

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 (SC) o intramuscolare (IM), preferibilmente nella regione deltoidea (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia grave 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 per la ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Storia di ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti oppure a tracce di residui (quali per esempio neomicina) (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).
- Stati di immunodeficienza primaria ed acquisita dovuti a condizioni quali: leucemia acuta e cronica; linfoma; altre patologie che coinvolgono il midollo osseo o il sistema linfatico; immunosoppressione dovuta ad 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, per esempio 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 adeguato trattamento e supervisione medica 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 (per esempio 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 può determinare una malattia disseminata in soggetti immunodepressi o con immunodeficienza. 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 (CD 4 + T conta delle cellule ≥ 200 cellule/mL) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia grave 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).

La vaccinazione deve essere posticipata in soggetti affetti da malattia febbrile grave o moderata o da un'infezione.

Come per tutti i vaccini, 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 rash varicella-simile ed i soggetti suscettibili [per esempio, al nipote lattante suscettibile all'infezione da Varicella Zoster Virus (VZV)]. E' stata inoltre riportata la trasmissione del virus vaccinico da parte di coloro che hanno ricevuto il vaccino della varicella senza aver sviluppato un rash varicella-simile. 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 di Varicella Zoster Virus (VZV) ad un individuo suscettibile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

ZOSTAVAX può essere co-somministrato 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 del Varicella Zoster Virus, non è stata valutata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati in merito all'impiego di ZOSTAVAX in donne in stato di gravidanza. Studi non-clinici tradizionali sono insufficienti a dimostrare la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia è noto che l'infezione naturale da Varicella Zoster Virus può causare talvolta danno fetale. ZOSTAVAX non è raccomandato per la somministrazione in donne in stato di 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 Varicella Zoster Virus 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. Mal di testa 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 ed al sito di iniezione riportate con una frequenza 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 necrotizante (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

L'incidenza complessiva di reazioni avverse al sito di iniezione vaccino-correlate è stata significativamente superiore 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 (SC) o per via intramuscolare (IM) in soggetti di età pari o superiore a 50 anni (vedere paragrafo 5.1). I profili di sicurezza generali delle vie di somministrazione SC e IM erano comparabili, ma le reazioni avverse al sito di iniezione erano significativamente meno frequenti nel gruppo IM (34%) rispetto al gruppo SC (64%).

Herpes zoster/rash herpes zoster-simile e Varicella/rash varicella-simile 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 cutaneo. La maggior parte delle segnalazioni di rash cutaneo, che erano VZV positivi mediante analisi Polymerase Chain Reaction (PCR), sono state associate al ceppo selvaggio di VZV.

Negli studi ZEST ed 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 riferito Varicella/rash varicella-simile 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 di VZV non è stato rilevato in nessun campione in SPS o ZEST. VZV è stato rinvenuto in un campione (0,01%) proveniente da un soggetto che aveva ricevuto ZOSTAVAX e che aveva riportato Varicella/rash varicella-simile; 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 rash varicella-simile (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 con infezione da HIV con funzione immunitaria conservata

In uno studio clinico, ZOSTAVAX è stato somministrato ad adulti con infezione da HIV (di età pari o superiore a 18 anni, conta cellule T CD4+ \geq 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 VZV-sieronegativi

Sulla base di dati limitati derivanti da 2 studi clinici che hanno arruolato soggetti VZV-sieronegativi 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 rash varicella-simile. 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Coloro che sono stati infettati dal Varicella Zoster Virus, 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 VZV. ZOSTAVAX ha dimostrato di potenziare l'immunità VZV-specifica 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 (vedi 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 (95% CI) |
|--------------------|--------------------------|---|--------------------|--------------------------|---|--------------------------------|
| 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 (95% CI) |
|----------------------------|--------------------|---------------------------------|---|--------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|
| | Numeri di soggetti | Numero di casi di herpes zoster | Tasso d'incidenza dell'herpes zoster per 1.000 persona-anni | Numeri 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 contro 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 (95% CI) |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|--|--------------------|----------------|--|--------------------------------|
| | Numeri di soggetti | Numero di casi di PHN | Tasso d'incidenza della PHN per 1.000 persona-anni | Number of subjects | Numeri di casi | 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 (95% CI) |
|----------------------------|--------------------|--|-------------------------|--------------------|--|-------------------------|--------------------------------|
| | Numeri di soggetti | Numero di casi confermati di herpes zoster | Media del punteggio BOI | Numeri 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 composito che comprende l'incidenza, la gravità 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 grave sull'intera popolazione facente parte dello studio SPS
ZOSTAVAX ha ridotto l'incidenza di zoster con dolore grave e di lunga durata (punteggio di gravità-per-durata >600) del 73% (95% IC: [da 46 a 87%]) rispetto al placebo (11 rispetto a 40 casi rispettivamente).

