

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOSTAVAX polvere e solvente per sospensione iniettabile
ZOSTAVAX polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino (vivo) dell'herpes zoster

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,65 mL) contiene:

Virus della Varicella-zoster¹, ceppo Oka/Merck, (vivo, attenuato) non meno di 19.400 PFU²

¹ prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5)

² PFU = Unità formanti placca

Questo vaccino può contenere tracce di neomicina. Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.

La polvere è una massa cristallina compatta di colore variabile da bianco a bianco-sporco.
Il solvente è un liquido limpido ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZOSTAVAX è indicato per la prevenzione dell'herpes zoster ("zoster" o fuoco di S. Antonio) e della nevralgia post-erpetica (PHN, *post-herpes neuralgia*) associata all'herpes zoster.

ZOSTAVAX è indicato per l'immunizzazione di soggetti di età pari o superiore a 50 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Somministrare una singola dose (0,65 mL).

La necessità di una dose di richiamo non è nota. Vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ZOSTAVAX in bambini e adolescenti non è stata stabilita. Non sono disponibili dati a supporto.

Non c'è esperienza nell'uso di ZOSTAVAX nella prevenzione dell'infezione primaria da varicella (*chickenpox*) in bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea (s.c.) o intramuscolare (i.m.), preferibilmente nell'area deltoidea (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia severa o da qualsiasi altro disturbo della coagulazione (vedere paragrafo 4.4).

Il vaccino non deve essere MAI somministrato per via intravascolare.

Per le precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Anamnesi di ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti oppure a tracce di residui (ad es. neomicina) (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).
- Stati di immunodeficienza primaria ed acquisita dovuti a condizioni quali: leucemia acuta e cronica; linfoma; altre condizioni che coinvolgono il midollo osseo o il sistema linfatico; immunosoppressione dovuta a infezione da HIV/AIDS (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1); immunodeficienza cellulare.
- Terapia immunosoppressiva (inclusi corticosteroidi ad alto dosaggio) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8); tuttavia, l'uso di ZOSTAVAX non è controindicato negli individui che sono in trattamento con corticosteroidi per uso topico/inalatorio o corticosteroidi sistemici a basso dosaggio o in pazienti che stiano ricevendo corticosteroidi come terapia sostitutiva, ad es. per insufficienza surrenale (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).
- Tubercolosi attiva non trattata.
- Gravidanza. Inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Un trattamento medico e una supervisione adeguati devono essere sempre prontamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica/anafilattoide successiva alla somministrazione del vaccino, poiché vi è la possibilità di reazioni di ipersensibilità, non solo ai principi attivi, ma anche agli eccipienti ed alle tracce di residui (ad es. neomicina) presenti nel vaccino (vedere paragrafi 4.3, 4.8 e 6.1).

L'allergia alla neomicina generalmente si manifesta come dermatite da contatto. Tuttavia, un'anamnesi di dermatite da contatto dovuta alla neomicina non è una controindicazione alla vaccinazione con vaccini a virus vivo.

ZOSTAVAX è un vaccino vivo attenuato dell'herpes zoster e la sua somministrazione ad individui che sono immunodepressi o con immunodeficienza può determinare una malattia disseminata da virus della varicella-zoster, che può avere esiti fatali. I pazienti che hanno precedentemente ricevuto una terapia immunosoppressiva devono essere attentamente valutati circa la ricostituzione del loro sistema immunitario prima di ricevere Zostavax (vedere paragrafo 4.3).

La sicurezza e l'efficacia di ZOSTAVAX non sono state stabilite negli adulti affetti da HIV con o senza evidenza di immunosoppressione (vedere paragrafo 4.3), tuttavia, è stato completato uno studio di fase II di sicurezza e immunogenicità in adulti affetti da HIV con funzione immunitaria conservata (conta delle cellule T CD 4 + \geq 200 cellule/ μ L) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia severa o da qualsiasi altro disturbo della coagulazione, perché questi individui potrebbero sanguinare dopo iniezioni intramuscolari.

ZOSTAVAX non è indicato per il trattamento dello zoster o della nevralgia post-erpetica (PHN).

L'immunizzazione deve essere posticipata in soggetti affetti da malattia febbrile da moderata a severa o da un'infezione.

Come per qualsiasi vaccino, la vaccinazione con ZOSTAVAX potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che ricevono il vaccino. Vedere paragrafo 5.1.

Trasmissione

Negli studi clinici con ZOSTAVAX, non è stata riportata trasmissione del virus vaccinico. Tuttavia, l'esperienza post-marketing con i vaccini della varicella suggerisce che la trasmissione del virus vaccinico può avvenire raramente tra soggetti vaccinati che sviluppano un'eruzione simil-varicellosa ed i soggetti suscettibili [per esempio, al nipote lattante suscettibile all'infezione da virus della Varicella Zoster (VZV)]. È stata inoltre riportata la trasmissione del virus vaccinico da parte di coloro che hanno ricevuto il vaccino della varicella senza aver sviluppato un'eruzione simil-varicellosa. Ciò costituisce un rischio teorico nella vaccinazione con ZOSTAVAX. Il rischio di trasmettere il virus vaccinico attenuato da un soggetto vaccinato ad un individuo suscettibile deve essere valutato rispetto al rischio di sviluppare l'herpes zoster naturale e di trasmettere potenzialmente il ceppo selvaggio del virus della Varicella Zoster ad un individuo suscettibile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

ZOSTAVAX può essere somministrato in concomitanza con il vaccino influenzale inattivato, con iniezioni separate ed in siti diversi di iniezione (vedere paragrafo 5.1).

