

DIREZIONE GENERALE

CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

LA DIRETTRICE

**KYRIAKOULA PETROPULACOS**

TIPO ANNO NUMERO  
REG. CFR FILESEGNATURA.XML  
DEL CFR FILESEGNATURA.XML

Ai Direttori Generali  
ai Direttori Sanitari

ai Direttori dei Dipartimenti di Sanità  
Pubblica

ai Direttori dei Dipartimenti di Cure Primarie

delle Aziende USL, Aziende Ospedaliero-  
Univerisarie e IRCCS

Regione Emilia-Romagna

#### **Circolare n. 4**

e p.c. ai Direttori delle Sezioni di Igiene e Sanità  
Pubblica delle Università degli Studi di  
Parma, Modena - Reggio Emilia, Bologna,  
Ferrara

ai Presidenti degli Ordini dei Farmacisti

ai Presidenti degli Ordini dei Medici  
Chirurghi e Odontoiatri

ai Sindacati Medici dei Medici di Medicina  
Generale e dei Pediatri di Libera Scelta,  
degli Specialisti Ambulatoriali  
Convenzionati Interni

LORO SEDI

**OGGETTO: aggiornamenti sull'offerta gratuita, della vaccinazione contro l'herpes zoster: trasmissione DGR 1044/2021.**

L'introduzione sul mercato italiano del nuovo vaccino ricombinante adiuvato contro l'herpes zoster (HZ), denominato SHINGRIX, permette di ampliare l'offerta vaccinale gratuita nei confronti di categorie di persone ad aumentato rischio di infezione da HZ e di complicanze ad essa associate, includendo soggetti che per età o per la presenza di specifiche condizioni non sono stati immunizzati con il vaccino a virus vivo attenuato (ZOSTAVAX) finora in uso,

Viale Aldo Moro 21  
40127 Bologna

tel 051.527.7161/7163

dgsan@regione.emilia-romagna.it

PEC: dgsan@postacert.regione.emilia-romagna.it

		ANNO	NUMERO	INDICE	LIV.1	LIV.2	LIV.3	LIV.4	LIV.5		ANNO	NUMERO	SUB
a uso interno	DP	2021		Classif.	3509	600	80	50		Fasc.	2021	1	

come indicato nella circolare del Ministero della Salute prot. n. 008770-08/03/2021-DGPRES-MDS-P (**allegato n. 1**).

### **Indicazioni d'uso e offerta gratuita su richiesta**

In attesa del nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) si riportano le principali indicazioni d'uso e di offerta del nuovo vaccino SHINGRIX previste dalla DGR n. 1044 del 12 luglio 2021 "Aggiornamenti sull'offerta gratuita della vaccinazione contro l'herpes zoster." (**allegato n. 2**).

Ad oggi l'offerta del vaccino SHINGRIX è gratuita, su richiesta dell'interessato, esclusivamente per i soggetti appartenenti alle seguenti categorie indicate in tabella:

<b>a) Soggetti di età 18-49 anni</b>	<b>b) Soggetti di età pari o superiore a 50 anni altamente fragili e <u>con rischio aumentato</u> di HZ o di complicanze ad esso associate</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>cardiopatie croniche</b> (<i>esclusa l'ipertensione isolata</i>),</li> <li>▪ <b>diabete mellito</b>,</li> <li>▪ <b>malattie polmonari croniche</b>,</li> <li>▪ <b>candidati a terapia immunosoppressiva</b>,</li> <li>▪ <b>malattie reumatologiche in attesa o in corso di terapia immunosoppressiva</b>,</li> <li>▪ <b>patologie oncologiche e oncoematologiche</b>,</li> <li>▪ <b>trattamento dialitico</b>,</li> <li>▪ <b>positività al virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV)</b>,</li> <li>▪ <b>attesa di trapianto di organo solido</b>,</li> <li>▪ <b>trapiantati di organo solido</b>,</li> <li>▪ <b>trapiantati con cellule staminali emopoietiche</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>diabete mellito</b> <i>trattato con terapia insulinica o con almeno due farmaci ipoglicemizzanti o diabete con complicanze</i>,</li> <li>▪ <b>cardiopatie croniche con scompenso cardiaco in classe avanzata – NYHA III-IV, post shock cardiogeno, portatori di dispositivi medici cardiaci impiantati attivi</b>,</li> <li>▪ <b>broncopneumopatie croniche ostruttive</b>, <i>asma, fibrosi polmonare idiopatica, soggetti in ossigenoterapia</i>,</li> <li>▪ <b>candidati a terapia immunosoppressiva</b>,</li> <li>▪ <b>malattie reumatologiche in attesa o in corso di terapia immunosoppressiva</b>,</li> <li>▪ <b>patologie oncologiche e oncoematologiche</b>,</li> <li>▪ <b>trattamento dialitico</b>,</li> <li>▪ <b>positività al virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV)</b>,</li> <li>▪ <b>attesa di trapianto di organo solido</b>,</li> <li>▪ <b>trapiantati di organo solido</b>,</li> <li>▪ <b>trapiantati con cellule staminali emopoietiche</b>.</li> </ul>

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare e prevede una schedula vaccinale a due dosi (0, 2 mesi). La seconda dose può essere posticipata di un mese, soprattutto per i soggetti immunodeficienti o che hanno in previsione l'avvio di una terapia immunosoppressiva; in caso di necessità può essere posticipata fino a 6 mesi dalla prima dose.

SHINGRIX può essere somministrato gratuitamente, su richiesta, in soggetti appartenenti alle categorie di cui al punto b) del precedente elenco, già precedentemente immunizzati con ZOSTAVAX.

### ***Somministrazione concomitante***

Ad oggi SHINGRIX può essere co-somministrato, in siti di iniezione diversi, solo con i seguenti vaccini:

- vaccino antinfluenzale stagionale inattivato non adiuvato;
- vaccino antipneumococcico polisaccaridico purificato 23-valente (PPSV23);
- vaccino antidifterite-tetano-pertosse (componente acellulare - dTpa).

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (**allegato n. 3**), in mancanza di ulteriori studi, non raccomanda l'uso concomitante con altri vaccini.

### ***Vaccinazione della coorte dei 65enni e dei soggetti con età uguale o superiore a 50 anni***

Rimane invariata l'offerta gratuita del vaccino ZOSTAVAX, così come previsto dal PNPV 2017-2019 tuttora vigente, come indicato nella circolare regionale n. 6/2018 recante come oggetto "*indicazioni organizzative per l'offerta ai 65enni della vaccinazione anti Herpes Zoster.*" (**allegato n. 4**), ai soggetti appartenenti alle seguenti categorie:

- coorte d'età dei 65enni con chiamata attiva,
- recupero dei soggetti che hanno compiuto 65 anni a partire dal 2017 (nati dal 1952),
- soggetti con età uguale o superiore a 50 anni con diabete mellito, patologie cardiovascolari e polmonari non rientranti al punto b) dell'elenco sopra indicato.

Per quanto riguarda le precauzioni, d'impiego, le avvertenze d'utilizzo ed eventuali somministrazioni concomitanti con altri vaccini si rimanda alla RCP in allegato (**allegato n. 5**).

### ***Aspetti organizzativi e operativi***

L'offerta vaccinale sarà predisposta dai Servizi di Igiene e Sanità Pubblica (SISP) i quali potranno definire le modalità d'invio dei pazienti di concerto con le Unità Operative specialistiche ospedaliere; in alternativa i Dipartimenti di Sanità Pubblica e/o le Direzioni sanitarie potranno predisporre protocolli interservizi o interaziendali che prevedano la vaccinazione presso le U.O. specialistiche con il supporto degli operatori dei SISP.

Per l'accesso alla vaccinazione è necessaria l'indicazione scritta da parte del medico specialista; come per tutte le prestazioni vaccinali non è richiesta la prescrizione del medico di medicina generale.

### ***Debiti informativi***

Tutte le vaccinazioni eseguite dovranno essere registrate in Anagrafe Vaccinale Regionale.

### ***Partecipazione alla spesa sanitaria***

Per il cittadino che richieda la vaccinazione con SHINGRIX, pur non rientrando in una delle categorie per le quali è prevista l'offerta gratuita, è prevista la compartecipazione alla spesa sanitaria, ai sensi della DGR 69/2011 (costo del vaccino sostenuto dalla Regione più la tariffa prevista per la prestazione vaccinale).

### ***Comunicazione***

È in corso la predisposizione di materiale informativo dedicato (pieghevoli) e l'aggiornamento della pagina web regionale dedicata alle vaccinazioni <https://salute.regione.emilia-romagna.it/sanita-pubblica/vaccinazioni> e del libretto informativo "Le vaccinazioni nell'adulto e nell'anziano".

Si chiede ai SISP di coinvolgere i medici di medicina generale e gli specialisti ospedalieri e ambulatoriali al fine di garantire la massima diffusione dell'informazione sull'offerta vaccinale.

Si invitano le Direzioni in indirizzo a dare applicazione alla presente circolare.

Distinti saluti.

Kyriakoula Petropulacos  
(firmato digitalmente)

Allegati: c.s.i.

Referente:  
Christian Cintori  
[christian.cintori@regione.emilia-romagna.it](mailto:christian.cintori@regione.emilia-romagna.it)



# Ministero della Salute

## DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

Ufficio 5- Malattie trasmissibili e profilassi internazionale

**A**

ASSESSORATI ALLA SANITÀ PROVINCE  
AUTONOME TRENTO E BOLZANO  
LORO SEDI

PROTEZIONE CIVILE  
VIA ULPIANO 11 - 00193 ROMA  
[Coordinamento.emergenza@protezionecivile.it](mailto:Coordinamento.emergenza@protezionecivile.it)

UFFICIO DI GABINETTO  
Sede

MINISTERO ECONOMIA E FINANZE  
Via XX Settembre, 97 - 00187 Roma

MINISTERO SVILUPPO ECONOMICO  
Via Molise 2 - 00187 Roma

MINISTERO INFRASTRUTTURE E TRASPORTI  
Piazzale Porta Pia, 1 - 00198 Roma

MINISTERO DEL LAVORO E POLITICHE SOCIALI  
Via Vittorio Veneto, 56 - 00187 Roma

MINISTERO DEI BENI E DELLE ATTIVITÀ  
CULTURALI E DL TURISMO  
Via del Collegio Romano, 27 - 00186 Roma

MINISTERO DEGLI AFFARI ESTERI E DELLA  
COOPERAZIONE INTERNAZIONALE  
ROMA

MINISTERO DELLA DIFESA ISPETTORATO  
GENERALE DELLA SANITÀ MILITARE  
ROMA

MINISTERO DELL'ISTRUZIONE  
ROMA

MINISTERO DELL'UNIVERSITÀ E DELLA RICERCA  
ROMA

MINISTERO DELL'INTERNO

MINISTERO DELLA GIUSTIZIA

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO

MINISTERO DELLE POLITICHE AGRICOLE,  
ALIMENTARI E FORESTALI

MINISTERO DELL'AMBIENTE E DELLA TUTELA DEL  
TERRITORIO E DEL MARE

ASSESSORATI ALLA SANITÀ REGIONI STATUTO  
ORDINARIO E SPECIALE  
LORO SEDI

ASSOCIAZIONE NAZIONALE COMUNI ITALIANI  
(ANCI)  
ROMA

U.S.M.A.F. – S.A.S.N. UFFICI DI SANITÀ MARITTIMA,  
AEREA E DI FRONTIERA  
LORO SEDI

UFFICIO NAZIONALE PER LA PASTORALE DELLA  
SALUTE  
Conferenza Episcopale Italiana  
[salute@chiesacattolica.it](mailto:salute@chiesacattolica.it)

Don Massimo Angelelli  
Direttore Ufficio Nazionale per la Pastorale della Salute  
[m.angelelli@chiesacattolica.it](mailto:m.angelelli@chiesacattolica.it)

FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINE DEI MEDICI  
CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI (FNOMCEO)

FNOPI FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINI  
PROFESSIONI INFERMIERISTICHE

FNOPO FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI ORDINI  
DELLA PROFESSIONE DI OSTETRICA

FOFI FEDERAZIONE ORDINI FARMACISTI ITALIANI  
LORO SEDI

FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINI DEI TSRM E  
DELLE PROFESSIONI SANITARIE TECNICHE, DELLA  
RIABILITAZIONE E DELLA PREVENZIONE  
ROMA

AZIENDA OSPEDALIERA - POLO UNIVERSITARIO  
OSPEDALE LUIGI SACCO  
MILANO [protocollo.generale@pec.ass-fbf-sacco.it](mailto:protocollo.generale@pec.ass-fbf-sacco.it)

