovirovou léčbou a se zachovanou funkcí imunitního systému (počet CD4+ T-lymfocytů  $\geq 200$  buněk/ $\mu$ l). Ačkoliv je přípravek Zostavax indikován v jednodávkovém režimu (viz bod 4.2), byl použit režim dvoudávkový. 286 subjektů dostalo dvě dávky a 9 subjektů dostalo pouze jednu dávku. Imunitní odpovědi specifické vůči VZV po 1. a 2. dávce byly podobné (viz bod 4.3).

### Subjekty se sníženou imunitou

Očkovací látka nebyla studována u jedinců se sníženou imunitou.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zostavax u všech podskupin pediatrické populace (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Tradiční neklinické studie se neprováděly, ale neexistují žádné neklinické důvody k obavám z hlediska klinické bezpečnosti mimo údajů uvedených v ostatních bodech Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

### Prášek:

Sacharóza  
Hydrolyzovaná želatina  
Chlorid sodný  
Dihydrogenfosforečnan draselný  
Chlorid draselný  
Monohydrát natrium-hydrogen-glutamátu  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Močovina

### Rozpouštědlo:

Voda na injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců

Po rekonstituci je nutno očkovací látku aplikovat okamžitě. Při uchování při teplotách 20 °C – 25 °C však byla prokázána stabilita pro použití očkovací látky po dobu 30 minut.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Zostavax s rozpouštědlem pro rekonstituci dodávaným v injekční lahvičce:

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a s odtrhovacím víčkem (hliník) a rozpouštědlo v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (chlorbutylová pryž) a s odtrhovacím víčkem (hliník) v balení po 1 nebo 10 kusech.

Přípravek Zostavax s rozpouštědlem pro rekonstituci dodávaným v předplněné injekční stříkačce:

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a s odtrhovacím víčkem (hliník) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístem se zarážkou (chlorbutylová pryž) a s krytem hrdla stříkačky (styren–butadienová pryž) s jednou nebo dvěma samostatnými jehlami v balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a s odtrhovacím víčkem (hliník) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístem se zarážkou (chlorbutylová pryž) a s krytem hrdla stříkačky (styren–butadienová pryž) bez jehly v balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a s odtrhovacím víčkem (hliník) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístem se zarážkou (chlorbutylová pryž) a s krytem na jehlu (přírodní pryž) v balení po 1 nebo 10 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Je nutno zabránit kontaktu s dezinfekčními přípravky, protože mohou inaktivovat virus v očkovací látce.

K rekonstituci očkovací látky je nutno použít dodávané rozpouštědlo. Po rekonstituci je přípravek Zostavax poloprůhledná až průhledná, bělavá až světle žlutá tekutina.

Je důležité, aby byla pro každého pacienta použita nová sterilní injekční stříkačka a jehla, aby se zamezilo přenosu infekčních agens z jedné osoby na druhou.

##### Pokyny k rekonstituci

Přípravek Zostavax s rozpouštědlem pro rekonstituci dodávaným v injekční lahvičce:

Natáhněte veškerý obsah injekční lahvičky s rozpouštědlem do injekční stříkačky.

Vstříkněte všechno rozpouštědlo do injekční lahvičky s lyofilizovanou očkovací látkou.

Jemně protřepejte, aby došlo k úplnému rozpuštění.

Pomocí stejné injekční stříkačky natáhněte celý objem rekonstituované očkovací látky. Aplikujte očkovací látku.

Rekonstituovaná očkovací látka se má před podáním vizuálně zkontrolovat, aby neobsahovala cizí pevné částice a/nebo se její vzhled nelišil od uváděného popisu. Pokud v očkovací látce zaznamenáte cizí částice nebo má jiný vzhled, zlikvidujte ji.

Přípravek Zostavax s rozpouštědlem pro rekonstituci dodávaným v předplněné injekční stříkačce:

Pokud jsou k dispozici dvě jehly, je nutno k rekonstituci a aplikaci očkovací látky použít odlišné jehly.

K rekonstituci očkovací látky vstříkněte veškeré rozpouštědlo z předplněné injekční stříkačky do injekční lahvičky s lyofilizovanou očkovací látkou a mírně protřepejte, aby došlo k důkladnému promíchání.

Pomocí stejné injekční stříkačky natáhněte celý objem rekonstituované očkovací látky. Aplikujte očkovací látku.

V balení obsahujícím předplněnou injekční stříkačku bez připojené jehly mohou být k dispozici v sekundárním obalu jedna nebo dvě injekční jehly.

Jehla se nasadí na konec stříkačky a otočí se o čtvrt otáčky (90 °), aby se zajistilo spojení.

**Aby se omezila ztráta účinnosti na minimum, doporučuje se podat očkovací látku okamžitě po rekonstituci. Rekonstituovanou očkovací látku, která nebyla použita do 30 minut, zlikvidujte.**

Rekonstituovaná očkovací látka se má před podáním vizuálně zkontrolovat, aby neobsahovala cizí pevné částice a/nebo se její vzhled nelišil od uváděného popisu. Pokud v očkovací látce zaznamenáte cizí částice nebo má jiný vzhled, zlikvidujte ji.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SANOFI PASTEUR MSD, SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. května 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 23. května 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18/12/2015

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.