ZOSTAVAX non deve essere co-somministrato con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente in quanto uno studio clinico sull'uso concomitante ha mostrato la riduzione dell'immunogenicità di ZOSTAVAX (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, la somministrazione dei due vaccini deve essere considerata con un intervallo di almeno 4 settimane l'uno dall'altro.

Non sono attualmente disponibili dati relativi alla co-somministrazione con altri vaccini.

La co-somministrazione di ZOSTAVAX e di trattamenti anti-virali di nota efficacia nei confronti di VZV, non è stata valutata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati in merito all'impiego di ZOSTAVAX in donne in gravidanza. Studi non-clinici tradizionali sono insufficienti a dimostrare la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia è noto che l'infezione naturale da virus della Varicella Zoster può causare talvolta danno fetale. ZOSTAVAX non è raccomandato per la somministrazione in donne in gravidanza. In ogni caso, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se il virus Varicella Zoster venga secreto nel latte umano. Non può essere escluso un rischio per neonati/lattanti. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o non somministrare ZOSTAVAX tenendo presente il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della vaccinazione per la donna.

Fertilità

ZOSTAVAX non è stato valutato in studi di fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sull'effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia, è atteso che ZOSTAVAX non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici di registrazione sono state reazioni al sito di iniezione. Cefalea e dolore alle estremità sono state le reazioni avverse sistemiche più comuni. La maggior parte di queste reazioni avverse locali e sistemiche sono state riportate come di lieve intensità. Sono state riportate gravi reazioni avverse correlate al vaccino per lo 0,01% dei soggetti vaccinati con ZOSTAVAX e dei soggetti che avevano ricevuto il placebo.

I risultati di uno studio clinico (n = 368) hanno dimostrato che l'attuale formulazione refrigerata ha un profilo di sicurezza comparabile a quello della formulazione congelata.

b. Tabella degli eventi avversi

Negli studi clinici, la sicurezza generale è stata valutata in più di 57.000 adulti vaccinati con ZOSTAVAX.

La Tabella 1 presenta le reazioni avverse sistemiche e al sito di iniezione riportate con un'incidenza significativamente maggiore nel gruppo di soggetti che hanno ricevuto il vaccino rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo entro 42 giorni dopo la vaccinazione nello studio ZOSTAVAX Efficacy and Safety trial (ZEST) e nel Substudio di Monitoraggio degli Eventi Avversi dello Shingles Prevention Study (SPS).

Nella Tabella 1 sono incluse anche ulteriori reazioni avverse, segnalate spontaneamente durante la sorveglianza post-marketing. Poiché questi eventi sono riportati volontariamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile calcolare in modo affidabile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con la somministrazione del vaccino. Di conseguenza, le frequenze di queste reazioni avverse sono state stimate sulla base degli eventi avversi riportati nel SPS e nello ZEST (indipendentemente dalla relazione con il vaccino assegnata da parte dello sperimentatore).

Le reazioni avverse sono state suddivise sulla base della frequenza impiegando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$);

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

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$)

Tabella 1: Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Varicella Herpes zoster (ceppo vaccinico)	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia (cervicale, ascellare)	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ¹	Comune
Patologie dell'occhio	Retinite necrotizzante (pazienti in terapia immunosoppressiva)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Comune
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, Mialgia, Dolore alle estremità ¹	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sito di iniezione: Eritema ^{1,2} , Dolore/dolorabilità ^{1,2} , Prurito ^{1,2} , Gonfiore	Molto comune
	Sito di iniezione: Indurimento ¹ , Ecchimosi ¹ , Calore ¹ , Rash Piressia	Comune
	Orticaria al sito di iniezione	Raro

¹ Esperienza da studi clinici

² Reazioni avverse riportate entro 5 giorni dopo la vaccinazione

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni al sito di iniezione

Le reazioni avverse al sito di iniezione vaccino-correlate sono state significativamente superiori nei soggetti vaccinati con ZOSTAVAX rispetto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo. Nello studio SPS, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse al sito di iniezione vaccino-correlate nei soggetti di età pari o superiore a 60 anni sono state del 48% nei soggetti che hanno ricevuto ZOSTAVAX e del 17% in quelli che hanno ricevuto placebo.

Nello studio ZEST, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse al sito di iniezione vaccino-correlate in soggetti da 50 a 59 anni di età sono state del 63,9% nei soggetti che hanno ricevuto ZOSTAVAX e del 14,4% in quelli che hanno ricevuto placebo. La maggior parte di queste reazioni avverse sono state riportate come di lieve intensità.

Negli altri studi clinici in cui è stato valutato l'impiego di ZOSTAVAX in soggetti di età pari o superiore a 50 anni, incluso uno studio relativo alla somministrazione concomitante con il vaccino influenzale inattivato, è stato segnalato un tasso più alto di reazioni avverse al sito di iniezione di intensità lieve-moderata in soggetti tra i 50-59 anni di età rispetto a soggetti di età ≥ 60 anni (vedere paragrafo 5.1).

ZOSTAVAX è stato somministrato per via sottocutanea (s.c.) o per via intramuscolare (i.m.) in soggetti di età pari o superiore a 50 anni (vedere paragrafo 5.1). I profili di sicurezza generali delle vie di somministrazione s.c. e i.m. erano comparabili, ma le reazioni avverse al sito di iniezione erano significativamente meno frequenti nel gruppo i.m. (34%) rispetto al gruppo s.c. (64%).