COMANDO CARABINIERI TUTELA DELLA SALUTE –  
NAS  
SEDE CENTRALE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ  
ROMA

ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE  
INFETTIVE – IRCCS “LAZZARO SPALLANZANI” –  
[inmi@pec.inmp.it](mailto:inmi@pec.inmp.it)

CENTRO INTERNAZIONALE RADIO MEDICO (CIRM)  
ROMA

ISTITUTO NAZIONALE PER LA PROMOZIONE  
DELLA SALUTE DELLE POPOLAZIONI MIGRANTI E  
PER IL CONTRASTO DELLE MALATTIE DELLA  
POVERTÀ (INMP) [inmp@pec.inmp.it](mailto:inmp@pec.inmp.it)  
ROMA

CONFARTIGIANATO  
[presidenza@confartigianato.it](mailto:presidenza@confartigianato.it)

CONFCOMMERCIO  
[confcommercio@confcommercio.it](mailto:confcommercio@confcommercio.it)

ENTE NAZIONALE PER L'AVIAZIONE CIVILE - ENAC  
[protocollo@pec.enac.gov.it](mailto:protocollo@pec.enac.gov.it)  
TRENITALIA  
[ufficiogruppi@trenitalia.it](mailto:ufficiogruppi@trenitalia.it)

ITALO - Nuovo Trasporto Viaggiatori SpA  
Viale del Policlinico 149/b – 00161 Roma

SIP Società Italiana di Pediatria  
Presidente Prof. Alberto Villani  
[presidenza@sip.it](mailto:presidenza@sip.it)

SIGO Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia  
Presidente prof. Antonio Chiàntera  
[federazione@sigo.it](mailto:federazione@sigo.it)

AOGOI Associazione Italiana Ostetrici Ginecologi  
Ospedalieri  
Presidente dott.ssa Elsa Viora  
[presidenza@aogoi.it](mailto:presidenza@aogoi.it)

SIN Società Italiana di Neonatologia  
Presidente Prof. Fabio Mosca  
[fabio.mosca@unimi.it](mailto:fabio.mosca@unimi.it)

AIBLUD  
Presidente Prof. Guido E. Moro e-mail:  
[guidoemoro@tiscali.it](mailto:guidoemoro@tiscali.it)

REGIONE VENETO – ASSESSORATO ALLA SANITÀ  
DIREZIONE REGIONALE PREVENZIONE  
COORDINAMENTO INTERREGIONALE DELLA  
PREVENZIONE  
[francesca.russo@regione.veneto.it](mailto:francesca.russo@regione.veneto.it)  
[coordinamentointerregionaleprevenzione@regione.veneto.it](mailto:coordinamentointerregionaleprevenzione@regione.veneto.it)  
ROMA

## **OGGETTO: Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes zoster**

L'Herpes zoster (HZ) è una patologia virale acuta determinata dalla riattivazione dell'infezione latente da virus varicella-zoster, un virus a DNA appartenente alla famiglia degli *Herpesviridae*, nelle radici dei gangli del sistema nervoso.

HZ è diffuso in tutto il mondo e la sua incidenza è correlata all'età della popolazione. Oltre all'età, la presenza di alcune patologie può aumentare il rischio di HZ o aggravarne il quadro sintomatologico. HZ può svilupparsi solo in persone che hanno precedentemente contratto la varicella o sono venute in contatto col virus della varicella, incluse quelle che sono state vaccinate con un vaccino vivo contro la varicella.

Clinicamente è caratterizzato da un esantema vescicolare di solito unilaterale frequentemente associato a dolore. La nevralgia post erpetica (PHN) costituisce la complicanza più frequente; la sovra-infezione batterica delle lesioni, la disseminazione cutanea, l'infezione polmonare, la miocardite, l'esofagite, la pancreatite, l'ulcerazione gastrica, l'angioite granulomatosa e l'interessamento del sistema nervoso centrale sono state segnalate come ulteriori possibili complicanze.

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019, per il quale è stata chiesta una proroga fino all'approvazione del nuovo PNPV, ha introdotto, fra le nuove vaccinazioni contenute nell'allegato B dell'intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni del 7 settembre 2016, quella contro HZ.

In particolare, il PNPV prevede che la vaccinazione anti HZ deve essere offerta attivamente ai soggetti di 65 anni d'età e ai soggetti a rischio a partire dai 50 anni di età. Oltre alla fascia d'età anziana, la vaccinazione va quindi offerta in presenza di diabete mellito, patologia cardiovascolare, BPCO, soggetti destinati a terapia immunosoppressiva.

Sinora era disponibile in Italia un vaccino vivo attenuato, in grado di ridurre di circa il 65% i casi di PHN, e circa il 50% di tutti i casi clinici di HZ. L'efficacia verso HZ decresce con l'età, passando dal 70% nei cinquantenni al 41% nei settantenni. Questo vaccino, indicato per l'immunizzazione di soggetti a partire da 50 anni d'età, necessita di una sola dose e può essere somministrato in concomitanza con il vaccino influenzale inattivato, con iniezioni separate ed in siti diversi di iniezione, mentre è stata osservata una riduzione dell'immunogenicità di questo vaccino se somministrato simultaneamente al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente in uno studio clinico di piccole dimensioni. Tuttavia, i dati raccolti in un ampio studio osservazionale non hanno indicato un rischio aumentato di sviluppare l'herpes zoster a seguito dell'uso concomitante dei due vaccini. Non sono disponibili dati sulla co-somministrazione con altri vaccini.

Quest'anno sarà commercializzato in Italia, tramite il canale pubblico, un nuovo vaccino ricombinante adiuvato contro HZ, indicato nelle persone a partire da 50 anni d'età e negli individui ad aumentato rischio di HZ a partire da 18 anni d'età.

In attesa del nuovo PNPV e di eventuali raccomandazioni del Gruppo Tecnico Consultivo Nazionale sulle Vaccinazioni - *National Immunization Technical Advisory Group* (NITAG), si descrivono di seguito le principali caratteristiche del nuovo vaccino.

L'efficacia di questo vaccino, valutata in persone a cui sono state somministrate due dosi a distanza di 2 mesi, è intorno al 97% nei cinquantenni e del 91% nelle persone ultrasettantenni. Negli studi effettuati, sono stati ridotti in modo significativo i ricoveri ospedalieri correlati a HZ.

Nei pazienti adulti (18 anni ed oltre) sottoposti a trapianti di cellule staminali ematopoietiche autologhe o affetti da neoplasie ematologiche, l'efficacia è stata, rispettivamente, pari a circa il 68% e l'87%.

Rispetto a PHN, l'efficacia varia da circa il 70% negli ultraottantenni a circa il 100% nei cinquantenni e la protezione vaccinale sembra perdurare per diversi anni<sup>1</sup>. Questo vaccino si è dimostrato efficace anche nel ridurre le complicanze correlate ad HZ diverse da PHN.

La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi a distanza di 2 mesi l'una dall'altra. In caso di necessità, tale periodo può essere aumentato fino a 6 mesi, oppure, in soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.

Questo vaccino può essere somministrato con la stessa schedula di vaccinazione in individui precedentemente vaccinati con il vaccino vivo attenuato contro HZ.

---

<sup>1</sup> Céline Boutry *et al.* The Adjuvated Recombinant Zoster Vaccine (RZV) Confers Long-term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study (ZOSTER-049) of Two Clinical Trials (ZOE-50 and ZOE-70). *OFID*, 2020;7(Suppl 1). Oral Abstracts

Può inoltre essere somministrato in concomitanza con il vaccino contro l'influenza stagionale inattivato non adiuvato, con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (in questo caso tuttavia si sono manifestate con maggior frequenza alcune reazioni avverse, come febbre e brividi) o con il vaccino difterico, tetanico e pertossico (componente acellulare) (dTpa) ad antigene ridotto.

I vaccini devono essere somministrati in siti di iniezione diversi.

A causa della mancanza di dati l'uso concomitante con altri vaccini non è raccomandato.

Non è raccomandato l'uso di questo vaccino in gravidanza, come misura precauzionale, in assenza di dati.

Con la presente si coglie anche l'occasione per informare che quanto riportato nella circolare n. 25631 del 30/07/2020 relativamente alla vaccinazione anti-zoster in concomitanza con altre vaccinazioni è sostituito dalle indicazioni riportate nella presente circolare.

Si invita a dare la massima diffusione alla presente nota circolare ai servizi e ai soggetti interessati.

**IL DIRETTORE GENERALE**

*\*F.to Dott. Giovanni Rezza*

*Il Direttore dell'Ufficio 5*  
Dott. Francesco Maraglino

**Referenti/Responsabili del procedimento:**  
Dott.ssa Patrizia Parodi  
email [p.parodi@sanita.it](mailto:p.parodi@sanita.it) tel. 06 5004 3144

*\* firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del D. Lgs. n. 39/1993*

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**  
**Atti amministrativi**  
**GIUNTA REGIONALE**

Delibera Num. 1077 del 12/07/2021

Seduta Num. 33

**Questo** lunedì 12 **del mese di** luglio  
**dell' anno** 2021 **si è riunita in** video conferenza  
**la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:**

1) Bonaccini Stefano	Presidente
2) Schlein Elena Ethel	Vicepresidente
3) Calvano Paolo	Assessore
4) Colla Vincenzo	Assessore
5) Corsini Andrea	Assessore
6) Lori Barbara	Assessore
7) Mammi Alessio	Assessore
8) Priolo Irene	Assessore
9) Salomoni Paola	Assessore

**Funge da Segretario l'Assessore:** Corsini Andrea

**Proposta:** GPG/2021/1114 del 01/07/2021

**Struttura proponente:** SERVIZIO PREVENZIONE COLLETTIVA E SANITA' PUBBLICA  
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

**Assessorato proponente:** ASSESSORE ALLE POLITICHE PER LA SALUTE

**Oggetto:** AGGIORNAMENTI SULL'OFFERTA GRATUITA DELLA VACCINAZIONE  
CONTRO L'HERPES ZOSTER.

**Iter di approvazione previsto:** Delibera ordinaria

**Responsabile del procedimento:** Christian Cintori

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Richiamati:

- l'Intesa (Rep. n. 33/CSR) del 25 marzo 2021, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, sancita in sede di Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sulla proroga del "Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019" al 31 dicembre 2021;
- la Circolare del Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - Ufficio 5 - Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale, Prot. n. 0008770-08/03/2021-DGPRES-MDS-P, con la quale viene fornito un aggiornamento sulla vaccinazione contro l'Herpes Zoster (HZ);
- il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025, approvato con l'Intesa sancita in sede di Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano in data 6 agosto 2020, con Repertorio n. 127/CSR, ai sensi dell'art. 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, che prevede azioni di promozione dell'adesione consapevole ai programmi vaccinali nella popolazione generale e in specifici gruppi a rischio;
- la propria deliberazione n. 1855 del 14 dicembre 2020 con la quale è stata recepita la succitata Intesa Stato-Regioni concernente il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025;
- il Patto per la Salute per gli anni 2019-2021, approvato con l'Intesa sancita in sede di Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano in data 18 dicembre 2019, con Repertorio n. 209/CSR, ai sensi dell'art. 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, e in particolare la Scheda 8 "Sviluppo dei servizi di prevenzione e tutela della salute. Sviluppo delle reti territoriali. Riordino della medicina generale" e la Scheda 12 "Prevenzione";
- il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, approvato con l'Intesa sancita in sede di Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano in

data 19 gennaio 2017, con Repertorio n. 10/CSR, ai sensi dell'art. 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, che evidenzia come obiettivo primario l'armonizzazione delle strategie vaccinali in atto nel Paese, al fine di garantire alla popolazione, indipendentemente dal luogo di residenza, reddito e livello socio-culturale, i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa sia come strumento di protezione individuale che di prevenzione collettiva, attraverso l'equità nell'accesso a vaccini di elevata qualità, anche sotto il profilo della sicurezza, e disponibili nel tempo (prevenendo, il più possibile, situazioni di carenza), e a servizi di immunizzazione di livello eccellente;