Riduzione della gravità-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 gravità-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 gravità-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 grave e di lunga durata (punteggio di gravità-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.

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 del SPS. ZOSTAVAX ha significativamente determinato, 6 settimane dopo la vaccinazione, una risposta immunitaria VZV-specifica maggiore rispetto al placebo.

ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST)

Nell'ambito dello ZEST le risposte immuni alla vaccinazione sono state valutate in una sotto-coorte 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 VZV immuno-specifica 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 SC (sottocutanea) o per via IM (intramuscolare)

In uno studio clinico aperto, randomizzato, controllato, ZOSTAVAX è stato somministrato per via SC o per via IM a 353 soggetti di età pari o superiore a 50 anni di età. Sono stati esclusi i soggetti con trombocitopenia grave o con qualsiasi altro disturbo della coagulazione. Le risposte VZV immuno-specifiche per ZOSTAVAX alla 4^o settimana dopo la vaccinazione erano comparabili se somministrato per via SC o IM.

Co-somministrazione

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 contemporaneamente (N=382) o non contemporaneamente (N=380) al vaccino influenzale split inattivato. La risposta VZV immuno-specifica ad entrambi i vaccini, valutata a distanza di 4 settimane dalla vaccinazione, si è dimostrata simile sia in caso di co-somministrazione 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 contemporaneamente (N=237), o non contemporaneamente (N=236) al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. La risposta VZV immuno-specifica, valutata a distanza di 4 settimane dalla vaccinazione, a seguito di co-somministrazione, non si è dimostrata simile alla risposta VZV immuno-specifica 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 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 VZV immuno-specifica a 4 settimane dalla vaccinazione, significativamente più alta rispetto al placebo. Le risposte VZV immuno specifiche 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) come prima dose a 199 soggetti di età pari o superiore a 70 anni con un'anamnesi di herpes zoster negativa. Le risposte VZV immuno-specifiche al vaccino 6 settimane dopo la vaccinazione è risultata comparabile nel gruppo della dose di richiamo e quello della prima dose.

Soggetti sotto 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 VZV immuno-specifica superiore rispetto al placebo.

Adulti con infezione da HIV con funzione immunitaria conservata

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, ZOSTAVAX è stato somministrato ad adulti con infezione da HIV (di età pari o superiore a 18 anni; età media 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. La risposta VZV immuno specifica a seguito delle Dosi 1 e 2 è risultata essere simile (vedere paragrafo 4.3).

Soggetti immunocompromessi

Il vaccino non è stato studiato in soggetti immunocompromessi.

L'Agenzia 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 applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi pre-clinici tradizionali non sono stati effettuati, ma non vi sono aspetti non-clinici che possano 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 prodotto medicinale non deve essere mescolato 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.

E' 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 un a 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.

Qualsiasi medicinale inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in accordo alle direttive locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PASTEUR MSD SNC
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: 24 Marzo 2011

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. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO 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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ZOSTAVAX – Polvere in flaconcino e solvente in flaconcino – Confezioni da 1, 10

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOSTAVAX polvere e solvente per sospensione iniettabile.
Vaccino (vivo) dell'herpes zoster

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO (I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,65 ml) contiene:
Virus della Varicella-zoster, ceppo Oka/Merck, (vivo, attenuato) ≥ 19.400 PFU

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, monosodio L-glutammato monoidrato, disodio fosfato, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.
1 flaconcino (polvere) + 1 flaconcino (solvente).
10 flaconcini (polvere) + 10 flaconcini (solvente).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare refrigerato. Non congelare. Conservare il flaconcino nell'astuccio per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato a 20°C - 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