Herpes zoster/rash herpes zoster-simile e Varicella/eruzione simil-varicellosa in studi clinici

Negli studi clinici il numero di herpes zoster/rash herpes zoster-simile entro i 42 giorni dopo la vaccinazione era bassa sia nel gruppo di soggetti che aveva ricevuto ZOSTAVAX che in quello che aveva ricevuto placebo. La maggior parte dei rash sono stati riportati con un tasso da lieve a moderato; in ambito clinico non state osservate complicanze da rash. La maggior parte delle segnalazioni di rash, che erano positivi al virus della Varicella Zoster mediante analisi PCR (Polymerase Chain Reaction), sono state associate al ceppo selvaggio del virus della Varicella Zoster.

Negli studi ZEST e SPS, il numero di soggetti che hanno segnalato herpes zoster/rash herpes zoster-simile era inferiore allo 0,2% sia nel gruppo di soggetti che aveva ricevuto ZOSTAVAX che in quello che aveva ricevuto placebo, senza differenze significative osservate tra i due gruppi. Il numero di soggetti che hanno riportato Varicella/eruzione simil-varicellosa era inferiore allo 0,7% sia nel gruppo di soggetti che aveva ricevuto ZOSTAVAX che in quello che aveva ricevuto placebo.

Il ceppo Oka/Merck del virus della Varicella Zoster non è stato rilevato in alcun campione negli studi SPS o ZEST. Il virus della Varicella Zoster è stato rinvenuto in un campione (0,01%) proveniente da un soggetto che aveva ricevuto ZOSTAVAX e che aveva riportato Varicella/eruzione simil-varicellosa; tuttavia, il ceppo virale (tipo selvaggio o ceppo Oka/Merck) non si è potuto determinare. In tutti gli altri studi clinici, il ceppo Oka/Merck è stato identificato attraverso l'analisi con PCR dei campioni di lesioni di due soli soggetti che hanno riportato eruzione simil-varicellosa (insorgenza al giorno 8 e 17).

d. Popolazioni speciali

Adulti con una anamnesi di herpes zoster (HZ) prima della vaccinazione

ZOSTAVAX è stato somministrato a soggetti di età pari o superiore a 50 anni con una anamnesi di herpes zoster (HZ) prima della vaccinazione (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza è stato generalmente simile a quello osservato nel Substudio di Monitoraggio Eventi Avversi del SPS.

Adulti in terapia corticosteroidica cronica/di mantenimento

In soggetti di età pari o superiore a 60 anni che stavano assumendo una terapia corticosteroidica cronica/di mantenimento per via sistemica equivalente ad una dose giornaliera di 5-20 mg di prednisone per almeno 2 settimane prima dell'arruolamento, ed a 6 settimane o più dopo la vaccinazione, il profilo di sicurezza è stato generalmente paragonabile a quello osservato nel substudio di Monitoraggio Eventi Avversi del SPS (vedere paragrafo 4.3 e 5.1).

Adulti affetti da HIV con funzione immunitaria conservata

In uno studio clinico, ZOSTAVAX è stato somministrato ad adulti affetti da HIV (di età pari o superiore a 18 anni, conta cellule T CD4+ ≥ 200 cellule/ μ L) (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza è risultato essere generalmente simile a quello osservato nel Substudio di Monitoraggio Eventi Avversi del SPS. Gli eventi avversi sono stati monitorati fino al Giorno 42 dopo la vaccinazione e gli eventi avversi gravi sono stati monitorati nel corso dell'intero periodo dello studio (ossia fino al Giorno 180). Tra i 295 soggetti che hanno ricevuto ZOSTAVAX, è stato riportato un caso grave di rash maculo-papulare correlato al vaccino al Giorno 4 successivo alla Dose 1 di ZOSTAVAX (vedere paragrafo 4.3).

Adulti -sieronegativi per il virus della Varicella Zoster

Sulla base di dati limitati derivanti da 2 studi clinici che hanno arruolato soggetti -sieronegativi per il virus della Varicella Zoster o soggetti con ridotta sieropositività (di età pari o superiore a 30 anni) che hanno ricevuto il vaccino vivo attenuato dell'herpes zoster, le reazioni avverse sistemiche e al sito di iniezione erano generalmente simili a quelle riportate da altri soggetti che hanno ricevuto ZOSTAVAX durante gli studi clinici, con 2 dei 27 soggetti che hanno riportato febbre. Nessun soggetto ha riportato rash herpes zoster-simile o eruzione simil-varicellosa. Non sono stati riportati eventi avversi gravi vaccino-correlati.

e. Altri studi

Adulti che ricevono dosi aggiuntive/rivaccinazione

In uno studio clinico, adulti di età pari o superiore a 60 anni hanno ricevuto una seconda dose di ZOSTAVAX 42 giorni dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 5.1). La frequenza di eventi avversi correlati al vaccino dopo la seconda dose di ZOSTAVAX è stata generalmente simile a quella osservata con la prima dose.

In un altro studio, ZOSTAVAX è stato somministrato come dose di richiamo in soggetti di età pari o superiore a 70 anni con una anamnesi negativa di HZ che avevano ricevuto la prima dose circa 10 anni prima, e come prima dose in soggetti di età pari o superiore a 70 anni con una anamnesi negativa di HZ (vedere paragrafo 5.1). La frequenza di eventi avversi correlati al vaccino dopo la dose di richiamo di ZOSTAVAX è stata generalmente simile a quella osservata con la prima dose.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di una dose di ZOSTAVAX maggiore di quella raccomandata è stata segnalata raramente e il profilo di reazioni avverse era comparabile a quello osservato con la dose raccomandata di ZOSTAVAX.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, Vaccino virale, codice ATC: J07BK02

Meccanismo d'azione

Coloro che sono stati infettati dal virus della Varicella Zoster, compresi quelli senza una anamnesi clinica di varicella, sono a rischio di sviluppo di zoster. Il rischio si ritiene sia causalmente correlato ad una riduzione dell'immunità specifica nei confronti del virus della Varicella Zoster. ZOSTAVAX ha dimostrato di potenziare l'immunità -specifico contro il virus della Varicella Zoster e si ritiene sia questo il meccanismo attraverso il quale il vaccino protegge nei confronti dello zoster e delle sue complicanze (vedere Immunogenicità).