- il Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale 2017, approvato con propria deliberazione n. 427 del 5 aprile 2017, che prevede di perseguire con la massima efficacia le strategie vaccinali, nonché di garantire le attività di sorveglianza e controllo delle malattie infettive prevenibili con vaccinazioni, in coerenza con il sopra citato Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019;
- la Circolare del Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - Ufficio V - Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale, Prot. n. 0007903-09/03/2017-DGPRE-P, con la quale vengono fornite indicazioni per garantire la realizzazione completa del PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale;
- il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 recante "Definizione e aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" ed in particolare:
  - l'art. 2, comma 1, che prevede che nell'ambito della Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, il Servizio Sanitario Nazionale garantisca, tra l'altro, la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive e parassitarie, inclusi i programmi vaccinali;
- la propria deliberazione n. 693 del 14 maggio 2018 avente ad oggetto "Implementazione del Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale - Anno 2018";
- la propria deliberazione n. 788 del 28 maggio 2018 con la quale è stato prorogato al 31 dicembre 2019 il Piano

Regionale della Prevenzione 2015-2018, di cui alla propria deliberazione n. 771/2015, approvando conseguentemente la rimodulazione e la progettazione del Piano in parola per gli anni 2018-2019;

Evidenziato che nei "Sistemi di sorveglianza in Emilia-Romagna" contenuti nel suddetto Piano Regionale della Prevenzione 2015-2019 si rafforza, fra l'altro, la necessità di consolidare e migliorare i livelli di copertura vaccinali raggiunti e di promuovere la qualità delle vaccinazioni in Emilia-Romagna;

Rilevato che la propria deliberazione n. 427 del 5 aprile 2017 prevede l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'Herpes Zoster alle persone di 65 anni di età e alle persone a rischio a partire dai 50 anni di età, in coerenza con il succitato Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019, prorogato al 31 dicembre 2021;

Considerato opportuno dare applicazione alle indicazioni sopra esposte, stabilendo di utilizzare il vaccino glicoproteico adiuvato contro l'Herpes Zoster (HZ) per le persone rientranti nelle fasce d'età e con patologie per le quali non vi è indicazione all'utilizzo del vaccino a virus vivo attenuato e per le persone con aumentato rischio di infezione da HZ o di complicanze associate;

Ritenuto pertanto necessario:

- confermare l'offerta gratuita, su richiesta, della vaccinazione anti Herpes Zoster con vaccino glicoproteico adiuvato alle persone rientranti nella fascia d'età 18-49 anni che presentino le seguenti condizioni: cardiopatie croniche (esclusa l'ipertensione isolata), diabete mellito, malattie polmonari croniche, candidati a terapia immunosoppressiva, malattie reumatologiche in attesa o in corso di terapia immunosoppressiva, patologie oncologiche e oncoematologiche, trattamento dialitico, positività al virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV), attesa di trapianto di organo solido, trapiantati di organo solido e trapiantati con cellule staminali emopoietiche;
- confermare l'offerta gratuita, su richiesta, della vaccinazione anti Herpes Zoster con vaccino glicoproteico adiuvato alle persone con età uguale o superiore ai 50 anni che presentino rischio aumentato di Herpes Zoster o di complicanze associate: diabete mellito trattato con terapia insulinica o con almeno due farmaci ipoglicemizzanti o diabete con complicanze, cardiopatie croniche con scompenso cardiaco in classe avanzata - NYHA

III-IV, post shock cardiogeno, portatori di dispositivi medici cardiaci impiantati attivi, broncopneumopatie croniche ostruttive, asma, fibrosi polmonare idiopatica, soggetti in ossigenoterapia, candidati a terapia immunosoppressiva, malattie reumatologiche in attesa o in corso di terapia immunosoppressiva, patologie oncologiche e oncoematologiche, trattamento dialitico, positività al virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV), attesa di trapianto di organo solido, trapiantati di organo solido e trapiantati con cellule staminali emopoietiche;

Visti:

- la L.R. 12 maggio 1994, n. 19 "Norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale ai sensi del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, modificato dal Decreto Legislativo 7 dicembre 1993, n. 517" e successive modifiche;
- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporti di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e successive modificazioni;
- la L.R. 23 dicembre 2004, n. 29 "Norme generali sull'organizzazione ed il funzionamento del Servizio Sanitario Regionale" e successive modifiche;
- il D.Lgs. 14 marzo 2013, n. 33 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle Pubbliche Amministrazioni" e ss.mm.ii.;
- la propria deliberazione n. 111 del 28 gennaio 2021 avente per oggetto: "Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza. Anni 2021-2023", ed in particolare l'Allegato D) "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.Lgs. n. 33 del 2013. Attuazione del Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione 2021-2023";

Richiamate:

- la propria deliberazione n. 2416 del 29 dicembre 2008 avente per oggetto: "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e successive modificazioni;

- la propria deliberazione n. 468 del 10 aprile 2017 avente ad oggetto: "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna", ed in particolare gli artt. 21 e 22 dell'Allegato A), parte integrante e sostanziale della deliberazione medesima;
- le Circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG/2017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017 relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni, predisposte in attuazione della propria deliberazione n. 468/2017;
- la determinazione dirigenziale n. 15571 del 14 settembre 2020 avente ad oggetto: "Conferimento dell'incarico di Responsabile del Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica nell'ambito della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";
- la determinazione dirigenziale n. 18896 del 29 ottobre 2020 avente ad oggetto: "Deleghe a tre Dirigenti Professional assegnati funzionalmente al Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica e nomina Responsabili di procedimento";
- la propria deliberazione n. 2013 del 28 dicembre 2020 avente ad oggetto: "Indirizzi organizzativi per il consolidamento e il potenziamento delle capacità amministrative dell'Ente per il conseguimento degli obiettivi del programma di mandato, per fare fronte alla programmazione comunitaria 2021/2027 e primo adeguamento delle strutture regionali conseguenti alla soppressione dell'IBACN";
- la propria deliberazione n. 2018 del 28 dicembre 2020 avente ad oggetto: "Affidamento degli incarichi di Direttore Generale della Giunta Regionale, ai sensi dell'art. 43 della L.R. 43/2001 e ss.mm.ii.";
- la propria deliberazione n. 771 del 24 maggio 2021 avente ad oggetto: "Rafforzamento delle capacità amministrative dell'Ente. Secondo adeguamento degli assetti organizzativi e Linee di Indirizzo 2021";

Dato atto che il Responsabile del Procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale di interessi;

Dato atto dei pareri allegati;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute;

A voti unanimi e palesi

**D E L I B E R A**

1. di stabilire di utilizzare il vaccino glicoproteico adiuvato contro l'Herpes Zoster (HZ) per le persone rientranti nelle fasce d'età e con patologie per le quali non vi è indicazione all'utilizzo del vaccino a virus vivo attenuato e per le persone con aumentato rischio di infezione da HZ o di complicanze associate;
2. di confermare l'offerta gratuita, su richiesta, della vaccinazione anti Herpes Zoster con vaccino glicoproteico adiuvato alle persone rientranti nella fascia d'età 18-49 anni che presentino le seguenti condizioni: cardiopatie croniche (esclusa l'ipertensione isolata), diabete mellito, malattie polmonari croniche, candidati a terapia immunosoppressiva, malattie reumatologiche in attesa o in corso di terapia immunosoppressiva, patologie oncologiche e oncoematologiche, trattamento dialitico, positività al virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV), attesa di trapianto di organo solido, trapiantati di organo solido e trapiantati con cellule staminali emopoietiche;
3. di confermare l'offerta gratuita, su richiesta, della vaccinazione anti Herpes Zoster con vaccino glicoproteico adiuvato alle persone con età uguale o superiore ai 50 anni che presentino rischio aumentato di Herpes Zoster o di complicanze associate: diabete mellito trattato con terapia insulinica o con almeno due farmaci ipoglicemizzanti o diabete con complicanze, cardiopatie croniche con scompenso cardiaco in classe avanzata - NYHA III-IV, post shock cardiogeno, portatori di dispositivi medici cardiaci impiantati attivi, broncopneumopatie croniche ostruttive, asma, fibrosi polmonare idiopatica, soggetti in ossigenoterapia, candidati a terapia immunosoppressiva, malattie reumatologiche in attesa o in corso di terapia immunosoppressiva, patologie oncologiche e oncoematologiche, trattamento dialitico, positività al virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV), attesa di trapianto di organo solido, trapiantati di organo solido e trapiantati con cellule staminali emopoietiche;
4. di provvedere alla pubblicazione del presente atto, ai sensi dell'art. 7 bis, comma 3, del D.Lgs. n. 33/2013 e ss.mm.ii., secondo quanto previsto nel Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza (PTPCT);

5. di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione Emilia-Romagna Telematico.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Giuseppe Diegoli, Responsabile del SERVIZIO PREVENZIONE COLLETTIVA E SANITA' PUBBLICA esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di legittimità in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2021/1114

IN FEDE

Giuseppe Diegoli

REGIONE EMILIA-ROMAGNA  
Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Kyriakoula Petropulacos, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di merito in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2021/1114

IN FEDE

Kyriakoula Petropulacos

**REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

**Atti amministrativi**

**GIUNTA REGIONALE**

Delibera Num. 1077 del 12/07/2021

Seduta Num. 33

OMISSIS

---

L'assessore Segretario

Corsini Andrea

---

Servizi Affari della Presidenza

Firmato digitalmente dal Responsabile Roberta Bianchedi

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Shingrix polvere e sospensione per sospensione iniettabile  
Vaccino per l'herpes zoster (ricombinante, adiuvato)

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene:  
Antigene glicoproteina E<sup>2,3</sup> del Virus Varicella Zoster<sup>1</sup> 50 microgrammi

<sup>1</sup> Virus Varicella Zoster = VZV

<sup>2</sup> adiuvato con AS01<sub>B</sub> contenente:

estratto di pianta *Quillaja saponaria* Molina, frazione 21 (QS-21) 50 microgrammi

3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) da *Salmonella minnesota* 50 microgrammi

<sup>3</sup> glicoproteina E (gE) prodotta con tecnologia DNA ricombinante in cellule di ovaie di criceto cinese (CHO)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e sospensione per sospensione iniettabile.

La polvere è bianca.

La sospensione è un liquido opalescente, da incolore a marrone pallido.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Shingrix è indicato per la prevenzione dell'herpes zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (PHN), in:

- adulti di età pari o superiore a 50 anni
- adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ.

L'uso di Shingrix deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La schedula di vaccinazione primaria consiste di due dosi da 0,5 ml ciascuna: una dose iniziale seguita da una seconda dose 2 mesi dopo.

Se è necessaria flessibilità nella schedula di vaccinazione, la seconda dose può essere somministrata tra 2 e 6 mesi dopo la prima dose (vedere paragrafo 5.1).

Per i soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di



malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo la vaccinazione primaria (vedere paragrafo 5.1).

Shingrix può essere somministrato con la stessa schedula di vaccinazione in individui precedentemente vaccinati con il vaccino vivo attenuato dell' HZ (vedere paragrafo 5.1).

Shingrix non è indicato per la prevenzione dell'infezione primaria da varicella (chickenpox).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Shingrix nei bambini e negli adolescenti non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Solo per via intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea.

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Prima dell'immunizzazione

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e supervisione medica devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con Shingrix deve essere posticipata nei soggetti che soffrono di una malattia febbrile acuta grave. Tuttavia, la presenza di una infezione lieve, come un raffreddore, non necessita di rinviare la vaccinazione.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Il vaccino è solo per uso profilattico e non è destinato al trattamento di malattia clinica conclamata.

Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare o intradermica.

La somministrazione per via sottocutanea non è raccomandata.

L'errata somministrazione per via sottocutanea può portare ad un aumento delle reazioni locali transitorie.

Shingrix deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione in quanto in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di

recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Non ci sono dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia a supporto della sostituzione di una dose di Shingrix con una dose di un altro vaccino HZ.

Ci sono dati limitati a supporto dell'uso di Shingrix in individui con una storia di HZ (vedere paragrafo 5.1). Gli operatori sanitari devono pertanto valutare i benefici e i rischi della vaccinazione HZ su base individuale.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza potassio”.

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Shingrix può essere somministrato in concomitanza con il vaccino contro l'influenza stagionale inattivato non adiuvato, con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) o con il vaccino ,difterico, tetanico e pertossico (componente acellulare) (dTpa) ad antigene ridotto.. I vaccini devono essere somministrati in siti di iniezione diversi.

In tre studi clinici, controllati, in aperto, di fase III, adulti di età  $\geq 50$  anni sono stati randomizzati a ricevere 2 dosi di Shingrix a distanza di 2 mesi, somministrate sia contemporaneamente alla prima dose o non contemporaneamente ad un vaccino antinfluenzale stagionale inattivato non adiuvato (N=828; Zoster-004), a un vaccino PPV23 (N=865; Zoster-035) o a un vaccino dTpa formulato con 0.3 milligrammi di Al<sup>3+</sup> (N=830; Zoster-042).