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

EU/1/06/341/001 - confezione da 1
EU/1/06/341/002 - confezione da 10

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ZOSTAVAX polvere iniettabile.
SC/IM.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

SANOFI PASTEUR MSD SNC

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per ZOSTAVAX

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

SANOFI PASTEUR MSD SNC

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ZOSTAVAX – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con ago presaldato –
Confezione da 1, 10**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOSTAVAX polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino (vivo) dell'herpes zoster

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,65 ml) contiene:
Virus della Varicella-zoster, ceppo Oka/Merck, (vivo, attenuato) ≥ 19.400 PFU

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, monosodio L-glutammato monoidrato, disodio fosfato, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.
1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita con ago (solvente).
10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite con ago (solvente).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare refrigerato. Non congelare. Conservare il flaconcino nell'astuccio per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato a 20°C-25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

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

EU/1/06/341/003 - confezione da 1
EU/1/06/341/004 - confezione da 10

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il braille accettata.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ZOSTAVAX – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita senza ago - Confezioni da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOSTAVAX polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino (vivo) dell'herpes zoster

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO (I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,65 ml) contiene:
Virus della Varicella-zoster, ceppo Oka/Merck, (vivo, attenuato) ≥ 19.400 PFU

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, monosodio L-glutammato monoidrato, disodio fosfato, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.
1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita senza ago (solvente).
10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite senza ago (solvente). 20 flaconcini (polvere) + 20 siringhe preriempite senza ago (solvente).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare refrigerato. Non congelare. Conservare il flaconcino nell'astuccio per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato a 20°C- 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

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

EU/1/06/341/005 - confezione da 1
EU/1/06/341/006 - confezione da 10
EU/1/06/341/007 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il braille accettata.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ZOSTAVAX – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con 1 ago separato -
Confezioni da 1, 10, 20**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOSTAVAX polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino (vivo) dell'herpes zoster

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO (I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,65 ml) contiene:
Virus della Varicella-zoster, ceppo Oka/Merck, (vivo, attenuato) ≥ 19.400 PFU

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, monosodio L-glutammato monoidrato, disodio fosfato, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.
1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) + 1 ago
10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) + 10 aghi
20 flaconcini (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) + 20 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare refrigerato. Non congelare. Conservare il flaconcino nell'astuccio per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato a 20°C-25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PASTEUR MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

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

EU/1/06/341/008 - confezione da 1
EU/1/06/341/009 - confezione da 10
EU/1/06/341/010 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il braille accettata.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ZOSTAVAX – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con 2 aghi separati -
Confezioni da 1, 10, 20**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOSTAVAX polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino (vivo) dell'herpes zoster

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO (I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,65 ml) contiene:
Virus della Varicella-zoster, ceppo Oka/Merck, (vivo, attenuato) ≥ 19.400 PFU

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, monosodio L-glutammato monoidrato, disodio fosfato, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.
1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) + 2 aghi
10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) + 20 aghi
20 flaconcini (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) + 40 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo o intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare refrigerato. Non congelare. Conservare il flaconcino nell'astuccio per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato a 20°C - 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PASTEUR MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

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

EU/1/06/341/011 - confezione da 1
EU/1/06/341/012 - confezione da 10
EU/1/06/341/013 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il braille accettata.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO DI POLVERE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ZOSTAVAX polvere iniettabile
SC/IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

SANOFI PASTEUR MSD SNC

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRE-RIEMPITA DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per ZOSTAVAX

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

SANOFI PASTEUR MSD SNC

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

ZOSTAVAX

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Vaccino (vivo) dell'herpes zoster

Legga attentamente questo foglio prima di essere vaccinato perché contiene importanti informazioni per lei

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ZOSTAVAX e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ZOSTAVAX
3. Come usare ZOSTAVAX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZOSTAVAX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è ZOSTAVAX e a cosa serve

ZOSTAVAX è un vaccino indicato per prevenire la malattia provocata dal virus dell'herpes zoster e la nevralgia post-erpetica (PHN) associata allo zoster, ossia il dolore neuropatico (dolore persistente al livello delle terminazioni nervose) che segue all'episodio erpetico.