Efficacia Clinica

L'efficacia clinica della protezione di ZOSTAVAX è stata dimostrata in due studi clinici ampi, randomizzati e controllati con placebo nei quali i soggetti hanno ricevuto ZOSTAVAX per via sottocutanea (vedere tabelle 2 e 3).

ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST) in soggetti da 50 a 59 anni di età:

Lo studio ZEST era uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, in cui 22.439 soggetti sono stati randomizzati a ricevere una singola dose di ZOSTAVAX o di placebo e sono stati seguiti per lo sviluppo di herpes zoster per una mediana di 1,3 anni (range da 0 a 2 anni). La determinazione finale dei casi di herpes zoster è stata effettuata mediante reazione a catena della polimerasi (Polymerase Chain Reaction, PCR) [86%], o in assenza di rilevamento di virus, come determinata da un comitato di valutazione clinica [14%]. ZOSTAVAX ha mostrato un significativo decremento dell'incidenza di herpes zoster rispetto al placebo (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Efficacia di ZOSTAVAX sull'incidenza di herpes zoster rispetto al placebo nello studio ZEST in soggetti di età compresa tra 50 e 59 anni*

ZOSTAVAX			Placebo			Efficacia del vaccino (IC 95%)
Numero di soggetti	Numero di casi di zoster	Tasso d'incidenza dell'herpes zoster per 1.000 persona-anni	Numero di soggetti	Numero di casi di zoster	Tasso d'incidenza dell'herpes zoster per 1.000 persona-anni	
11.211	30	2.0	11.228	99	6.6	70% (54%, 81%)

* Le analisi sono state condotte sulla popolazione intent-to-treat (ITT) che comprendeva tutti i soggetti randomizzati nello studio ZEST

Shingles prevention study (SPS) in soggetti di età pari o superiore a 60 anni:

Lo studio SPS era uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo nel quale 38.546 soggetti sono stati randomizzati a ricevere una singola dose di ZOSTAVAX o di placebo e sono stati seguiti per lo sviluppo di herpes zoster per una mediana di 3,1 anni (intervallo da 31 giorni a 4,9 anni).

ZOSTAVAX ha ridotto significativamente l'incidenza di herpes zoster rispetto al placebo. (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Efficacia di ZOSTAVAX sull'incidenza di herpes zoster rispetto al placebo nello studio SPS in soggetti di età pari o superiore a 60 anni*

Gruppi di età [†]	ZOSTAVAX			Placebo			Efficacia del vaccino (IC 95%)
	Numero di soggetti	Numero di casi di herpes zoster	Tasso d'incidenza dell'herpes zoster per 1.000 persona-anni	Numero di soggetti	Numero di casi di herpes zoster	Tasso d'incidenza dell'herpes zoster per 1.000 persona-anni	
≥ 60	19254	315	5.4	19247	642	11.1	51% (44%, 58%)
60-69	10370	122	3.9	10356	334	10.8	64% (56%, 71%)
≥ 70	8884	193	7.2	8.891	308	11.5	38% (25%, 48%)
70-79	7621	156	6.7	7559	261	11.4	41% (28%; 52%)

* L'analisi è stata condotta sulla popolazione intent-to-treat modificata (MITT) che includeva tutti i soggetti randomizzati nello studio che sono stati seguiti per almeno 30 giorni dopo la vaccinazione e non hanno sviluppato un caso valutabile di herpes zoster entro i primi 30 giorni dopo la vaccinazione

† Le fasce di età al momento della randomizzazione erano 60-69 e ≥ 70 anni

Nello studio SPS, la riduzione di zoster è stata evidenziata in quasi tutti i dermatomeri. Lo zoster oftalmico si è manifestato in 35 soggetti vaccinati con ZOSTAVAX vs. 69 soggetti che avevano ricevuto il placebo. Si è verificata compromissione della vista in 2 soggetti vaccinati con ZOSTAVAX rispetto a 9 soggetti che avevano ricevuto il placebo.

ZOSTAVAX ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza della Nevralgia Post-Herpetica (PHN) rispetto al placebo (vedere Tabella 4). In soggetti che avevano sviluppato zoster, ZOSTAVAX riduceva il rischio di sviluppare successivamente la PHN. Nel gruppo dei soggetti vaccinati, il rischio di sviluppare il PHN dopo lo zoster è stato del 9% (27/315), mentre nel gruppo dei soggetti che

avevano ricevuto il placebo tale rischio è stato del 13% (80/642). Tale effetto è risultato più evidente nel gruppo dei soggetti più anziani (≥ 70 anni di età), nei quali il rischio di sviluppare il PHN dopo lo zoster si è ridotto al 10% nel gruppo dei soggetti vaccinati rispetto al 19% nel gruppo dei soggetti che avevano ricevuto il placebo.