Le risposte immunitarie dei vaccini co-somministrati non sono state influenzate, ad eccezione delle medie geometriche delle concentrazioni più basse (GMCs) per uno degli antigeni della pertosse (pertactina) quando Shingrix è co-somministrato con il vaccino dTpa. Non è nota la rilevanza clinica di questi dati.

Le reazioni avverse febbre e brividi si sono manifestate con maggiore frequenza quando il vaccino PPV23 viene somministrato in concomitanza con Shingrix.

A causa della mancanza di dati l'uso concomitante con altri vaccini non è raccomandato.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati riguardanti l'uso di Shingrix nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Shingrix durante la gravidanza.

## Allattamento

Non è stato studiato l'effetto sui bambini allattati al seno da mamme a cui è stato somministrato Shingrix.

Non è noto se Shingrix sia escreto nel latte materno.

## Fertilità

Gli studi su animali indicano che non ci sono effetti diretti o indiretti sulla fertilità nei maschi e nelle femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti di Shingrix sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Shingrix può avere una leggera influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari nei 2-3 giorni successivi alla vaccinazione. Si possono verificare affaticamento e malessere dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In adulti di 50 anni di età e oltre, l'effetto indesiderato più frequentemente riportato è stato dolore al sito di iniezione (68,1% globale/dose; 3,8% massiccia/dose), mialgia (32,9% globale/dose; 2,9% massiccia/dose), affaticamento (32,2% globale/dose; 3,0% massiccia/dose) e cefalea (26,3% globale/dose; 1,9% massiccia/dose). La maggioranza di queste reazioni è stata non di lunga durata (durata media da 2 a 3 giorni). Le reazioni riportate come gravi hanno avuto una durata da 1 a 2 giorni.

Negli adulti di età  $\geq 18$  anni che sono immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia (indicata come immunocompromissione (IC)), il profilo di sicurezza era coerente con quello osservato negli adulti di età pari o superiore a 50 anni. I dati negli adulti, di età compresa tra 18 e 49 anni, ad aumentato rischio di HZ che non sono IC sono limitati.

Complessivamente, si è verificata una maggiore incidenza di alcune reazioni avverse nelle fasce di età più giovani:

- studi in adulti con IC di età  $\geq 18$  anni (analisi aggregata): l'incidenza di dolore nel sito di iniezione, affaticamento, mialgia, mal di testa, brividi e febbre era più elevata negli adulti di età compresa tra 18 e 49 anni rispetto a quelli di età pari o superiore a 50 anni .

- studi negli adulti di età  $\geq 50$  anni (analisi aggregata): l'incidenza di mialgia, affaticamento, mal di testa, brividi, febbre e sintomi gastrointestinali è stata più elevata negli adulti di età compresa tra 50 e 69 anni rispetto a quelli di età pari o superiore a 70 anni.

#### Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza presentato di seguito è basato su un'analisi aggregata di dati generati da studi clinici placebo-controllati su 5.887 adulti di età compresa fra 50-69 anni e 8.758 adulti di età  $\geq 70$  anni.

Negli studi clinici in adulti con IC di età  $\geq 18$  anni (1.587 soggetti) il profilo di sicurezza è coerente con i dati presentati nella Tabella seguente.

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate durante la sorveglianza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in accordo alla seguente frequenza:

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)

Le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità all'interno di ciascuna classe di frequenza

Classificazione per sistemi e organi <sup>1</sup>	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità inclusa rash, orticaria, angioedema <sup>2</sup>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	cefalea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	sintomi gastrointestinali (inclusi nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	mialgia
	Non comune	artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Molto comune	reazione al sito di iniezione (come dolore, rossore, gonfiore), affaticamento, brividi, febbre
	Comune	prurito al sito di iniezione, malessere

<sup>1</sup>In accordo alla terminologia MedDRA (dizionario medico per attività registrative)

<sup>2</sup> Reazioni avverse da segnalazioni spontanee

#### 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**

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini varicella zoster, ATC code: J07BK03

#### Meccanismo d'azione

Shingrix è stato progettato combinando l'antigene specifico (gE) di VZV con un sistema adiuvante (AS01<sub>B</sub>) per indurre risposte immunitarie cellulari e umorali specifiche all'antigene in individui con immunità preesistente verso VZV.

I dati pre-clinici mostrano che AS01<sub>B</sub> induce un'attivazione locale e transitoria del sistema immunitario innato attraverso specifici percorsi molecolari. Ciò facilita il reclutamento e l'attivazione di cellule presentanti l'antigene che trasportano antigeni derivati da gE nel linfonodo drenante, che a sua volta porta alla generazione di cellule CD4<sup>+</sup> T e anticorpi specifici. L'effetto adiuvante di AS01<sub>B</sub> è il risultato di interazioni tra MPL e QS-21 formulati in liposomi.

### Efficacia di Shingrix

#### *Efficacia verso Herpes Zoster (HZ) e verso la Nevralgia Post-erpetica (PHN)*

Sono stati condotti due studi di fase III, placebo-controllati, con osservatore in cieco che hanno valutato l'efficacia di Shingrix in adulti di età  $\geq 50$  anni con 2 dosi somministrate a distanza di 2 mesi:

- ZOE-50 (Zoster-006): Coorte Totale dei Vaccinati (TVC) 15.405 adulti  $\geq 50$  anni che hanno ricevuto almeno una dose di Shingrix (N=7.695) o placebo (N=7.710),
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC di 13.900 adulti  $\geq 70$  anni che hanno ricevuto almeno una dose di Shingrix (N=6.950) o placebo (N=6.950).

Gli studi non sono stati disegnati per dimostrare l'efficacia in sottogruppi di individui fragili, compresi quelli con multiple comorbidità, sebbene questi soggetti non siano stati esclusi dagli studi.

Sono stati condotti due studi di fase III, placebo-controllati, con osservatore in cieco che hanno valutato l'efficacia di Shingrix in adulti con IC di età  $\geq 18$  anni con 2 dosi somministrate a distanza di 1-2 mesi:

- Zoster-002: TVC di 1.846 pazienti soggetti a trapianti di cellule staminali ematopoietiche autologhe (aHSCT) che hanno ricevuto almeno una dose di Shingrix (N = 922) o placebo (N = 924) 50-70 giorni post-trapianto, il 21,3% (Shingrix) e il 20,5% (placebo) dei soggetti hanno ricevuto almeno un trattamento immunosoppressivo (IS) (per una durata di almeno un giorno) da HSCT fino a 30 giorni dopo la dose 2 (TVC). La percentuale di soggetti per malattia di base era: 53,1% (Shingrix) e 53,4% (placebo) per mieloma multiplo (MM) e 46,9% (Shingrix) e 46,6% (placebo) per altre diagnosi.
- Zoster-039: TVC di 562 soggetti con neoplasie ematologiche che hanno ricevuto almeno una dose di Shingrix (N = 283) o placebo (N = 279) durante un ciclo di terapia del cancro (37%) o dopo il ciclo completo di terapia del cancro (63%). La percentuale di soggetti per malattia sottostante era: 70,7% (Shingrix) e 71,3% (placebo) per MM e altre malattie, 14,5% (Shingrix) e 14,0% (placebo) per linfoma a cellule B non Hodgkin (NHBCL) e 14,8 % (Shingrix) e 14,7% (placebo) per leucemia linfocitica cronica (LLC.)

Questi studi non sono stati progettati per valutare l'impatto dell'uso concomitante di terapia IS sull'efficacia del vaccino o per valutare l'impatto di trattamenti IS specifici sull'efficacia del vaccino. La maggior parte dei soggetti vaccinati non era in terapia IS al momento della vaccinazione (vedere sopra). Non tutti i tipi di terapie IS sono stati utilizzati nelle popolazioni studiate.

L'incidenza di casi di HZ e PHN così come l'efficacia del vaccino sono stati osservati nella Coorte Totale dei Vaccinati modificata (mTVC), ossia escludendo gli adulti che non hanno ricevuto la seconda dose di vaccino o quelli per i quali è stata confermata la diagnosi di HZ entro 1 mese dopo la seconda dose.

Shingrix ha significativamente ridotto l'incidenza di HZ rispetto al placebo in:

- adulti di età  $\geq 50$  anni (ZOE-50): (6 vs 210 casi);
- adulti di età  $\geq 70$  anni (analisi aggregata di ZOE-50 e ZOE-70): 25 vs 284 casi;
- adulti di età  $\geq 18$  anni con aHSCT (Zoster-002): 49 vs 135 casi;
- adulti di età  $\geq 18$  anni con neoplasie ematologiche (Zoster-039): 2 vs 14 casi. L'efficacia del vaccino è stata valutata post-hoc.

Risultati di efficacia del vaccino verso HZ sono presentati in Tabella 1.

**Tabella 1:** Efficacia di Shingrix verso HZ (mTVC)

Età (anni)	Shingrix			Placebo			Efficacia del vaccino (%) [95% IC]
	Numero di soggetti valutati	Numero di casi HZ	Tasso di incidenza per 1000 anni persona	Numero di soggetti valutati	Numero di casi HZ	Tasso di incidenza per 1000 anni persona	
<b>ZOE-50*</b>							
≥ 50	7.344	6	0,3	7.415	210	9,1	<b>97,2</b> [93,7; 99,0]
50-59	3.492	3	0,3	3.525	87	7,8	<b>96,6</b> [89,6; 99,4]
≥ 60	3.852	3	0,2	3.890	123	10,2	<b>97,6</b> [92,7; 99,6]
60-69	2.141	2	0,3	2.166	75	10,8	<b>97,4</b> [90,1; 99,7]
<b>Analisi aggregata ZOE-50 e ZOE-70**</b>							
≥ 70	8.250	25	0,8	8.346	284	9,3	<b>91,3</b> [86,8 ; 94,5]
70-79	6.468	19	0,8	6.554	216	8,9	<b>91,3</b> [86,0; 94,9]
≥ 80	1.782	6	1,0	1.792	68	11,1	<b>91,4</b> [80,2; 97,0]
<b>Zoster-002*** (soggetti aHSCT #)</b>							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	<b>68,2</b> [55,5; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	<b>71,8</b> [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	<b>67,3</b> [52,6; 77,9]
<b>Zoster-039 (pazienti con neoplasie ematologiche#)</b>							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	<b>87,2****</b> [44,2; 98,6]

IC Intervallo di Confidenza

\* In un periodo di follow-up medio di 3,1 anni

\*\* In un periodo di follow-up medio di 4,0 anni

I dati ottenuti nei soggetti di età ≥ 70 anni provengono dalle analisi aggregate predefinite di ZOE-50 e ZOE-70 (mTVC) poiché queste analisi forniscono le stime più robuste per l'efficacia del vaccino in questo gruppo di età.

\*\*\* Per un periodo di follow-up mediano di 21 mesi

\*\*\*\* Il calcolo del VE è stato eseguito post-hoc; periodo di follow-up mediano di 11,1 mesi

# è stata consentita la profilassi virale in linea con lo standard di cura locale

Negli studi ZOE-50 e ZOE-70 sono stati arruolati circa 13.000 soggetti con condizioni mediche sottostanti, incluse le condizioni associate ad un rischio più elevato di HZ. L'analisi post-hoc dell'efficacia contro HZ confermato eseguita in pazienti con condizioni comuni (malattia renale cronica, malattia polmonare cronica ostruttiva, malattia dell'arteria coronarica, depressione o diabete mellito), indica che l'efficacia del vaccino è allineata con l'efficacia complessiva verso HZ.

Shingrix ha significativamente diminuito l'incidenza di PHN confrontato con placebo in:

- adulti di età ≥ 50 anni (ZOE-50): 0 vs 18 casi;
- adulti di età ≥ 70 anni (analisi aggregata di ZOE-50 e ZOE-70): 4 vs 36 casi;
- adulti di età ≥ 18 anni con aHSCT (Zoster-002): 1 vs. 9 casi.

Risultati di efficacia del vaccino verso PHN sono presentati in Tabella 2.