ZOSTAVAX è indicato per la vaccinazione di soggetti di età pari o superiore a 50 anni.

ZOSTAVAX non può essere utilizzato per trattare la malattia da zoster in fase attiva o il dolore a questo associato.

Informazioni sulla malattia erpetica:

Che cos'è l'herpes zoster?

La malattia da herpes zoster è caratterizzata da rash doloroso con vescicolazioni. Compare solitamente in una parte del corpo e può durare per diverse settimane. Può causare dolore grave e di lunga durata insieme al prurito. Meno comunemente possono manifestarsi infezione batterica della cute, debolezza, paralisi dei muscoli, perdita dell'udito o della vista. Il virus dell'herpes zoster è lo stesso che causa la varicella. Dopo aver avuto la varicella, il virus che ha causato la malattia permane all'interno dell'organismo a livello delle cellule nervose. Talvolta, dopo diversi anni, il virus può riattivarsi nuovamente e causare la malattia da herpes zoster.

Che cos'è la Nevralgia Post-erpetica (PHN)?

Dopo la guarigione delle vescicole dello zoster, il dolore può durare mesi o anni ed essere grave. Questo dolore neuropatico (dolore persistente al livello delle terminazioni nervose) viene indicato come nevralgia post-erpetica o PHN.

2. Cosa deve sapere prima di usare ZOSTAVAX

Non usi ZOSTAVAX

- se è allergico (ipersensibile) ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino (inclusa la neomicina o qualunque altro componente elencato al paragrafo 6)
- se soffre di una alterazione del sangue o di un qualunque tipo di patologia tumorale che indebolisce il sistema immunitario
- se il medico le ha detto che il suo sistema immunitario si è indebolito a causa di una malattia, dell'uso di medicinali, o di altro trattamento
- se soffre di tubercolosi attiva non trattata
- se è in gravidanza (inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione, vedere **Gravidanza ed allattamento**)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o farmacista prima di ricevere ZOSTAVAX, se ha manifestato uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- se ha oppure ha avuto problemi di tipo medico o qualsiasi allergia
- se ha febbre
- se soffre di infezione HIV

Riferisca al medico se ha avuto in passato una reazione allergica ad uno qualsiasi degli eccipienti (inclusa la neomicina o uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati nel paragrafo 6) prima di ricevere questo vaccino.

Come per molti altri vaccini, ZOSTAVAX può non proteggere completamente tutti coloro che vengono vaccinati.

Se ha un disturbo di coagulazione del sangue o bassi livelli di piastrine, il vaccino deve essere somministrato sotto la pelle, perché può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione nel muscolo.

Altri medicinali e ZOSTAVAX

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o ha intenzione di assumere altri medicinali o vaccini.

ZOSTAVAX può essere somministrato in concomitanza con il vaccino influenzale inattivato. I due vaccini devono essere somministrati separatamente in diversi siti di iniezione.

ZOSTAVAX non deve essere somministrato in concomitanza con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Per ulteriori informazioni circa questi vaccini, consulti il medico o un operatore sanitario in quanto è preferibile ricevere tali vaccini almeno a 4 settimane di distanza l'uno dall'altro.

Gravidanza e allattamento

ZOSTAVAX non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione.

Riferisca al medico se lei è in allattamento o ha intenzione di allattare. Il medico deciderà se somministrare o meno ZOSTAVAX.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci sono informazioni che suggeriscano che ZOSTAVAX possa avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

ZOSTAVAX contiene sodio

ZOSTAVAX contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente “privo di sodio”.

3. Come usare ZOSTAVAX

ZOSTAVAX deve essere iniettato sotto la pelle o nel muscolo, preferibilmente nella parte superiore del braccio.

Se ha un disturbo di coagulazione del sangue o bassi livelli di piastrine nel sangue, l'iniezione sarà effettuata sotto la pelle.

ZOSTAVAX viene somministrato in dose singola.

Le istruzioni per la ricostituzione, rivolte agli operatori sanitari, sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Raramente (può interessare fino a 1 persona su 1.000), si possono verificare reazioni allergiche. Alcune di queste reazioni possono essere gravi e possono includere difficoltà a respirare o a deglutire. Se manifesta una reazione allergica, chiami immediatamente il medico.