Tabella 4: Efficacia di ZOSTAVAX sull'incidenza di PHN[†] rispetto al placebo nello studio SPS in soggetti di età pari o superiore a 60 anni*

Gruppi di età [‡]	ZOSTAVAX			Placebo			Efficacia del vaccino (IC 95%)
	Numero di soggetti	Numero di casi di PHN	Tasso d'incidenza della PHN per 1.000 persona-anni	Numero di soggetti	Numero di casi di PHN	Tasso d'incidenza della PHN per 1.000 persona-anni	
≥ 60	19254	27	0.5	19247	80	1.4	67% [§] (48%, 79%)
60-69	10370	8	0.3	10356	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%)

[†] PHN è stata definita come dolore herpes zoster-associato di grado ≥ 3 (su una scala 0-10), persistente o che si manifesta più di 90 giorni dopo la comparsa del rash zoster impiegando lo Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI).

* La tabella si basa sulla popolazione Intent-To-Treat modificata (MITT) che include tutti i soggetti randomizzati nello studio che erano seguiti per almeno 30 giorni dopo la vaccinazione e non hanno sviluppato un caso valutabile di herpes zoster entro i primi 30 giorni dopo la vaccinazione

[‡] Le fasce di età al momento della randomizzazione erano 60-69 e ≥ 70 anni di età

[§] Stima aggiustata per età in base alla fasce di età (60-69 e ≥ 70 anni di età) al momento della randomizzazione.

ZOSTAVAX ha significativamente ridotto il dolore associato allo zoster così come misurato attraverso il punteggio calcolato sull'impatto della malattia (BOI) (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Riduzione del dolore associato all'herpes zoster valutato mediante il punteggio BOI[†] nello studio SPS in soggetti di età pari o superiore a 60 anni

Gruppi di età [‡]	ZOSTAVAX			Placebo			Efficacia del vaccino (IC 95%)
	Numero di soggetti	Numero di casi confermati di herpes zoster	Media del punteggio BOI	Numero di soggetti	Numero di casi confermati di herpes zoster	Media del punteggio BOI	
≥ 60	19254	315	2.21	19247	642	5.68	61% (51%, 69%)
60-69	10370	122	1.5	10356	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%)

[†] Il punteggio BOI per la valutazione del dolore associato all'herpes zoster è un punteggio composto che comprende l'incidenza, la severità e la durata del dolore acuto e cronico associato allo zoster nel corso di un periodo di follow-up di 6 mesi.

[‡] Fasce di età al momento della randomizzazione erano 60-69 e ≥ 70 anni di età.

Prevenzione dei casi di HZ con dolore severo sull'intera popolazione dello studio SPS

ZOSTAVAX ha ridotto l'incidenza di zoster con dolore severo e di lunga durata (punteggio di severità-per-durata >600) del 73% (95% IC: [da 46 a 87%]) rispetto al placebo (11 rispetto a 40 casi rispettivamente).

Riduzione della severità-per-durata del dolore zoster-associato negli individui vaccinati che hanno sviluppato lo zoster

Per quanto riguarda il dolore acuto (dolore nel periodo compreso tra 0-30 giorni), non c'è stata differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei soggetti vaccinati ed il gruppo dei soggetti che avevano ricevuto il placebo.

Tuttavia, tra gli individui vaccinati che hanno sviluppato PHN, ZOSTAVAX ha significativamente ridotto il dolore (cronico) PHN-associato rispetto al placebo. Nel periodo compreso tra i 90 giorni successivi alla comparsa del rash ed il termine del periodo di follow-up, è stata osservata una riduzione del 57% nel punteggio severità-per-durata (punteggio medio di 347 per ZOSTAVAX e 805 per il placebo; $p=0,016$).

Complessivamente, tra gli individui vaccinati che hanno sviluppato zoster, ZOSTAVAX ha significativamente ridotto complessivamente il dolore acuto e cronico zoster- associato rispetto al placebo. Durante il periodo di follow-up di 6 mesi (acuto e cronico), è stata osservata una riduzione del 22% ($p = 0,008$) nel punteggio severità-per-durata ed una riduzione del 52% (95% IC [da 7 a 74%]) (da 6,2% a 3,5%) nel rischio di contrarre zoster con dolore severo e di lunga durata (punteggio di severità-per-durata > 600).

Persistenza della protezione di ZOSTAVAX

La persistenza della protezione dopo la vaccinazione è stata valutata mediante un follow-up a lungo termine in uno Short-term Persistence Substudy (STPS) e in un Long-term Persistence Substudy (LTPS) e supporta il continuo beneficio di ZOSTAVAX nel corso dei periodi di follow-up studiati. Il substudio STPS è stato avviato per raccogliere ulteriori informazioni sulla persistenza di efficacia del vaccino in soggetti che hanno ricevuto ZOSTAVAX nello studio SPS.

La persistenza dell'efficacia di ZOSTAVAX è stata studiata in un periodo compreso tra il 4° e il 7° anno successivo alla vaccinazione nell'ambito dello studio STPS che includeva 7.320 soggetti precedentemente vaccinati con ZOSTAVAX e 6.950 soggetti che avevano precedentemente ricevuto il placebo nell'ambito dello studio SPS (l'età media all'arruolamento è stata 73.3 anni) e nel periodo compreso tra il 7° e il 10° anno successivo alla vaccinazione nell'ambito del Long-term Persistence Substudy (LTPS) che includeva 6.867 soggetti precedentemente vaccinati con ZOSTAVAX (l'età media all'arruolamento nello studio LTPS è stata 74.5 anni). Il follow-up mediano è stato di circa 1,2 anni (range da un giorno a 2,2 anni) e circa 3,9 anni (range da un giorno a 4,75 anni) rispettivamente nel STPS e nel LTPS. Nel corso del STPS, i soggetti che avevano ricevuto il placebo sono stati vaccinati con ZOSTAVAX nel momento in cui è stato considerato completato lo studio STPS. Un controllo parallelo contro placebo non è stato disponibile nel LTPS; pertanto i dati raccolti tra i soggetti che avevano precedentemente ricevuto il placebo sono stati utilizzati come riferimento per valutare l'efficacia del vaccino.