**Tabella 2:** Efficacia di Shingrix contro la PHN

Età (anni)	Shingrix			Placebo			Efficacia del vaccino (%) [95% IC]
	Numero di soggetti valutati	Numero di casi di PHN*	Tasso di incidenza per 1000 anni persona	Numero di soggetti valutati	Numero di casi di PHN	Tasso di incidenza per 1000 anni persona	
<b>ZOE-50**</b>							
≥ 50	7.340	0	0,0	7.413	18	0,6	<b>100</b> [77,1; 100]
50-59	3.491	0	0,0	3.523	8	0,6	<b>100</b> [40,8; 100]
≥ 60	3.849	0	0,0	3.890	10	0,7	<b>100</b> [55,2; 100]
60-69	2.140	0	0,0	2.166	2	0,2	<b>100<sup>§</sup></b> [< 0; 100]
<b>Analisi aggregata ZOE-50 e ZOE-70***</b>							
≥ 70	8.250	4	0,1	8.346	36	1,2	<b>88,8</b> [68,7; 97,1]
70-79	6.468	2	0,1	6.554	29	1,2	<b>93,0</b> [72,4; 99,2]
≥ 80	1.782	2	0,3	1.792	7	1,1	<b>71,2<sup>§</sup></b> [< 0; 97,1]
<b>Zoster-002**** (soggetti aHSCT #)</b>							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	<b>89,3</b> [22,5; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	<b>100,0<sup>§</sup></b> [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	<b>88,0</b> [10,4; 99,8]

\* PHN definito come dolore zoster-associato valutato come  $\geq 3$  (in una scala da 0-10), persistente o con comparsa dopo più di 90 giorni dopo l'inizio del rash da zoster utilizzando lo Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)

IC Intervallo di Confidenza

\*\* In un periodo di follow-up medio di 4,1 anni

\*\*\* In un periodo di follow-up medio di 4,0 anni

I dati ottenuti nei soggetti di età  $\geq 70$  anni provengono dalle analisi aggregate predefinite di ZOE-50 e ZOE-70 (mTVC) poiché queste analisi forniscono le stime più robuste per l'efficacia del vaccino in questo gruppo di età.

\*\*\*\* In un periodo di follow-up mediano di 21 mesi

§ Non statisticamente significativo

# è stata consentita profilassi antivirale in linea con gli standard di cura locali

Il beneficio di Shingrix nella prevenzione della PHN può essere attribuito all'effetto del vaccino sulla prevenzione dell'HZ. Non poteva essere dimostrata un'ulteriore riduzione dell'incidenza di PHN nei soggetti con HZ confermato, a causa del numero limitato di casi di HZ nel gruppo vaccino.

Al quarto anno successivo alla vaccinazione, l'efficacia contro HZ è stata pari a 93,1% (95% IC: 81,2; 98,2) e 87,9% (95% IC: 73,3; 95,4) negli adulti di età  $\geq 50$  anni (ZOE-50) e in adulti di età  $\geq 70$  anni (raggruppati ZOE-50 e ZOE-70), rispettivamente.

La durata della protezione oltre i 4 anni è attualmente in fase di valutazione.

Nello Zoster-002, durante un periodo di follow-up a partire da 1 mese dopo la dose 2 (cioè corrispondente a circa 6 mesi dopo un aHSCT) fino a 1 anno dopo un aHSCT, quando il rischio per HZ è il più alto, l'efficacia contro HZ era del 76,2% (IC al 95%: 61,1; 86,0).

#### Efficacia contro le complicanze associate all'HZ diverse da PHN

Le complicanze (diverse da PHN) correlate all'HZ valutate erano: vasculiti da HZ, malattia disseminata, patologia oftalmica, patologia neurologica incluso ictus e patologia viscerale. Nell'analisi aggregata di ZOE-50 e ZOE-70, Shingrix ha significativamente ridotto queste complicanze correlate all'HZ del 93,7% (95% IC: 59,5; 99,9) e 91,6% (95% IC: 43,3; 99,8) negli adulti di età  $\geq 50$  anni (1 caso vs 16) e negli adulti di età  $\geq 70$  anni (1 caso vs 12), rispettivamente. Durante questi studi non sono stati riportati casi di patologia viscerale o ictus.

In Zoster-002, Shingrix ha ridotto significativamente le complicanze correlate alla HZ del 77,8% (IC 95%: 19,0; 96,0) in pazienti di età  $\geq 18$  anni con HSCT (3 vs 13 casi).

Inoltre, in Zoster-002, Shingrix ha ridotto in modo significativo i ricoveri ospedalieri correlati all'HZ dell'84,7% (IC 95%: 32,1; 96,6) (2 vs 13 casi).

#### Effetto di Shingrix sul dolore associato a HZ

Nel complesso in ZOE-50 e in ZOE-70, vi era una tendenza generale di dolore meno grave associato a HZ in soggetti vaccinati con Shingrix rispetto al placebo. A seguito dell'elevata efficacia del vaccino nei confronti di HZ, si è registrato un basso numero di casi e non è stato quindi possibile trarre conclusioni definitive su questi obiettivi dello studio.

Nei soggetti  $\geq 70$  anni con almeno un episodio di HZ confermato (ZOE-50 e ZOE-70 aggregati), Shingrix ha ridotto significativamente l'utilizzo e la durata delle terapie per il dolore associato ad HZ del 39,0% (95% IC: 11,9; 63,3) e 50,6% (95% IC: 8,8; 73,2) rispettivamente. La durata mediana dell'uso del farmaco per il dolore era rispettivamente di 32 e 44 giorni nel gruppo Shingrix e nel gruppo placebo.

In soggetti con almeno un episodio di HZ confermato, Shingrix ha ridotto significativamente il punteggio medio del dolore massimo rispetto al placebo sull'intero episodio di HZ (media = 3,9 vs 5,5, valore P = 0,049 e media = 4,5 vs 5,6, valore P = 0,043, in soggetti  $\geq 50$  anni (ZOE-50) e  $\geq 70$  anni (ZOE-50 e ZOE-70 aggregati), rispettivamente. Inoltre, in soggetti di età  $\geq 70$  anni (ZOE-50 e ZOE-70 aggregati), Shingrix ha ridotto significativamente il punteggio massimo di dolore peggiore rispetto al placebo sull'intero episodio di HZ (media = 5,7 vs 7,0, valore P = 0,032).

Il punteggio dell'impatto della malattia (BOI) incorpora l'incidenza di HZ con la gravità e la durata del dolore acuto e cronico correlato a HZ in un periodo di 6 mesi dopo l'insorgenza dell'eruzione. L'efficacia nella riduzione del BOI era del 98,4% (IC 95%: 92,2; 100) in soggetti di età  $\geq 50$  anni (ZOE-50) e 92,1% (IC 95%: 90,4; 93,8) in soggetti  $\geq 70$  anni (ZOE-50 e ZOE-70 aggregati).

In Zoster-002, Shingrix ha ridotto significativamente la durata del dolore severo "più elevato" associato a HZ del 38,5% (IC 95%: 11,0; 57,6) in pazienti di età  $\geq 18$  anni con aHSCT con almeno un episodio di HZ confermato. Shingrix ha ridotto significativamente il punteggio medio massimo del dolore rispetto al placebo nell'intero episodio di HZ (media = 4,7 contro 5,7, valore-P = 0,018) e il punteggio peggiore massimo del dolore rispetto al placebo durante l'intero episodio di HZ (media = 5,8 contro 7,1, valore- P = 0,011)

La percentuale di soggetti con almeno un episodio di HZ confermato in Zoster-002 utilizzando almeno un antidolorifico era del 65,3% e 69,6% nel gruppo Shingrix e placebo, rispettivamente. La durata mediana dell'uso di antidolorifici è stata di 21,5 e 47,5 giorni nel gruppo Shingrix e placebo, rispettivamente.

Inoltre, in Zoster-002, l'efficacia nel ridurre il punteggio BOI è stata dell'82,5% (IC 95%: 73,6%, 91,4%).

### Immunogenicità di Shingrix

Non è stato stabilito un correlato immunologico di protezione; quindi il livello di risposta immunitaria che fornisce protezione contro HZ è sconosciuto.

In adulti di età  $\geq 50$  anni, le risposte immunitarie a Shingrix, somministrato in due dosi a due mesi di distanza, sono state valutate in un sottoinsieme di soggetti dagli studi di efficacia di fase III ZOE-50 [immunità umorale e immunità cellulo-mediata (CMI)] e ZOE-70 (immunità umorale). Le gE-specifiche (umorali e CMI) indotte da Shingrix sono presentati in Tabella 3 e 4 rispettivamente.

**Tabella 3:** Immunogenicità umorale di Shingrix in adulti di età  $\geq 50$  anni (coorte ATP per l'immunogenicità)

Risposta immunitaria anti-gE <sup>^</sup>						
Gruppo di età (anni)	Mese 3*			Mese 38**		
	N	GMC (mIU/ml) (95% IC)	Aumento mediano delle concentrazioni rispetto alla pre-vaccinazione (Q1; Q3)	N	GMC(mIU/ml) (95% IC)	Aumento mediano delle concentrazioni rispetto alla pre-vaccinazione (Q1; Q3)
<b>ZOE-50</b>						
$\geq 50$	1.070	52.376,6 (50.264,1; 54.577,9)	41,9 (20,8; 86,9)	967	11.919,6 (11.345,6; 12.522,7)	9,3 (4,9; 19,5)
<b>Analisi aggregata ZOE-50 e ZOE-70</b>						
$\geq 70$	742	49.691,5 (47.250,8; 52.258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10.507,7 (9.899,2; 11.153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP According-To-Protocol

<sup>^</sup> Risposta immunitaria anti-gE = livello di anticorpi anti-gE, misurata con un test immunosorbente legato all'enzima anti-gE (gE ELISA)

\* Mese 3 = 1 mese dopo la dose 2

\*\* Mese 38 = 3 anni dopo la dose 2

N Numero di soggetti valutati al momento specificato (per la GMC)

IC Intervallo di Confidenza

GMC Media geometrica della concentrazione

Q1; Q3 Primo e terzo quartile

**Tabella 4:** Immunità cellulo-mediata di Shingrix negli adulti di età  $\geq 50$  anni (Coorte ATP per l'immunogenicità)

Risposta gE-specifica cellule T CD4[2+] ^						
Gruppo di età (anni)	Mese 3*			Mese 38**		
	N	Frequenza mediana (Q1; Q3)	Aumento mediano della frequenza rispetto alla pre-vaccinazione (Q1; Q3)	N	Frequenza mediana (Q1; Q3)	Aumento mediano della frequenza rispetto alla pre-vaccinazione (Q1; Q3)
<b>ZOE-50</b>						
$\geq 50$	164	1.844,1 (1.253,6; 2.932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1.206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
$\geq 70^{***}$	52	1.494,6 (922,9; 2.067,1)	33,2 (10,0; 1.052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP According-To-Protocol

^ Risposta gE-specifica delle cellule CD4 [2+] T = attività delle cellule CD4+ T gE-specifiche, misurata mediante saggio di colorazione intracellulare di citocina (ICS) (cellule CD4 [2+] T= cellule T CD4 + esprimenti almeno 2 di 4 marcatori immunitari selezionati)

\* Mese 3 = 1 mese dopo la dose 2

\*\* Mese 38 = 3 anni dopo la dose 2

N Numero di soggetti valutati al momento specificato per la frequenza mediana

Q1; Q3 Primo e terzo quartile

\*\*\* I dati delle cellule CD4 [2+] gE-specifiche nel gruppo di età  $\geq 70$  anni sono stati generati solo in ZOE-50 poiché l'attività delle cellule CD4+ T non è stata valutata in ZOE-70

I dati provenienti da uno studio clinico di follow-up di fase II, in aperto, a singolo gruppo, in adulti di età  $\geq 60$  anni (Zoster-024) indicano che la risposta immunitaria indotta dal vaccino (umorale e CMI) persiste fino a circa 6 anni dopo una schedula 0, 2 mesi (N = 119). La concentrazione mediana degli anticorpi anti-gE era di oltre 7 volte superiore alla concentrazione mediana pre-vaccinazione al basale. La frequenza mediana di cellule CD4 [2+] T gE-specifiche era 3,7 volte superiore alla frequenza mediana pre-vaccinazione al basale.

Negli adulti di età  $\geq 18$  anni con IC, le risposte umorali e CMI a Shingrix, somministrato in due dosi a 1-2 mesi di distanza, sono state valutate in:

- uno studio di fase I / II: Zoster-015 (soggetti con infezione da HIV, la maggioranza (76,42%) è stabile alla terapia antiretrovirale (per almeno un anno) con una conta delle cellule T CD4  $\geq 200$  /mm<sup>3</sup>);

- uno studio di fase II / III: Zoster-028 (pazienti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia);

- tre studi di fase III: Zoster-002 (pazienti sottoposti a trapianto di aHSC vaccinati post-trapianto), Zoster-039 (pazienti con neoplasie ematologiche vaccinati durante un ciclo di terapia del cancro o dopo il ciclo completo di terapia del cancro) e Zoster-041 (destinatari di trapianto renale in trattamento immunosoppressivo cronico al momento della vaccinazione).