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

- Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10): Arrossamento, dolore, gonfiore e prurito al sito di iniezione*
- Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10): Sensazione di calore, ematoma, indurimento e eruzione cutanea al sito di iniezione*; mal di testa*, dolore al braccio o alla gamba*, dolore alle articolazioni, dolore muscolare; febbre; eruzione cutanea
- Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100): Nausea; linfonodi ingrossati (collo, ascelle)
- Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000): Orticaria al sito di iniezione
- Molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000): Varicella; Fuoco di S. Antonio; danneggiamento della retina causato da una infiammazione che provoca alterazione della vista (in pazienti sotto terapia immunosoppressiva).

* Questi effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e la sorveglianza post marketing; molti di quelli osservati durante gli studi clinici erano di lieve intensità.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ZOSTAVAX

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza indicata sull'astuccio dopo la dicitura "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare e trasportare refrigerato (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'astuccio per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ZOSTAVAX

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

Il principio attivo è:

Virus della Varicella-zoster¹, ceppo Oka/Merck, (vivo, attenuato) non meno di 19.400 PFU (unità formanti placca).

¹ Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5)

Gli altri componenti sono:

Polvere

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, monosodio L-glutammato monoidrato, disodio fosfato, sodio idrossido (per aggiustare il pH) e urea.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di ZOSTAVAX e contenuto della confezione

Il vaccino è una polvere per sospensione iniettabile contenuta in un flaconcino monodose, che deve essere ricostituita con il solvente fornito insieme al flaconcino di polvere.

Il solvente è un liquido limpido ed incolore. Prima della ricostituzione con il solvente, la polvere è una massa cristallina compatta di colore da bianco a bianco-sporco.

ZOSTAVAX è disponibile in confezioni da 1 o 10. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Sanofi Pasteur MSD SNC, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lione, Francia.

Produttore: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme, Tel.: +370.5.2780.247

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД, тел.: +

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84

359 2 819 3737

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o. Tel.: +420 233 010 111

Danmark

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +45 23 32 69 29

Deutschland

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49 30 499198-0

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372.6144 200

Ελλάδα

BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111

España

Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00

France

Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o., Tel: +385 1 66 11 333

Ireland

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600

Ísland

Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84

Italia

Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Tel: +371.67364.224

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft., Tel.: + 36.1.888.5300

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

Nederland

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00

Norge

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

Österreich

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43 1 890 34 91 14

Polska

MSD Polska Sp. z o.o., Tel.: +48.22.549.51.00

Portugal

Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351.21.470.45.50

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Tel: + 4021 529 29 00

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Tel: +386.1.520.4201

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o. Tel: +421 2 58282010

Suomi/Finland

Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30

Sverige

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

United Kingdom

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione

Il solvente è un liquido limpido ed incolore. Prima del miscelamento con il solvente, la polvere si presenta come una massa compatta cristallina di colore da bianco a bianco sporco. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido da semi-opalescente a traslucido, da bianco sporco a giallo pallido.

Aspirare l'intero contenuto di solvente con una siringa. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione. Aspirare l'intero contenuto del flaconcino di vaccino ricostituito usando la stessa siringa. Iniettare il vaccino.

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

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per evidenziare eventuali corpi estranei e/o cambiamenti nell'aspetto. Nel caso in cui si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con le direttive locali.

Vedere anche il paragrafo 3 Come usare ZOSTAVAX

Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utente

ZOSTAVAX

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa pre-riempita

Vaccino (vivo) dell'herpes zoster

Legga attentamente questo foglio prima di essere vaccinato perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ZOSTAVAX e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ZOSTAVAX
3. Come usare ZOSTAVAX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZOSTAVAX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è ZOSTAVAX e a cosa serve

ZOSTAVAX è un vaccino indicato per prevenire la malattia provocata dal virus dell'herpes zoster e la nevralgia post-erpetica (PHN) associata allo zoster, ossia il dolore neuropatico (dolore persistente al livello delle terminazioni nervose) che segue all'episodio erpetico.

ZOSTAVAX è indicato per la vaccinazione di soggetti di età pari o superiore a 50 anni.

ZOSTAVAX non può essere utilizzato per trattare la malattia da zoster in fase attiva o il dolore a questo associato.

Informazioni sulla malattia erpetica:

Che cos'è l'herpes zoster?

La malattia da herpes zoster è caratterizzata da rash doloroso con vescicolazioni. Compare solitamente in una parte del corpo e può durare per diverse settimane. Può causare dolore grave e di lunga durata insieme con prurito. Meno comunemente possono manifestarsi infezione batterica della cute, debolezza, paralisi dei muscoli, perdita dell'udito o della vista. Il virus dell'herpes zoster è lo stesso virus che causa la varicella. Dopo aver avuto la varicella, il virus che ha causato la malattia permane all'interno dell'organismo a livello delle cellule nervose. Talvolta, dopo diversi anni, il virus può riattivarsi nuovamente e causare la malattia da herpes zoster.

Che cos'è la Nevralgia Post-erpetica (PHN)?

Dopo la guarigione delle vescicole dello zoster, il dolore può durare mesi o anni ed essere grave. Il dolore neuropatico (dolore persistente al livello delle terminazioni nervose) viene indicato come nevralgia post-erpetica o PHN.

2. Cosa deve sapere prima di usare ZOSTAVAX

Non usi ZOSTAVAX

- se è allergico (ipersensibile) ad un qualsiasi componente di questo vaccino (inclusa la neomicina o qualunque altro componente elencato al paragrafo 6)
- se soffre di una alterazione del sangue o di un qualunque tipo di patologia tumorale che indebolisce il sistema immunitario
- se il medico le ha detto che il suo sistema immunitario si è indebitato a causa conseguente ad una malattia, dell'uso di medicinali, o di altro trattamento
- se soffre di una tubercolosi attiva non trattata
- se lei è in gravidanza (inoltre la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione, vedere **Gravidanza ed allattamento**)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o farmacista prima di ricevere ZOSTAVAX, se ha manifestato uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- se lei ha oppure ha avuto problemi di tipo medico o qualsiasi allergia
- se lei ha febbre
- se soffre di infezione HIV

Riferisca al medico se ha avuto in passato una reazione allergica ad uno qualsiasi degli eccipienti (inclusa la neomicina o uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati nel paragrafo 6) prima di ricevere questo vaccino.

Come per molti altri vaccini, ZOSTAVAX può non proteggere completamente tutti coloro che vengono vaccinati.

Se ha un disturbo di coagulazione del sangue o bassi livelli di piastrine, il vaccino deve essere somministrato sotto la pelle, perché può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione nel muscolo.

Altri medicinali e ZOSTAVAX

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o ha intenzione di assumere altri medicinali o vaccini.

ZOSTAVAX può essere somministrato in concomitanza con il vaccino influenzale inattivato. I due vaccini devono essere somministrati separatamente in diversi siti di iniezione.

ZOSTAVAX non deve essere somministrato in concomitanza con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Per ulteriori informazioni circa questi vaccini, consulti il medico o un operatore sanitario in quanto è preferibile ricevere tali vaccini almeno a 4 settimane di distanza l'uno dall'altro.

Gravidanza e allattamento

ZOSTAVAX non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione.

Riferisca al medico se lei è in allattamento o ha intenzione di allattare. Il medico deciderà se somministrare o meno ZOSTAVAX.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci sono informazioni che suggeriscano che ZOSTAVAX possa avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

ZOSTAVAX contiene sodio

ZOSTAVAX contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente “privo di sodio”.

3. Come usare ZOSTAVAX

ZOSTAVAX deve essere iniettato sotto la pelle o nel muscolo, preferibilmente nella parte superiore del braccio.

Se ha un disturbo di coagulazione del sangue o bassi livelli di piastrine nel sangue, l'iniezione sarà effettuata sotto la pelle.

ZOSTAVAX viene somministrato in dose singola.

Le istruzioni per la ricostituzione, rivolte agli operatori sanitari, sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Raramente (che può interessare fino a 1 persona su 1.000), si possono verificare reazioni allergiche. Alcune di queste reazioni possono essere gravi e possono includere difficoltà a respirare o a deglutire. Se manifesta una reazione allergica, chiami immediatamente il medico.

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

- Molto comuni (che possono interessare più di 1 persona su 10): Arrossamento, dolore gonfiore e prurito al sito di iniezione*
- Comune (che possono interessare fino a 1 persona su 10): Sensazione di calore ematoma, indurimento e eruzione cutanea al sito di iniezione*; mal di testa*; dolore al braccio o alla gamba*; dolore alle giunture, dolore muscolare; febbre; eruzione cutanea
- Non comuni (che possono interessare fino a 1 persona su 100): Nausea, linfonodi ingrossati (collo, ascelle)
- Rari (che possono interessare fino a 1 persona su 1.000): Orticaria al sito di iniezione
- Molto raro (che può interessare fino a 1 persona su 10.000): Varicella; fuoco di S. Antonio; danneggiamento della retina causato da una infiammazione che provoca alterazioni della vista (in pazienti sotto terapia immunosoppressiva).

* Questi effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e della sorveglianza post marketing; molti di quelli osservati durante gli studi clinici sono di lieve intensità.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ZOSTAVAX

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza indicata sull'astuccio dopo la dicitura "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare e trasportare refrigerato (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'astuccio per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ZOSTAVAX

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

Il principio attivo è:

Virus della Varicella-zoster¹, ceppo Oka/Merck, (vivo, attenuato) non meno di 19.400 PFU (unità formanti placca).

¹ Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5)

Gli altri componenti sono:

Polvere

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, potassio cloruro, monosodio L-glutammato monoidrato, disodio fosfato, sodio idrossido (per aggiustare il pH) e urea.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di ZOSTAVAX e contenuto della confezione

Il vaccino è una polvere per sospensione iniettabile contenuta in un flaconcino monodose, che deve essere ricostituita con il solvente fornito insieme al flaconcino di polvere.

Il solvente è un liquido limpido ed incolore. Prima della ricostituzione con il solvente, la polvere è una massa cristallina compatta di colore da bianco a bianco-sporco.

Una confezione di ZOSTAVAX contiene un flaconcino ed una siringa preriempita con o senza aghi presaldati. Uno o 2 aghi separati possono essere disponibili nel confezionamento secondario della presentazione contenente la siringa preriempita senza ago presaldato.

ZOSTAVAX è disponibile in confezioni da 1, 10 o 20 con o senza ago. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Sanofi Pasteur MSD SNC,
162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lione, Francia.

Produttore: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme, Tel.:

+370.5.2780.247

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД, тел.: +359 2 819 3737

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o. Tel.: +420 233 010 111

Danmark

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +45 23 32 69 29

Deutschland

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49 30 499198-0

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372.6144 200

Ελλάδα

BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111

España

Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00

France

Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o., Tel: +385 1 66 11 333

Ireland

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600

Ísland

Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84

Italia

Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Tel: +371.67364.224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft., Tel.: + 36.1.888.5300

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

Nederland

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00

Norge

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

Österreich

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43 1 890 34 91 14

Polska

MSD Polska Sp. z o.o., Tel.: +48.22.549.51.00

Portugal

Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351.21.470.45.50

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Tel: +4021 529 29 00

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Tel: +386.1.520.4201

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o. Tel: +421 2 58282010

Suomi/Finland

Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30

Sverige

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

United Kingdom

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione

Il solvente è un liquido limpido ed incolore. Prima del miscelamento con il solvente, la polvere si presenta come una massa compatta cristallina di colore da bianco a bianco sporco. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido da semi-opalescente a traslucido, da bianco sporco a giallo pallido.

Iniettare l'intero contenuto della siringa pre-riempita nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione. Aspirare l'intero contenuto del flaconcino di vaccino ricostituito usando la stessa siringa. Iniettare il vaccino. Uno o 2 aghi separati possono essere disponibili nella confezione della presentazione contenente la siringa pre-riempita senza ago presaldato. L'ago dovrà essere inserito all'estremità della siringa ruotandolo di 90° per assicurarne l'inserimento.

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

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per evidenziare eventuali corpi estranei e/o cambiamenti nell'aspetto. Nel caso in cui si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con le direttive locali.

Vedere anche il paragrafo 3 Come usare ZOSTAVAX