I casi di herpes zoster riportati nel substudio STPS sono stati 84 [8,4/1.000 persone-anno] nel gruppo dei soggetti vaccinati con ZOSTAVAX e 95 [14,0/1.000 persone-anno] nel gruppo dei soggetti che avevano ricevuto il placebo. Durante il periodo di follow-up del substudio STPS l'efficacia stimata del vaccino per quanto riguarda l'incidenza dell'herpes zoster è stata del 40% (95% IC: [da 18% a 56%]), del 60% (95% IC: [da -10% a 87%]) per l'incidenza di PHN e del 50% (95% IC: [da 14% a 71%]) per l'herpes zoster BOI.

Nel LTPS sono stati riportati 263 casi di herpes zoster tra i 261 pazienti [10,3/1.000 persone-anno]. L'efficacia stimata del vaccino per quanto riguarda l'incidenza dell'herpes zoster è stata del 21% (95% IC: [da 11% a 30%]), del 35% (95% IC: [da 9% a 56%]) per l'incidenza di PHN e del 37 % (95% IC: [da 27% a 46%]) per l'herpes zoster BOI.

Studio di efficacia a lungo termine in soggetti di età pari o superiore a 50 anni

In uno studio statunitense prospettico osservazionale di coorte su larga scala in corso sull'efficacia a lungo termine di ZOSTAVAX, soggetti di età pari o superiore a 50 anni al momento della vaccinazione sono stati seguiti per il verificarsi di HZ e PHN utilizzando endpoint validati.

In un'analisi *ad interim* del periodo di studio dal 2007 al 2014, di 1.355.720 soggetti dello studio, 392.677 hanno ricevuto ZOSTAVAX. Sono stati osservati complessivamente 48.889 casi confermati

di HZ e 3.316 casi confermati di PHN (>90 giorni di dolore associato allo zoster). I risultati hanno mostrato che ZOSTAVAX è efficace nel ridurre l'incidenza di HZ e PHN nei soggetti vaccinati rispetto al gruppo di riferimento non vaccinato.

L'efficacia del vaccino (VE) nei confronti di HZ è stata valutata per un massimo di otto anni dopo la vaccinazione. Le stime di VE per età al momento della vaccinazione e le stime di VE media per i primi 3 e 5 anni dopo la vaccinazione sono mostrate di seguito (vedere Tabella 6).

Tabella 6: VE[†] di ZOSTAVAX nei confronti di HZ durante il periodo dello studio e sulla media nel corso di 3 e 5 anni, per età al momento della vaccinazione. Dal 2007 al 2014

	Età al momento della vaccinazione [*]				
	50-59 anni	60-69 anni	70-79 anni	80+anni	Tra tutti i gruppi di età
	VE % (IC 95%)	VE % (IC 95%)	VE % (IC 95%)	VE % (IC 95%)	VE % (IC 95%)
VE durante il periodo dello studio[‡]					
2007-2014	60% (53, 65)	51% (48, 53)	46% (43, 49)	47% (43, 52)	49% (48, 51)
VE media[§]					
3 anni dopo la vaccinazione	60% (52, 66)	55% (52, 57)	50% (47, 53)	48% (43, 53)	¶
5 anni dopo la vaccinazione	¶	49% (47, 52)	46% (43, 48)	44% (38, 49)	¶

[†] La VE è stata stimata a seguito del primo episodio di herpes zoster durante il follow-up ed è stata calcolata come $(1 - \text{hazard ratio}) * 100$

^{*} Modelli di Cox aggiustati per periodo, età, sesso, razza/gruppo etnico, utilizzo di risorse sanitarie (vaccinazione antinfluenzale, numero di settimane con una visita ambulatoriale all'anno), condizioni di co-morbidità (punteggio DxCG, punteggio di rischio HCUP), stato di immunocompromissione durante il follow-up

[‡] La VE durante il periodo dello studio è la VE calcolata per tutta la durata dello studio (2007-2014) al momento di questa analisi *ad interim*

[§] La VE media è stata calcolata come la media ponderata delle stime di VE annuali nel corso di 3 e 5 anni, rispettivamente, dove le misure sono la proporzione del tempo complessivo coperto

¶ Dati non disponibili

Abbreviazioni: la VE indica l'efficacia del vaccino; IC intervallo di confidenza; DxCG gruppo di costo diagnostico; HCUP costo sanitario e progetto di utilizzo

La VE nei confronti di PHN è stata valutata per un massimo di otto anni dopo la vaccinazione. Le stime di VE per età al momento della vaccinazione e le stime di VE media per i primi 3 e 5 anni dopo la vaccinazione sono mostrate di seguito (vedere Tabella 7).