Le risposte immunitarie specifiche per le gE (umorale e CMI) indotte da Shingrix in tutte le popolazioni di IC studiate, sono presentate nelle Tabelle 5 e 6, rispettivamente.

**Tabella 5:** Immunogenicità umorale di Shingrix in adulti IC  $\geq$  18 anni (coorte ATP per immunogenicità)

Risposta immunitaria Anti-gE <sup>^</sup>					
Mese 3			Mese 13/18/25		
N	GMC (mIU/ml) (95% IC)	Aumento mediano della concentrazione rispetto alla pre- vaccinazione (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/ml) (95% IC)	Aumento mediano della concentrazione rispetto alla pre- vaccinazione (Q1; Q3)
<b>Zoster-002 (aHSCT destinatari)</b>					
82	12.753,2 (7.973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Mese 13: 3.183,8 (1.869,8; 5.421,2)	Mese 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Month 25: 2.819,0 (1.387,1; 5.729,1)	Mese 25: 1,3 (0,6; 44,7)
<b>Zoster-028 (pazienti con tumori solidi)</b>					
87	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Mese 13: 4.477,3 (3.482,4; 5.756,3)	Mese 13: 4,1 (2,1; 7,9)
<b>Zoster-039 (pazienti con tumore ematologico)</b>					
217	13.445,6 (10.158,9; 17.795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Mese 13: 5.202,7 (4.074,8; 6.642,8)	Mese 13: 5,1 (1,1; 17,0)
<b>Zoster-041 (pazienti sottoposti a trapianto di rene)</b>					
121	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Mese 13: 8.545,1 (6.753,7; 10.811,5)	Mese 13: 6,5 (3,1; 13,3)
<b>Zoster-015 (soggetti con infezione da HIV)</b>					
53	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Mese 18: 25.242,2 (19.618,9; 32.477,3)	Mese 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP According-To-Protocol

<sup>^</sup> Risposta immunitaria anti-gE = livello di anticorpi anti-gE, misurato con un test immunosorbente legato all'enzima anti-gE (gE ELISA)

N Numero dei soggetti valutati allo specifico time point (per le GMC)

IC Intervallo di Confidenza

GMC Media geometrica della concentrazione

Q1; Q3 Primo e terzo quartile

In Zoster-028, la GMC 1 mese dopo la Dose 2 era di 22.974,3 (19.080,0; 27663,5) nel gruppo che ha ricevuto la prima dose di Shingrix almeno 10 giorni prima di un ciclo di chemioterapia (gruppo PreChemo) e 9.328,0 (4.492,5; 19.368,2) in il gruppo che ha ricevuto la prima dose di Shingrix contemporaneamente al ciclo di chemioterapia (gruppo OnChemo). Nello Zoster-039, la GMC 1 mese dopo la Dose 2 era di 19.934,7 (14.674,1; 27.081,2) nel gruppo che ha ricevuto la prima dose di Shingrix dopo il corso completo di terapia anti-tumorale e di 5.777,4 (3.342,5; 9.985,9) nel gruppo che ha ricevuto la prima dose di Shingrix durante un corso di terapia anti-tumorale. La rilevanza clinica in termini di impatto sull'efficacia, a breve e lungo termine, non è nota.

**Tabella 6:** Immunogenicità cellulo- mediata di Shingrix negli adulti IC di età  $\geq 18$  anni (ATP coorte per immunogenicità)

Risposta delle cellule T CD4[2+] specifica per gE <sup>A</sup>					
Mese 3			Mese 13/18/25		
N	Frequenza mediana (Q1; Q3)	Aumento mediano della frequenza rispetto al pre-vaccinazione (Q1; Q3)	N	Frequenza mediana (Q1; Q3)	Aumento mediano della frequenza rispetto al pre-vaccinazione (Q1; Q3)
<b>Zoster-002 (aHSCT destinatari)</b>					
51	6.644,9 (1.438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Mese 13: 1.706,4 (591,4; 5.207,0)	Mese 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Mese 25: 2.294,4 (455,2; 3.633,2)	Mese 25: 50,9 (15,3; 515,2)
<b>Zoster-028* (pazienti con tumori solidi)</b>					
22	778,8 (393,1; 1.098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Mese 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Mese 13: 2,0 (1,3; 5,2)
<b>Zoster-039 (pazienti con tumore ematologico)</b>					
53	3.081,9 (1.766,2; 7.413,6)	45,9 (16,4; 2.221,9)	44	Mese 13: 1.006,7 (416,0; 3.284,5)	Mese 13: 21,4 (7,5; 351,4)
<b>Zoster-041 (destinatari di trapianto di rene)</b>					
32	2.149,0 (569,4; 3.695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Mese 13: 1.066,3 (424,8; 1.481,5)	Mese 13: 16,9 (5,9; 211,4)
<b>Zoster-015 (soggetti con infezione da HIV)</b>					
41	2.809,7 (1.554,5; 4.663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Mese 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Mese 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP According-To-Protocol

<sup>A</sup> Risposta delle cellule T CD4[2+] specifica per gE- = attività delle cellule T CD4+ specifiche per gE misurata mediante test di colorazione intracellulare delle citochine (ICS) (CD4[2+] T cells = cellule T CD4+ che esprimono almeno 2 dei 4 marcatori immunitari selezionati)

N Numero dei soggetti valutati allo specifico time point per la frequenza mediana

Q1; Q3 Primo e terzo quartile

\* Il sangue per CMI è stato raccolto solo dal gruppo di soggetti che hanno ricevuto la prima dose di Shingrix 8-30 giorni dopo l'inizio di un ciclo di chemioterapia (ovvero il gruppo più ampio dello studio)

#### Immunogenicità in soggetti riceventi 2 dosi di Shingrix a distanza di 6 mesi

L'efficacia non è stata valutata per la schedula 0,6 mesi.

In uno studio clinico di fase III in aperto (Zoster-026), in cui 238 adulti di età  $\geq 50$  anni sono stati ugualmente randomizzati a ricevere 2 dosi di Shingrix a distanza di 2 o 6 mesi, la risposta immunitaria

umorale a seguito della schedula 0, 6 mesi era non inferiore alla risposta immunitaria umorale a seguito della schedula 0, 2 mesi. Il valore GMC per anticorpi anti-gE a 1 mese dall'ultima dose di vaccino era 38.153,7 mUI/ml (95% IC: 34.205,8; 42.557,3) e 44.376,3 mUI/ml (95% IC: 39.697,0; 49.607,2) con la schedula 0, 6 mesi e con la schedula 0, 2 mesi, rispettivamente.

#### Soggetti con una storia di HZ precedente la vaccinazione

Soggetti con una storia di HZ sono stati esclusi dagli studi ZOE-50 e ZOE-70.

In uno studio clinico di fase III non controllato, in aperto (Zoster-033), 96 adulti di età  $\geq 50$  anni, con una storia documentata di HZ, hanno ricevuto 2 dosi di Shingrix a distanza di 2 mesi. La conferma di laboratorio dei casi di HZ non faceva parte delle procedure di studio. Il valore di GMG per anticorpi anti-gE 1 mese dopo la vaccinazione era 47.758,7 mUI/ml (95% IC: 42.258,8; 53.974,4). Ci sono state 9 segnalazioni di sospetto HZ in 6 soggetti in un periodo di follow up di un anno. Questo è un tasso di recidiva più alto di quello generalmente riportato negli studi osservazionali in individui con una storia di HZ non vaccinati. (Vedere paragrafo 4.4)

#### Immunogenicità in individui precedentemente vaccinati con il vaccino vivo attenuato dell' herpes zoster (HZ)

In uno studio clinico di fase III, in aperto, multicentrico (Zoster-048), è stata valutata una schedula a 2 dosi a distanza di due mesi in 215 adulti di età  $\geq 65$  anni con una precedente storia di vaccinazione con il vaccino vivo attenuato dell'HZ risalente ad un periodo  $\geq 5$  anni verso 215 soggetti che non avevano mai ricevuto in precedenza il vaccino vivo attenuato dell'HZ. La risposta immunitaria nei confronti di Shingrix non è stata influenzata dalla precedente somministrazione di vaccino HZ vivo attenuato.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Shingrix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione della riattivazione del Virus di Varicella Zoster (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta e a seguito di dosi ripetute, di tolleranza locale, di sicurezza farmacologica cardiovascolare/respiratoria e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Polvere (gE antigene):

Saccarosio

Polisorbato 80 (E 433)

Sodio fosfato monobasico diidrato (E 339)

Idrogenofosfato di potassio (E 340)

### Sospensione (AS01<sub>B</sub> Sistema Adiuvante):

Dioloile fosfatidilcolina (E 322)

Colesterolo

Cloruro di sodio

Sodio fosfato dibasico anidro (E 339)  
Potassio fosfato monobasico (E 340)  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante vedi anche paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### Dopo ricostituzione:

I dati di stabilità chimica e fisica del prodotto ricostituito hanno dimostrato stabilità per 24 ore a 30°C.

Dal punto di vista microbiologico, il vaccino deve essere usato immediatamente. Se non è usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto ricostituito e le condizioni prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero mai superare le 6 ore se conservato tra 2°C e 8°C.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nel contenitore originale per proteggere dalla luce.

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Polvere per 1 dose in un flacone (vetro tipo I) con un tappo (gomma butilica)
- Sospensione per 1 dose in un flacone (vetro tipo I) con un tappo (gomma butilica).

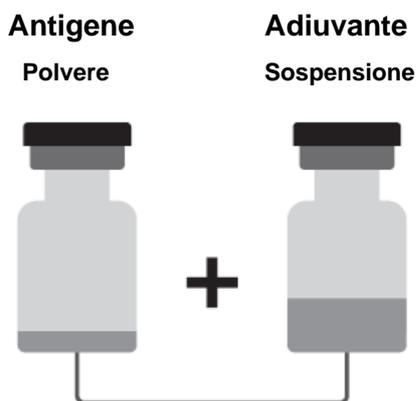
Shingrix è disponibile in confezioni da 1 flacone di polvere più 1 flacone di sospensione o in confezione da 10 flaconi di polvere più 10 flaconi di sospensione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Shingrix si presenta come un flacone con un tappo marrone flip-off contenente la polvere (antigene) e un flacone con un tappo blue-verde flip-off contenente la sospensione (adiuvante).

La polvere e la sospensione devono essere ricostituite prima della somministrazione.



**1 dose (0,5 ml)**

La polvere e la sospensione devono essere ispezionate visivamente per la presenza di particelle estranee e/o la modifica dell'aspetto. Se una di queste condizioni si verifica non ricostituire il vaccino.

Come preparare Shingrix:

Shingrix deve essere ricostituito prima della somministrazione.

1. Scaricare l'intero contenuto del flacone contenente la sospensione nella siringa.
2. Aggiungere l'intero contenuto della siringa nel flacone contenente la polvere.
3. Agitare delicatamente fino a quando la polvere è completamente sciolta.

Il vaccino ricostituito è un liquido opalescente, da incolore a marrone chiaro.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per la presenza di particelle estranee e/o modifiche dell'aspetto. Se una di queste condizioni si verifica non somministrare il vaccino.

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere usato immediatamente; se questo non è possibile, deve essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Se non viene utilizzato entro le 6 ore deve essere scartato.

Prima della somministrazione:

1. Scaricare l'intero contenuto del flacone contenente il vaccino ricostituito in una siringa.
2. Cambiare l'ago in modo da usare un ago nuovo per somministrare il vaccino.

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**

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart  
Belgio

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

EU/1/18/1272/001  
EU/1/18/1272/002



**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Marzo 2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

11/03/2021

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

DIREZIONE GENERALE  
CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE  
LA DIRETTRICE

KYRIAKOULA PETROPULACOS

TIPO ANNO NUMERO  
REG. PG 2018  
DEL

REGIONE EMILIA-ROMAGNA: GIUNTA

PG.2018. 0446788  
del 18/06/2018



Circolare n. 6

e p.c.

Ai Direttori Generali

Ai Direttori Sanitari

Ai Direttori dei Dipartimenti di Sanità  
Pubblica

Ai Direttori dei Dipartimenti di Cure Primarie  
delle Aziende sanitarie della Regione  
Emilia-Romagna

Ai Direttori delle Sezioni di Igiene e Sanità  
Pubblica delle Università degli Studi di  
Parma, Modena - Reggio Emilia, Bologna,  
Ferrara

Ai Presidenti degli Ordini dei Farmacisti

Ai Presidenti degli Ordini dei Medici  
Chirurghi e Odontoiatri

Ai Sindacati Medici dei Medici di Medicina  
Generale e dei Pediatri di Libera Scelta,  
degli Specialisti Ambulatoriali  
Convenzionati Interni

LORO SEDI

**OGGETTO: Indicazioni organizzative per l'offerta ai 65enni della vaccinazione  
anti Herpes Zoster.**

Viale Aldo Moro 21 – 40127 Bologna – tel. 051.527.7161/7163

[dgsan@regione.emilia-romagna.it](mailto:dgsan@regione.emilia-romagna.it)  
[dgsan@postacert.regione.emilia-romagna.it](mailto:dgsan@postacert.regione.emilia-romagna.it)

	ANNO	NUMERO	INDICE	LIV.1	LIV.2	LIV.3	LIV.4	LIV.5	ANNO	NUMERO	SUB
a uso interno DP			Classif. 3518	600	80	50	20		Fasc.	2018	1

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 (PNPV) introduce, a partire dal 2018, l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti Herpes Zoster (HZ) alle persone di 65 anni di età. Pertanto, come previsto anche dalla DGR 693/2018, nel corso del 2018 l'offerta riguarderà i nati nel 1953. Si ricorda tuttavia che, essendo un LEA dal 2017, come previsto sempre dal PNPV e ripreso dalla DGR 427/2017, il vaccino anti Herpes Zoster deve essere fornito gratuitamente, su richiesta, anche ai nati nel 1952.

### ***Epidemiologia***

Si tratta di una patologia dovuta alla riattivazione del virus della varicella che, dopo l'infezione primaria, si localizza, entrando in una fase di latenza, a livello dei nervi cranici e nei gangli delle radici posteriori.

Il rischio di sviluppare l'Herpes Zoster (HZ) aumenta con l'età.

La patologia si manifesta come una dermatite vescicolosa acuta, a tipica distribuzione unilaterale ganglionare. Può andare incontro a diverse complicazioni, fra le quali la più frequente è la nevralgia post-erpetica.

In Italia non esiste una sorveglianza specifica dei casi di HZ e i casi notificati sono la minima parte rispetto ai casi reali.

Si stima che in Italia, su 22.000.000 di persone di età pari o superiore a 50 anni, si verifichino circa 157.000 nuovi casi di zoster/anno, pari ad una incidenza annuale di 6,31/1.000 persone-anno.

In Emilia-Romagna la popolazione >50 anni è pari a 1.992.593, quindi l'atteso è 12.573 nuovi casi/anno.

Circa 1 su 5 pazienti con HZ svilupperà la nevralgia post-erpetica. Il rischio di sviluppare questa complicanza, così come la durata e la severità del dolore associato, aumentano con l'età.

L'HZ è un'esperienza estremamente debilitante per la persona, con compromissione delle capacità fisiche, produttive, relazionali e, in caso di cronicizzazione, psicologiche. L'HZ e le complicanze correlate influenzano negativamente la qualità della vita delle persone affette e non esistono, a oggi, terapie adeguate.

Per questo la prevenzione tramite la vaccinazione rappresenta l'intervento più efficace.

### **Obiettivi per la campagna vaccinale 2017-2018**

Come previsto dal PNPV 2017-19 e dalla DGR 693/2018, la vaccinazione contro l'HZ deve essere offerta attivamente e gratuitamente alle persone di 65 anni, pertanto nel corso del 2018 l'offerta riguarderà i nati nel 1953.

Il PNPV inoltre prevede l'offerta attiva e gratuita a partire dai 50 anni di età alle persone che presentino le seguenti patologie, la cui presenza può aumentare il rischio di incidenza di Herpes Zoster o aggravarne il quadro sintomatologico:

- Diabete mellito
- Patologia cardiovascolare
- BPCO
- Soggetti destinati a terapia immunosoppressiva

Il PNPV prevede i seguenti obiettivi di copertura nella coorte dei 65enni:

Vaccinazione	2018	2019	2020
Herpes Zoster	20%	35%	50%

Si precisa quindi che, per l'anno in corso, è prevista la copertura della coorte 1953 pari almeno al 20%.

Si raccomanda inoltre che l'offerta della vaccinazione anti Herpes Zoster sia garantita a tutti soggetti ad alto rischio.

Nell'ottica della collaborazione è opportuno che i MMG raccomandino ai loro pazienti con patologie ad alto rischio di richiedere tale vaccinazione presso le Aziende Usl.

### **Caratteristiche del vaccino e calendario vaccinale**

Il vaccino contro l'Herpes Zoster attualmente autorizzato in Italia (Zostavax) è un vaccino vivo attenuato contenente un alto titolo di virus Varicella/Zoster.

Tale vaccinazione è in grado di ridurre di circa il 65% i casi di nevralgia post-erpetica e di circa il 50% i casi clinici di zoster.

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

La scheda vaccinale prevede una sola dose per via sottocutanea o intramuscolare, indipendentemente dalla storia clinica di Herpes Zoster o Varicella.

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

### **Controindicazioni**

- Anamnesi di ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti oppure a tracce di residui (ad es. neomicina)
- Immunodeficienza: leucemie acute e croniche, linfoma, altre patologie del midollo osseo o del sistema linfatico; immunosoppressione da HIV/AIDS; deficienze immunitarie cellulari
- Terapia immunosoppressiva, inclusi corticosteroidi ad alto dosaggio. Non controindicato in caso di assunzione di corticosteroidi per via topica o inalatoria oppure corticosteroidi sistemici a basso dosaggio o corticosteroidi per terapia sostitutiva
- Tubercolosi attiva non trattata.
- Gravidanza. Inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione

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.

La sicurezza e l'efficacia di ZOSTAVAX non sono state stabilite negli adulti affetti da HIV con o senza evidenza di immunosoppressione. Tuttavia, in particolari condizioni di immunosoppressione, la somministrazione del vaccino può essere considerata previa valutazione clinica del singolo paziente.

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

### **Trasmissione**

Negli studi clinici con ZOSTAVAX, non è stata riportata trasmissione del virus vaccिनico. Tuttavia, l'esperienza post-marketing con i vaccini della varicella suggerisce che la trasmissione del virus vaccिनico può avvenire raramente tra soggetti vaccinati che sviluppano un'eruzione simil-varicellosa.

### **Somministrazione concomitante**

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

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.

Pertanto, la somministrazione dei due vaccini deve essere considerata con un intervallo di almeno 4 settimane l'uno dall'altro.

### **Aspetti organizzativi e operativi**

Sul piano organizzativo, al fine di permettere di raggiungere l'obiettivo di copertura vaccinale previsto per l'anno 2018 ( $\geq 20\%$ ), si invitano le Aziende Usl a inviare agli assistiti destinatari della vaccinazione una lettera di invito alla vaccinazione (allegato 1) con l'indicazione di rivolgersi al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica.

Non è necessaria la richiesta del medico curante.

La lettera di invito conterrà un appuntamento con giorno e ora o, in alternativa, le modalità per l'accesso diretto in giornate dedicate.

La campagna vaccinale deve concludersi preferibilmente prima di quella dell'antinfluenzale/pneumococco.

### **Debiti informativi**

Tutte le vaccinazioni eseguite dovranno essere registrate come di consueto nell'anagrafe vaccinale aziendale.

### **Campagna di comunicazione**

È in corso di predisposizione il materiale informativo dedicato: locandina e pieghevole contenente le FAQ.

Le Direzioni in indirizzo sono invitate a dare applicazione alla presente e a trasmetterne copia ai Direttori dei Distretti, dei Dipartimenti di Sanità Pubblica, dei Dipartimenti delle Cure Primarie e dei Dipartimenti Ospedalieri.

Distinti saluti.

Kyriakoula Petropoulos



Allegati: c.s.i

**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, una dose (0,65 mL) contiene:

Virus della varicella-zoster<sup>1</sup>, ceppo Oka/Merck, (vivo, attenuato) non meno di 19.400 PFU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5)

<sup>2</sup>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 da bianco a biancastro.  
Il solvente è un liquido limpido 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 (*post-herpes neuralgia*, PHN) 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 nei bambini e adolescenti non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili .

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 s.c. 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**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla neomicina (che può essere presente in tracce residue, vedere paragrafi 2 e 4.4).
- 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**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

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/ $\mu$ L) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il vaccino deve essere somministrato per via s.c. 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.

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 cutanea simile a varicella ed i soggetti suscettibili [per esempio, al nipote lattante suscettibile all'infezione da virus della varicella zoster]. 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 cutanea simile a varicella. 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.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 milligrammi) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 milligrammi) di potassio per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

### **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).

L'uso concomitante di ZOSTAVAX e di un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente ha mostrato la riduzione dell'immunogenicità di ZOSTAVAX in uno studio clinico di piccole dimensioni. Tuttavia, i dati raccolti in un ampio studio osservazionale non hanno indicato un rischio aumentato di sviluppare l'herpes zoster a seguito dell'uso concomitante dei due vaccini.

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 virus della varicella zoster, 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 sia secreto nel latte umano. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o non somministrare ZOSTAVAX tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento 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**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sito di iniezione: Eritema <sup>1,2</sup> , Dolore/dolorabilità <sup>1,2</sup> , Prurito <sup>1,2</sup> , Gonfiore	Molto comune
	Sito di iniezione: Indurimento <sup>1</sup> , Ecchimosi <sup>1</sup> , Calore <sup>1</sup> , Rash Piressia	Comune
	Orticaria al sito di iniezione	Raro

<sup>1</sup> Esperienza da studi clinici

<sup>2</sup> 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  $\geq 60$  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 cutanea simile a varicella 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 cutanea simile a varicella 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 cutanea simile a varicella; 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 cutanea simile a varicella (insorgenza al giorno 8 e 17).

#### d. Popolazioni speciali

##### *Adulti con una anamnesi di herpes zoster prima della vaccinazione*

ZOSTAVAX è stato somministrato a soggetti di età pari o superiore a 50 anni con una anamnesi di herpes zoster 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 paragrafi 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+  $\geq 200$  cellule/ $\mu$ 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 cutanea simile a varicella. 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 herpes zoster 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 herpes zoster (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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **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-specifica 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 <sup>†</sup>	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 la 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 ( $\geq 70$  anni di età), nei quali il rischio di sviluppare la 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<sup>†</sup> rispetto al placebo nello studio SPS in soggetti di età pari o superiore a 60 anni\***

Gruppi di età <sup>‡</sup>	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	
$\geq 60$	19254	27	0.5	19247	80	1.4	67 % <sup>§</sup> (48 %, 79 %)
60-69	10370	8	0.3	10356	23	0.7	66 % (20 %, 87 %)
$\geq 70$	8884	19	0.7	8891	57	2.1	67 % (43 %, 81 %)
70-79	7621	12	0.5	7559	45	2.0	74 % (49 %, 87 %)

<sup>†</sup> PHN è stata definita come dolore herpes zoster-associato di grado  $\geq 3$  (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

<sup>‡</sup> Le fasce di età al momento della randomizzazione erano 60-69 e  $\geq 70$  anni di età

<sup>§</sup> Stima aggiustata per età in base alla fascia di età (60-69 e  $\geq 70$  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<sup>†</sup> nello studio SPS in soggetti di età pari o superiore a 60 anni**

Gruppi di età <sup>‡</sup>	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	
$\geq 60$	19254	315	2.21	19247	642	5.68	61 % (51 %, 69 %)
60-69	10370	122	1.5	10356	334	4.33	66 % (52 %, 76 %)
$\geq 70$	8884	193	3.47	8891	308	7.78	55 % (40 %, 67 %)
70-79	7621	156	3.04	7559	261	7.43	59 % (43 %, 71 %)

<sup>†</sup> Il punteggio BOI per la valutazione del dolore associato all'herpes zoster è un punteggio composito 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.

<sup>‡</sup> Fasce di età al momento della randomizzazione erano 60-69 e  $\geq 70$  anni di età.

Prevenzione dei casi di herpes zoster 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 l'herpes 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 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 herpes zoster e PHN utilizzando endpoint validati.

Dei 1.505.647 individui dello studio, 507.444 hanno ricevuto ZOSTAVAX tra il 2007 e il 2018. Sono stati osservati complessivamente 75.135 casi confermati di herpes zoster e 4.954 casi confermati di PHN (> 90 giorni di dolore associato allo zoster). I risultati hanno mostrato che ZOSTAVAX è efficace nel ridurre l'incidenza di herpes zoster e PHN per oltre 8-10 anni nei soggetti vaccinati rispetto al gruppo di riferimento non vaccinato.

Le stime di efficacia del vaccino (VE) nei confronti di herpes zoster per età al momento della vaccinazione e le stime di VE media per i primi 3, 5, 8 e 10 anni dopo la vaccinazione sono mostrate di seguito (vedere Tabella 6).

**Tabella 6: VE<sup>†</sup> di ZOSTAVAX nei confronti di herpes zoster durante il periodo dello studio e sulla media nel corso di 3, 5, 8 e 10 anni, per età al momento della vaccinazione. Dal 2007 al 2018**

	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 %)
<b>VE durante il periodo dello studio<sup>‡</sup></b>					
2007-2018	48 % (44, 51)	47 % (46, 49)	44 % (42, 46)	41 % (38, 45)	46 % (45, 47)
<b>VE media<sup>§</sup></b>					
3 anni dopo la vaccinazione	57 % (52, 61)	57 % (55, 58)	50 % (48, 53)	48 % (44, 52)	54 % (53, 55)
5 anni dopo la vaccinazione	50 % (46, 54)	51 % (49, 52)	46 % (44, 48)	41 % (37, 45)	48 % (47, 49)
8 anni dopo la vaccinazione	42 % (34, 49)	44 % (42, 46)	39 % (37, 42)	36 % (31, 40)	42 % (40, 43)
10 anni dopo la vaccinazione		40 % (38, 42)	36 % (33, 39)	31 % (26, 36)	38 % (37, 40)

<sup>†</sup> 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-morbilità (punteggio DxCG, punteggio di rischio HCUP), stato di immunocompromissione durante il follow-up

<sup>‡</sup> La VE durante il periodo dello studio è la VE calcolata per tutta la durata dello studio (2007-2018)

<sup>§</sup> La VE media è stata calcolata come la media ponderata delle stime di VE annuali nel corso di 3, 5, 8 e 10 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

Le stime di VE nei confronti di PHN per età al momento della vaccinazione e le stime di VE media per i primi 3, 5 e 8 anni dopo la vaccinazione sono mostrate di seguito (vedere Tabella 7).

**Tabella 7: VE<sup>†</sup> di ZOSTAVAX nei confronti della nevralgia post-erpetica (PHN) durante il periodo dello studio e sulla media nel corso di 3, 5 e 8 anni, per età al momento della vaccinazione. Dal 2007 al 2018**

	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 %)
<b>VE durante il periodo dello studio<sup>‡</sup></b>					
2007-2018	63 % (43, 76)	65 % (60, 69)	60 % (55, 64)	62 % (55, 68)	62 % (59, 65)
<b>VE media<sup>§</sup></b>					
3 anni dopo la vaccinazione	68 % (40, 83)	76 % (71, 81)	71 % (65, 76)	69 % (60, 77)	72 % (68, 75)
5 anni dopo la vaccinazione	62 % (40, 76)	71 % (66, 75)	66 % (61, 71)	63 % (54, 70)	67 % (64, 70)
8 anni dopo la vaccinazione	¶	64 % (59, 69)	61 % (56, 66)	60 % (50, 68)	61 % (58, 65)

† 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 (2007-2018)

§ La VE media è stata calcolata come la media ponderata delle stime di VE annuali nel corso di 3, 5 e 8 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 -specificata 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 sottocorte 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<sup>°</sup> 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. Tuttavia in uno studio americano di efficacia di coorte condotto su 35.025 adulti di età  $\geq 60$  anni, non è stato osservato alcun rischio aumentato di herpes zoster negli individui che hanno ricevuto ZOSTAVAX insieme al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (n=16.532) rispetto agli individui che hanno ricevuto ZOSTAVAX da un mese a un anno dopo il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (n=18.493) nella pratica abituale. L'hazard ratio modificato, confrontando il tasso di incidenza di herpes zoster nei due gruppi, è stato di 1,04 (IC 95 %, 0,92; 1,16) nel periodo di follow-up mediano di 4,7 anni. I dati non indicano che la somministrazione concomitante alteri l'efficacia di ZOSTAVAX.

#### *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 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/ $\mu$ 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 di presentare i risultati degli studi con ZOSTAVAX in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **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 in frigorifero (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.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della miscelazione con il solvente, il vaccino in polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a biancastro. Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Quando ricostituito, ZOSTAVAX si presenta come un liquido da semi-opalescente a traslucido, da biancastro a giallo pallido.

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

Per la ricostituzione del vaccino utilizzare il solvente fornito.

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.

Devono essere utilizzati un ago per la ricostituzione e un ago separato nuovo per l'iniezione.

### Istruzioni per la ricostituzione

#### ZOSTAVAX con solvente per la ricostituzione fornito in un flaconcino:

Aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente in una siringa. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

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

**Non congelare il vaccino ricostituito.**

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

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

Per la sua applicazione, l'ago deve essere posizionato saldamente sulla punta della siringa e fissato ruotandolo di un quarto di giro (90°).

Iniettare l'intero contenuto della siringa di solvente all'interno del flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

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

**Non congelare il vaccino ricostituito.**

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

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/1/06/341/005  
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**

03 giugno 2021

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

**Zostavax - EMEA/H/C/000674/II/0132 Submission of the final study report from Protocol 024 - CHMP Opinion - 000020606-IT**

**NOTA INFORMATIVA DELLA FARMACOVIGILANZA**

Vengono, di seguito, descritte le informazioni sulla sicurezza che è opportuno siano trasmesse al personale sanitario.

*Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Zostavax, è stato modificato a seguito dell'approvazione di EMA, della variazione Zostavax - EMEA/H/C/000674/II/0132 Submission of the final study report from Protocol 024 - CHMP Opinion - 000020606-IT. Le modifiche riguardano i paragrafi "4.8 – Effetti indesiderati" e "5.1 - Proprietà farmacodinamiche" del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.*

**Scopo della variazione:**

- invio del report finale dello studio osservazionale post autorizzativo sull'efficacia a lungo termine di Zostavax (protocollo 024), elencato come categoria 3 nel RMP, con conseguente completamento della post authorisation measure REC23.
- aggiornamento dell'elenco del rappresentante locale UK del foglio illustrativo e modifiche editoriali dell'Annex A

Nel paragrafo "4.8 – Effetti indesiderati", nella sezione dal titolo "Segnalazione delle reazioni avverse sospette", l'indirizzo del sistema nazionale di segnalazione, che gli operatori sanitari devono utilizzare per segnalare una qualsiasi reazione avversa sospetta, è stato modificato da:

- "https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse-il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V"

a:

- "https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse".

Nel paragrafo "5.1 - Proprietà farmacodinamiche", la sezione "Studio di efficacia a lungo termine in soggetti di età pari o superiore a 50 anni" è stata modificata come segue:

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

**MSD Italia S.r.l.**

con socio unico  
Cap. Soc. €45.400.000 int. Vers.  
Iscritta al R.E.A. presso la CCIAA di Roma  
n° 314156  
Numero Iscriz. del Reg. delle  
Imprese di Roma 00422760587  
Cod. Fisc. 00422760587  
P.IVA 00887261006

Sede Legale:

Via Vitorchiano 151 - 00189 Roma  
T +39 06361911 Centralino  
F +39 0633221038 Uff. Posta  
F +39 063339327 Farmacovigilanza  
F +39 0633225277 Uff. Gare  
msditaliasrl@pec.it  
www.msd-italia.it

In uno studio statunitense prospettico osservazionale di coorte su larga scala 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 herpes zoster e PHN utilizzando endpoint validati.

Dei 1.505.647 individui dello studio, 507.444 hanno ricevuto ZOSTAVAX tra il 2007 e il 2018. Sono stati osservati complessivamente 75.135 casi confermati di herpes zoster e 4.954 casi confermati di PHN (> 90 giorni di dolore associato allo zoster). I risultati hanno mostrato che ZOSTAVAX è efficace nel ridurre l'incidenza di herpes zoster e PHN per oltre 8-10 anni nei soggetti vaccinati rispetto al gruppo di riferimento non vaccinato. Le stime di efficacia del vaccino (VE) nei confronti di herpes zoster per età al momento della vaccinazione e le stime di VE media per i primi 3, 5, 8 e 10 anni dopo la vaccinazione sono mostrate di seguito (vedere Tabella 6).

**Tabella 6: VE† di ZOSTAVAX nei confronti di herpes zoster durante il periodo dello studio e sulla media nel corso di 3, 5, 8 e 10 anni, per età al momento della vaccinazione. Dal 2007 al 2018**

	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 %)
<b>VE durante il periodo dello studio‡</b>					
2007-2018	48 % (44, 51)	47 % (46, 49)	44 % (42, 46)	41 % (38, 45)	46 % (45, 47)
<b>VE media§</b>					
3 anni dopo la vaccinazione	57 % (52, 61)	57 % (55, 58)	50 % (48, 53)	48 % (44, 52)	54 % (53, 55)
5 anni dopo la vaccinazione	50 % (46, 54)	51 % (49, 52)	46 % (44, 48)	41 % (37, 45)	48 % (47, 49)
8 anni dopo la vaccinazione	42 % (34, 49)	44 % (42, 46)	39 % (37, 42)	36 % (31, 40)	42 % (40, 43)
10 anni dopo la vaccinazione		40 % (38, 42)	36 % (33, 39)	31 % (26, 36)	38 % (37, 40)

† 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 (2007-2018)

§ La VE media è stata calcolata come la media ponderata delle stime di VE annuali nel corso di 3, 5, 8 e 10 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

#### MSD Italia S.r.l.

con socio unico

Cap. Soc. €45.400.000 int. Vers.

Iscritta al R.E.A. presso la CCIAA di Roma  
n° 314156

Numero Iscriz. del Reg. delle  
Imprese di Roma 00422760587

Cod. Fisc. 00422760587

P.IVA 00887261006

#### Sede Legale:

Via Vitorchiano 151 - 00189 Roma

T +39 06361911 Centralino

F +39 0633221038 Uff. Posta

F +39 063339327 Farmacovigilanza

F +39 0633225277 Uff. Gare

msditaliasrl@pec.it

www.msd-italia.it

Le stime di VE nei confronti di PHN per età al momento della vaccinazione e le stime di VE media per i primi 3, 5 e 8 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, 5 e 8 anni, per età al momento della vaccinazione. Dal 2007 al 2018**

	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 %)
<b>VE durante il periodo dello studio‡</b>					
2007-2018	63 % (43, 76)	65 % (60, 69)	60 % (55, 64)	62 % (55, 68)	62 % (59, 65)
<b>VE media§</b>					
3 anni dopo la vaccinazione	68 % (40, 83)	76 % (71, 81)	71 % (65, 76)	69 % (60, 77)	72 % (68, 75)
5 anni dopo la vaccinazione	62 % (40, 76)	71 % (66, 75)	66 % (61, 71)	63 % (54, 70)	67 % (64, 70)
8 anni dopo la vaccinazione	¶	64 % (59, 69)	61 % (56, 66)	60 % (50, 68)	61 % (58, 65)

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

\* 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

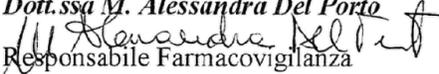
‡ La VE durante il periodo dello studio è la VE calcolata per tutta la durata dello studio (2007-2018)

§ La VE media è stata calcolata come la media ponderata delle stime di VE annuali nel corso di 3, 5 e 8 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

**GIUGNO 2021**

*Dott.ssa M. Alessandra Del Porto*  
  
 Responsabile Farmacovigilanza  
 Pharmacovigilance Director  
 MSD (Italia) S.r.l.

**MSD Italia S.r.l.**

con socio unico  
 Cap. Soc. €45.400.000 int. Vers.  
 Iscritta al R.E.A. presso la CCIAA di Roma  
 n° 314156  
 Numero Iscriz. del Reg. delle  
 Imprese di Roma 00422760587  
 Cod. Fisc. 00422760587  
 P.IVA 00887261006

Sede Legale:  
 Via Vitorchiano 151 - 00189 Roma  
 T +39 06361911 Centralino  
 F +39 0633221038 Uff. Posta  
 F +39 063339327 Farmacovigilanza  
 F +39 0633225277 Uff. Gare  
 msditaliasrl@pec.it  
 www.msd-italia.it