Tabella 7: VE[†] di ZOSTAVAX nei confronti della nevralgia post-erpetica (PHN) durante il periodo dello studio e sulla media nel corso di 3 e 5 anni, per età al momento della vaccinazione. Dal 2007 al 2014

	Età al momento della vaccinazione [*]				
	50-59 anni	60-69 anni	70-79 anni	80+anni	Tra tutti i gruppi di età
	VE % (IC 95%)	VE % (IC 95%)	VE % (IC 95%)	VE % (IC 95%)	VE % (IC 95%)

VE durante il periodo dello studio [‡]					
2007-2014	63% (11, 85)	71% (65, 76)	70% (63, 75)	62% (50, 71)	69% (65, 72)
VE media[§]					
3 anni dopo la vaccinazione	98% (-∞, 100)	74% (66, 80)	73% (65, 79)	63% (49, 73)	¶
5 anni dopo la vaccinazione	¶	72% (65, 77)	69% (62, 75)	61% (47, 71)	¶

† La VE è stata stimata a seguito del primo episodio di herpes zoster durante il follow-up ed è stata calcolata come (1-hazard ratio)*100

* Modelli di Cox aggiustati per periodo, età, sesso, razza/gruppo etnico, utilizzo di risorse sanitarie (vaccinazione antinfluenzale, numero di settimane con una visita ambulatoriale all'anno), condizioni di co-morbidità (punteggio DxCG, punteggio di rischio HCUP), stato di immunocompromissione durante il follow-up

‡ La VE durante il periodo dello studio è la VE calcolata per tutta la durata dello studio (2007-2014) al momento di questa analisi *ad interim*

§ La VE media è stata calcolata come la media ponderata delle stime di VE annuali nel corso di 3 e 5 anni, rispettivamente, dove le misure sono la proporzione del tempo complessivo coperto

¶ Dati non disponibili

Abbreviazioni: la VE indica l'efficacia del vaccino; IC intervallo di confidenza; DxCG gruppo di costo diagnostico; HCUP costo sanitario e progetto di utilizzo

Immunogenicità di ZOSTAVAX

Shingles Prevention Study (SPS)

Le risposte immunitarie alla vaccinazione sono state valutate in un sottogruppo di soggetti arruolati (N=1.395) all'interno dello studio SPS. ZOSTAVAX ha significativamente determinato, 6 settimane dopo la vaccinazione, una risposta immunitaria -specifico contro il virus della Varicella Zoster maggiore rispetto al placebo.

ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST)

Nell'ambito dello studio ZEST le risposte immuni alla vaccinazione sono state valutate in una sottocoorte composta dal 10% dei soggetti arruolati nello studio ZEST, scelti in maniera random (n=1.136 per ZOSTAVAX e n=1.133 per il placebo). ZOSTAVAX ha indotto una risposta immuno-specifica contro il virus della Varicella Zoster significativamente maggiore a 6 settimane dalla vaccinazione, rispetto al placebo.

Quando valutata a 4 settimane dalla vaccinazione, l'immunogenicità dell'attuale formulazione refrigerata di ZOSTAVAX si è dimostrata simile a quella della precedente formulazione congelata.

Soggetti che hanno ricevuto ZOSTAVAX per via s.c. (sottocutanea) o per via i.m. (intramuscolare)

In uno studio clinico aperto, randomizzato, controllato, ZOSTAVAX è stato somministrato per via s.c. o per via i.m. a 353 soggetti di età pari o superiore a 50 anni di età. Sono stati esclusi i soggetti con trombocitopenia severa o con qualsiasi altro disturbo della coagulazione. Le risposte immuno-specifiche contro il virus della Varicella Zoster alla 4° settimana dopo la vaccinazione con ZOSTAVAX erano comparabili se somministrato per via s.c. o i.m..

Somministrazione concomitante

In uno studio clinico controllato, in doppio cieco, 762 adulti di età pari o superiore ai 50 anni sono stati randomizzati a ricevere una singola dose di ZOSTAVAX somministrata in concomitanza (N=382) o non in concomitanza (N=380) al vaccino influenzale split inattivato. Le risposte immuno-specifiche contro il virus della Varicella Zoster ad entrambi i vaccini, valutate a distanza di 4 settimane dalla vaccinazione, si sono dimostrate simili sia in caso di somministrazione concomitante che in caso di somministrazione non concomitante.

In uno studio clinico controllato, in doppio cieco, 473 adulti di età pari o superiore ai 60 anni, sono stati randomizzati a ricevere una singola dose di ZOSTAVAX somministrata in concomitanza (N=237), o non in concomitanza (N=236) al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Le

risposte immuno-specifiche contro il virus della Varicella Zoster, valutate a distanza di 4 settimane dalla vaccinazione, a seguito di co-somministrazione, non si sono dimostrate simili alla risposta immuno-specifica contro il virus della Varicella Zoster a seguito di somministrazione non concomitante. Pertanto si considera la somministrazione di due vaccini separati da almeno 4 settimane

Soggetti con una anamnesi di herpes zoster(HZ) prima della vaccinazione

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, ZOSTAVAX è stato somministrato a 100 soggetti di età pari o superiore a 50 anni, con un'anamnesi di herpes zoster prima della vaccinazione, per valutare l'immunogenicità e la sicurezza (vedere paragrafo 4.8) di ZOSTAVAX. ZOSTAVAX ha indotto una risposta immuno-specifica contro il virus della Varicella Zoster a 4 settimane dalla vaccinazione, significativamente più alta rispetto al placebo. Le risposte immuno specifiche contro il virus della Varicella Zoster sono risultate essere in generale simili in soggetti dai 50 ai 59 anni rispetto a soggetti di età pari o superiore a 60 anni.

Adulti che ricevono una dose aggiuntiva/rivaccinazione

La necessità, o la tempistica, con la quale deve essere somministrata una dose di richiamo non è stata ancora determinata. In uno studio aperto, ZOSTAVAX è stato somministrato come: (1) dose di richiamo in 201 soggetti di età pari o superiore a 70 anni con un'anamnesi di herpes zoster negativa che avevano ricevuto una prima dose approssimativamente 10 anni prima come partecipanti dello studio SPS, e (2) prima dose a 199 soggetti di età pari o superiore a 70 anni con un'anamnesi di herpes zoster negativa. Le risposte immuno-specifiche contro il virus della Varicella Zoster al vaccino 6 settimane dopo la vaccinazione sono risultate comparabili nel gruppo della dose di richiamo e in quello della prima dose.

Soggetti in terapia corticosteroidica cronica/di mantenimento

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, ZOSTAVAX è stato somministrato a 206 soggetti di età pari o superiore a 60 anni che stavano assumendo una terapia corticosteroidica cronica/di mantenimento per via sistemica ad una dose equivalente giornaliera di 5-20 mg di prednisone per almeno 2 settimane prima dell'arruolamento, ed a 6 settimane o più dopo la vaccinazione, per valutare l'immunogenicità ed il profilo di sicurezza di ZOSTAVAX. A 6 settimane dalla vaccinazione, ZOSTAVAX ha indotto una risposta immuno-specifica contro il virus della Varicella Zoster superiore rispetto al placebo.

Adulti affetti da HIV con funzione immunitaria conservata

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, ZOSTAVAX è stato somministrato ad adulti affetti da HIV (di età pari o superiore a 18 anni; età mediana 49 anni) con funzione immunitaria conservata (conta delle cellule T CD4+ \geq 200 cellule/ μ L), sottoposti ad appropriata terapia antiretrovirale. Sebbene ZOSTAVAX sia indicato come regime a singola dose (vedere paragrafo 4.2), è stato usato un regime a due dosi. 286 soggetti hanno ricevuto due dosi e 9 soggetti solamente una dose. Le risposte immuno specifiche contro il virus della Varicella Zoster a seguito delle Dosi 1 e 2 sono risultate essere simili (vedere paragrafo 4.3).

Soggetti immunocompromessi

Il vaccino non è stato studiato in soggetti immunocompromessi.

L'Agencia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo per quanto riguarda la presentazione dei risultati di studi con ZOSTAVAX condotti in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'impiego nella popolazione pediatrica).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici tradizionali non sono stati effettuati, ma non ci sono aspetti non-clinici che possono essere considerati rilevanti nei confronti della sicurezza clinica, oltre i dati inclusi in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Saccarosio
Gelatina idrolizzata
Sodio cloruro
Potassio diidrogeno fosfato
Potassio cloruro
Monosodio L-glutammato monoidrato
Disodio fosfato
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Urea

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, la stabilità durante l'impiego è stata dimostrata per 30 minuti quando il prodotto viene conservato tra 20°C - 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare refrigerato (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ZOSTAVAX con solvente per la ricostituzione fornito in un flaconcino:

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e cappuccio di protezione (alluminio) e solvente in flaconcino (vetro), con tappo (gomma clorobutilica) e cappuccio di protezione (alluminio) in confezioni da 1 o da 10.

ZOSTAVAX con solvente per la ricostituzione fornito in una siringa preriempita:

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e cappuccio di protezione (alluminio) e solvente in siringa preriempita (vetro), con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), con uno o due aghi separati, in confezioni da 1, 10 o 20.

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e cappuccio di protezione (alluminio) e solvente in siringa preriempita (vetro) senza ago con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), in confezioni da 1, 10 o 20.

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e cappuccio di protezione (alluminio) e solvente in siringa preriempita (vetro) con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma naturale) in confezioni da 1 o 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Evitare il contatto con disinfettanti in quanto possono inattivare il virus contenuto nel vaccino.

Per la ricostituzione del vaccino impiegare il solvente fornito. ZOSTAVAX, una volta ricostituito, si presenta come un liquido da semi-opalescente a traslucido, da bianco sporco a giallo pallido.

È importante utilizzare una siringa sterile ed un ago separati per ciascun soggetto, in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Istruzioni per la ricostituzione

ZOSTAVAX con solvente per la ricostituzione fornito in un flaconcino:

Aspirare con una siringa l'intero contenuto in solvente del flaconcino.

Iniettare l'intero solvente nel flaconcino contenente il vaccino liofilizzato.

Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito usando la stessa siringa. Iniettare il vaccino.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per identificare la presenza di particelle estranee e/o un aspetto anomalo. Qualora si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

ZOSTAVAX con solvente per la ricostituzione fornito in una siringa preriempita:

Nel caso in cui sono forniti due aghi, devono essere impiegati aghi separati per la ricostituzione e la somministrazione del vaccino.

Per ricostituire il vaccino, iniettare l'intero solvente contenuto nella siringa preriempita nel flaconcino contenente il vaccino liofilizzato e agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito usando la stessa siringa. Iniettare il vaccino.

Uno o 2 aghi separati possono essere disponibili nel confezionamento secondario della presentazione contenente la siringa preriempita senza ago presaldato.

L'ago deve essere inserito all'estremità della siringa e ruotato di un quarto di giro (90°) per assicurare la connessione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per identificare la presenza di particelle estranee e/o un aspetto anomalo. Qualora si osservi uno dei due fenomeni sopra riportati, scartare il vaccino.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di attività. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 30 minuti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione

Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 maggio 2006

Data del rinnovo più recente: 11 febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
West Point
Pennsylvania 19486
U.S.A.

Merck Sharp & Dohme Corp.
5325 Old Oxford Road
Durham
North Carolina 27712
U.S.A.

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della Direttiva 2001/83/CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco