

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ZOSTAVAX polvo y disolvente para suspensión inyectable  
ZOSTAVAX polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna frente a herpes zóster (virus vivos)

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Después de la reconstitución, una dosis (0,65 ml) contiene:

Virus varicela-zóster<sup>1</sup>, cepa Oka/Merck (vivos, atenuados)  $\geq 19.400$  UFP<sup>2</sup>

<sup>1</sup>producidos en células diploides humanas (MRC-5)

<sup>2</sup>UFP = Unidades formadoras de placa

Esta vacuna puede contener trazas de neomicina. Ver las secciones 4.3 y 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

El polvo es una masa compacta cristalina de color blanco o blanquecino.  
El disolvente es un líquido transparente incoloro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

ZOSTAVAX está indicado para la prevención del herpes zóster (“zóster” o culebrilla) y la neuralgia post-herpética (NPH) relacionada con herpes zóster.

ZOSTAVAX está indicado para la inmunización de individuos de 50 años de edad o mayores.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

Los individuos deben recibir una dosis única (0,65 ml).

Se desconoce la necesidad de una dosis de refuerzo. Ver las secciones 4.8 y 5.1.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZOSTAVAX en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

El uso de ZOSTAVAX en niños y adolescentes para la prevención de la infección primaria por el virus de la varicela (varicela) no es relevante.

## Forma de administración

La vacuna se puede administrar por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea (ver las secciones 4.8 y 5.1).

La vacuna se debe administrar por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia grave o con cualquier trastorno de la coagulación (ver sección 4.4).

**La vacuna no se debe inyectar por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.**

Para consultar las precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento, ver sección 6.6.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o la neomicina (que puede estar presente como residuos en cantidades de trazas, ver las secciones 2 y 4.4).
- Estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida debidos a afecciones tales como: leucemias agudas y crónicas; linfoma; otras enfermedades que afectan a la médula ósea o al sistema linfático; inmunosupresión debida a VIH/SIDA (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1); deficiencias de la inmunidad celular.
- Terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticosteroides) (ver las secciones 4.4 y 4.8). Sin embargo, ZOSTAVAX no está contraindicado en sujetos que estén recibiendo corticosteroides tópicos/inhalados o dosis bajas de corticosteroides sistémicos o en pacientes que estén recibiendo corticoides como terapia de sustitución, por ejemplo, para la insuficiencia adrenal (ver las secciones 4.8 y 5.1).
- Tuberculosis activa no tratada.
- Embarazo. Además, se debe evitar un embarazo durante el mes siguiente a la vacunación (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Debe estar siempre disponible un tratamiento médico adecuado y supervisión para el caso de que sucediera una reacción anafiláctica/anafilactoide rara después de la administración de la vacuna, ya que existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad, no sólo al principio activo, sino también a los excipientes y a los residuos en cantidades de trazas (por ejemplo, neomicina) presentes en la vacuna (ver las secciones 4.3, 4.8 y 6.1).

La alergia a neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, un antecedente de dermatitis de contacto debida a neomicina no es una contraindicación para recibir vacunas de virus vivos.

ZOSTAVAX es una vacuna de virus vivos atenuados frente a varicela-zóster y su administración a individuos inmunodeprimidos o inmunodeficientes puede dar lugar a una enfermedad diseminada por el virus varicela-zóster, incluyendo consecuencias fatales. Los pacientes que recibieron previamente tratamiento inmunosupresor deben ser evaluados cuidadosamente para la recuperación del sistema inmune antes de recibir ZOSTAVAX (ver sección 4.3).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZOSTAVAX en adultos que se sabe que están infectados con VIH, con o sin evidencia de inmunodepresión (ver sección 4.3), sin embargo, ha finalizado un estudio de fase II de seguridad e inmunogenicidad en adultos infectados por VIH con la función inmune inalterada (Recuento de células T CD4+  $\geq$  200 células/ $\mu$ l) (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Esta vacuna se debe administrar por vía subcutánea a individuos con trombocitopenia grave o cualquier trastorno de la coagulación, ya que en estos individuos se puede producir un sangrado después de las inyecciones intramusculares.

ZOSTAVAX no está indicado para el tratamiento de zóster o de NPH.

La inmunización se debe posponer en individuos que sufran enfermedad febril aguda de moderada a grave o infección.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con ZOSTAVAX puede no proteger a todos los vacunados. Ver sección 5.1.

#### Transmisión

En los ensayos clínicos con ZOSTAVAX no se ha notificado la transmisión del virus de la vacuna. Sin embargo, la experiencia poscomercialización con las vacunas de varicela sugiere que puede ocurrir raramente la transmisión del virus de la vacuna entre vacunados que desarrollan un exantema variceliforme y contactos susceptibles [por ejemplo, nietos pequeños susceptibles al virus varicela-zóster (VVZ)]. También se ha notificado la transmisión del virus de la vacuna desde vacunados frente a varicela que no desarrollan un exantema variceliforme. Éste es un riesgo teórico de la vacunación con ZOSTAVAX. El riesgo de transmisión de virus atenuados de la vacuna desde un vacunado a un contacto susceptible debe ser sopesado frente al riesgo de desarrollar zóster de forma natural y la potencial transmisión del VVZ salvaje a un contacto susceptible.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 miligramos) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Potasio

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 miligramos) por dosis; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

ZOSTAVAX se puede administrar de forma concomitante con la vacuna antigripal inactivada mediante inyecciones separadas y en diferentes sitios del cuerpo (ver sección 5.1).

La administración concomitante de ZOSTAVAX y la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, produjo una reducción de la inmunogenicidad de ZOSTAVAX en un ensayo clínico de pequeño tamaño. Sin embargo, los datos obtenidos en un estudio observacional de gran tamaño no mostraron un mayor riesgo de desarrollar herpes zóster tras la administración concomitante de las dos vacunas.

Actualmente no se dispone de datos relativos al uso concomitante con otras vacunas.

No se ha evaluado la administración concurrente de ZOSTAVAX y medicaciones anti-virales de eficacia conocida frente al VVZ.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de ZOSTAVAX en mujeres embarazadas. Los estudios no clínicos

tradicionales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Sin embargo, se sabe que la infección por el virus varicela-zóster que ocurre de forma natural puede causar daño fetal. No se recomienda administrar ZOSTAVAX en mujeres embarazadas. En cualquier caso, se debe evitar un embarazo durante 1 mes posvacunación (ver sección 4.3).

#### Lactancia

Se desconoce si VVZ se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir la administración de ZOSTAVAX tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la vacunación para la madre.

#### Fertilidad

No se ha evaluado ZOSTAVAX en estudios de fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se espera que la influencia de ZOSTAVAX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en ensayos clínicos pivotaes fueron reacciones en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas sistémicas más frecuentes fueron cefalea y dolor en una extremidad. La mayoría de estas reacciones adversas locales y sistémicas fueron notificadas como de intensidad leve. Las reacciones adversas graves relacionadas con la vacuna fueron notificadas en el 0,01 % de los sujetos vacunados con ZOSTAVAX y en los sujetos que recibieron placebo.

Los datos obtenidos de un ensayo clínico (n=368) demostraron que la actual formulación refrigerada tiene un perfil de seguridad comparable al de la formulación congelada.

#### b. Tabla resumen de acontecimientos adversos

En ensayos clínicos, la seguridad general ha sido evaluada en más de 57.000 adultos vacunados con ZOSTAVAX.

La Tabla 1 incluye las reacciones adversas en el lugar de inyección y sistémicas relacionadas con la vacuna que fueron notificadas con una incidencia significativamente mayor en el grupo de la vacuna frente al grupo placebo dentro de los 42 días posvacunación en el ensayo de Eficacia y Seguridad de ZOSTAVAX (ZEST) y en el Subestudio de Monitorización de Acontecimientos Adversos del Estudio de Prevención de Herpes Zóster (SPS).

La Tabla 1 también incluye reacciones adversas adicionales que han sido notificadas espontáneamente durante el seguimiento poscomercialización. Debido a que estos acontecimientos se notificaron de forma voluntaria a partir de una población de un tamaño indeterminado, no es posible calcular su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la vacuna de manera fiable.

Consecuentemente, las frecuencias de estas reacciones adversas han sido estimadas basándose en los efectos adversos notificados en el SPS y en el ZEST (independientemente de la relación con la vacuna asignada por el investigador).

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ );

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

**Tabla 1: Reacciones adversas obtenidas de la Experiencia en Ensayos Clínicos y del Seguimiento Poscomercialización**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Términos de reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Varicela Herpes zóster (cepa vacunal)	Muy raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfoadenopatía (cervical, axilar)	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>1</sup>	Frecuentes
Trastornos oculares	Retinitis necrotizante (pacientes en tratamiento inmunosupresor)	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia, Dolor en una extremidad <sup>1</sup>	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	En el lugar de la inyección: Eritema <sup>1,2</sup> , Dolor/dolor al tacto <sup>1,2</sup> , Prurito <sup>1,2</sup> , Hinchazón <sup>1,2</sup>	Muy frecuentes
	En el lugar de la inyección: Induración <sup>1</sup> , Hematoma <sup>1</sup> , Calor <sup>1</sup> , Erupción, Pirexia	Frecuentes
	Urticaria en el lugar de la inyección	Raras

<sup>1</sup>Experiencia en ensayos clínicos.

<sup>2</sup>Reacción adversa espontánea dentro de los 5 días posvacunación.

### c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones en el lugar de inyección*

Las reacciones adversas en el lugar de la inyección relacionadas con la vacunación fueron significativamente mayores en sujetos vacunados con ZOSTAVAX frente a sujetos que recibieron placebo. En el estudio SPS, la incidencia global de reacciones adversas en el lugar de la inyección relacionadas con la vacunación fue del 48 % para ZOSTAVAX y del 17 % para el placebo en sujetos de 60 años de edad o mayores.

En el ZEST, la incidencia global de reacciones adversas en el lugar de la inyección relacionadas con la vacuna fue del 63,9 % para ZOSTAVAX y del 14,4 % para el placebo en sujetos de 50 a 59 años de edad. La mayoría de estas reacciones adversas fueron notificadas como de intensidad leve.

En otros ensayos clínicos que evaluaban ZOSTAVAX en sujetos de 50 años de edad o mayores, incluyendo un estudio en el que se administraba de manera concomitante la vacuna antigripal inactivada, se notificó una tasa mayor de acontecimientos adversos en el lugar de la inyección, de intensidad leve a moderada, entre los sujetos de 50-59 años de edad en comparación con los sujetos de  $\geq 60$  años de edad (ver sección 5.1).

ZOSTAVAX fue administrado por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en sujetos de 50 años de edad o mayores (ver sección 5.1). Los perfiles generales de seguridad de las vías de administración SC e IM fueron comparables, pero las reacciones adversas en el lugar de la inyección fueron

significativamente menos frecuentes en el grupo al que se le administró ZOSTAVAX por vía IM (34 %) comparados con el grupo al que se le administró ZOSTAVAX por vía SC (64 %).

#### *Herpes zóster/exantemas herpetiformes y Varicela/exantema variceliforme en ensayos clínicos*

En ensayos clínicos el número de casos de herpes zóster/exantemas herpetiformes dentro de los 42 días posvacunación fue bajo en ambos grupos, ZOSTAVAX y grupos placebo. La mayoría de las erupciones han sido calificadas como de intensidad leve a moderada; en el ámbito clínico no se han observado complicaciones a causa de las erupciones. La mayoría de las erupciones notificadas que fueron VVZ positivo mediante un análisis de PCR se asociaron con el VVZ de tipo salvaje.

En SPS y ZEST, el número de sujetos que notificaron casos de herpes zóster/exantemas herpetiformes zóster fueron menos del 0,2 % para ZOSTAVAX y placebo, con una diferencia no significativa observada entre los dos grupos. El número de sujetos que notificaron varicela/exantema variceliforme fueron menos del 0,7 % para los grupos ZOSTAVAX y placebo.

La cepa Oka/Merck del VVZ no se detectó en ninguna de las muestras del SPS o del ZEST. VVZ fue detectado en una muestra (0,01 %) de un vacunado con ZOSTAVAX notificando varicela/exantema variceliforme; sin embargo, no se pudo determinar la cepa del virus (tipo salvaje o cepa Oka/Merck). En todos los demás ensayos clínicos, la cepa Oka/Merck fue identificada mediante análisis PCR a partir de las muestras de lesiones de sólo dos sujetos que notificaron exantema variceliforme (inicio en el Día 8 y 17).

#### d. Poblaciones especiales

##### *Adultos con antecedentes de herpes zóster (HZ) anteriores a la vacunación*

ZOSTAVAX fue administrado a individuos de 50 años de edad o mayores con antecedentes de herpes zóster (HZ) anteriores a la vacunación (ver sección 5.1). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en el Subestudio de Monitorización de Efectos adversos del SPS.

##### *Adultos con tratamiento crónico/de mantenimiento con corticosteroides sistémicos*

En individuos de 60 años o mayores que estuvieron recibiendo tratamiento crónico/de mantenimiento con corticosteroides sistémicos a una dosis diaria equivalente de 5 a 20 mg de prednisona desde al menos 2 semanas antes del reclutamiento y 6 semanas o más posvacunación, el perfil de seguridad fue comparable en general al observado en el Subestudio de Monitorización de Acontecimientos Adversos del SPS (ver las secciones 4.3 y 5.1).

##### *Adultos infectados por VIH con la función inmune inalterada*

En un ensayo clínico, se administró ZOSTAVAX a adultos infectados por VIH (18 años de edad o mayores, recuento celular CD4+ T  $\geq$  200 células/ $\mu$ l) (ver sección 5.1). El perfil de seguridad fue generalmente, similar al observado en el Subestudio de Monitorización de Acontecimientos Adversos del SPS. Los acontecimientos adversos se monitorizaron hasta el Día 42 posvacunación y los acontecimientos adversos graves durante el periodo del estudio completo (es decir, hasta el Día 180). De los 295 vacunados con ZOSTAVAX, se notificó un caso grave de erupción máculo-papular relacionado con la vacuna en el Día 4 después de la primera dosis de ZOSTAVAX. (ver sección 4.3).

##### *Adultos VVZ seronegativos*

En base a los limitados datos obtenidos de dos ensayos clínicos que incluyeron a individuos seronegativos o con títulos bajos de anticuerpos para el VVZ (30 años de edad o mayores) recibieron la vacuna frente a zóster de virus vivos atenuados, las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de inyección fueron en general similares a las notificadas por otros individuos que recibieron ZOSTAVAX en los ensayos clínicos, notificándose fiebre en 2 de los 27 individuos. Ningún individuo notificó exantema variceliforme o herpetiforme. No se notificaron reacciones adversas graves relacionadas con la vacuna.

#### e. Otros estudios

##### *Adultos que recibieron dosis adicionales/revacunación*

En un estudio clínico, adultos de 60 años de edad o mayores recibieron una segunda dosis de ZOSTAVAX 42 días después de la dosis inicial (ver sección 5.1). La frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la vacuna después de la segunda dosis de ZOSTAVAX fue generalmente similar a la observada con la primera dosis.

En otro estudio, ZOSTAVAX fue administrado como una dosis de refuerzo a individuos de 70 años de edad o mayores con antecedentes negativos a HZ que habían recibido una primera dosis aproximadamente 10 años antes, y como una primera dosis a individuos de 70 años de edad o mayores con antecedentes negativos a HZ (ver sección 5.1). La frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la vacuna después de la dosis de refuerzo de ZOSTAVAX fue generalmente similar a la observada con la primera dosis.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

Se ha notificado raramente la administración de una dosis de ZOSTAVAX más alta de la recomendada y el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado con la dosis recomendada de ZOSTAVAX.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, Vacuna vírica. Código ATC: J07BK02

#### Mecanismo de acción

Cualquiera que haya sido infectado con VVZ, incluyendo a aquéllos sin historial clínico de varicela, está en riesgo de desarrollar zóster. Este riesgo parece estar relacionado causalmente con un declive en la inmunidad específica frente a VVZ. ZOSTAVAX ha demostrado reforzar la inmunidad específica frente a VVZ, por lo que se considera que es el mecanismo por el que protege frente a zóster y sus complicaciones (ver Inmunogenicidad).

#### Eficacia clínica

La eficacia clínica protectora de ZOSTAVAX fue demostrada en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, donde los sujetos recibieron por vía subcutánea ZOSTAVAX (ver las Tablas 2 y 3).

##### *Ensayo de Eficacia y Seguridad de ZOSTAVAX (ZEST) en sujetos de 50 a 59 años de edad*

El estudio ZEST fue un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, en el cual 22.439 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis única de ZOSTAVAX o de placebo y fueron monitorizados para el desarrollo del zóster durante una mediana de 1,3 años (rango de 0 a 2 años). La determinación final de casos de zóster se realizó por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) [86 %], o en ausencia de detección de virus, según lo determinado por un comité de evaluación clínica [14 %] ZOSTAVAX disminuyó significativamente la incidencia de zóster en comparación con placebo (ver Tabla 2).

**Tabla 2: Eficacia de ZOSTAVAX en la incidencia de zóster comparado con placebo en el estudio ZEST en sujetos de 50 a 59 años de edad\***

ZOSTAVAX			Placebo			Eficacia de la vacuna (IC 95 %)
Número de sujetos	Número de casos de zóster	Tasa de incidencia de zóster por 1.000 personas/año	Número de sujetos	Número de casos de zóster	Tasa de incidencia de zóster por 1.000 personas/año	
11.211	30	2,0	11.228	99	6,6	70 % (54 %, 81 %)

\*El análisis se realizó en la población por Intención De Tratar (ITT), que incluye todos los sujetos asignados aleatoriamente en el estudio ZEST.

*Estudio de Prevención de Herpes zóster (Estudio SPS – Shingles Prevention Study) en individuos de 60 años de edad y mayores:*

El estudio de SPS fue un ensayo clínico controlado con placebo doble ciego, en el cual 38.546 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis única de ZOSTAVAX o placebo y fueron monitorizados para el desarrollo de zóster durante una mediana de 3,1 años (rango de 31 días a 4,9 años).

ZOSTAVAX disminuyó significativamente la incidencia de zóster comparado con placebo (ver Tabla 3).

**Tabla 3: Eficacia de ZOSTAVAX en la incidencia de zóster comparado con placebo en el estudio SPS en sujetos de 60 años de edad y mayores\***

Grupo de edad <sup>†</sup>	ZOSTAVAX			Placebo			Eficacia de la vacuna (IC 95 %)
	Número de sujetos	Número de casos de zóster	Tasa de incidencia de zóster por 1.000 personas/año	Número de sujetos	Número de casos de zóster	Tasa de incidencia de zóster por 1.000 personas/año	
≥ 60	19.254	315	5,4	19.247	642	11,1	51 % (44 %, 58 %)
60-69	10.370	122	3,9	10.356	334	10,8	64 % (56 %, 71 %)
≥ 70	8.884	193	7,2	8.891	308	11,5	38 % (25 %, 48 %)
70-79	7.621	156	6,7	7.559	261	11,4	41 % (28 %; 52 %)

\*El análisis se realizó en la población por Intención De Tratar Modificada (MITT), que incluye todos los sujetos asignados aleatoriamente en el estudio que fueron monitorizados durante al menos 30 días posvacunación y no desarrollaron un caso evaluable de zóster en los primeros 30 días posvacunación.

† Los estratos de edad en la asignación aleatoria fueron 60-69 y ≥ 70 años de edad

En el SPS, la reducción de zóster se vio en casi todos los dermatomas. Se produjo zóster oftálmico en 35 sujetos vacunados con ZOSTAVAX frente a 69 sujetos que recibieron placebo. Aparecieron problemas de visión en 2 sujetos vacunados con ZOSTAVAX frente a 9 sujetos que recibieron placebo.

ZOSTAVAX redujo significativamente la incidencia de Neuralgia Post-Herpética (NPH) comparado con placebo (ver Tabla 4). En sujetos que desarrollaron zóster, ZOSTAVAX redujo el riesgo de desarrollar posteriormente NPH. En el grupo de la vacuna, el riesgo de desarrollar NPH después de zóster fue del 9 % (27/315), mientras que en el grupo placebo fue del 13 % (80/642). Este efecto fue más destacado en el grupo de sujetos de más edad (≥ 70 años de edad), donde el riesgo de desarrollar



NPH después de zóster se redujo al 10 % en el grupo de la vacuna frente al 19 % en el grupo placebo.

**Tabla 4: Eficacia de ZOSTAVAX en la incidencia de NPH<sup>†</sup> en comparación con placebo en el estudio SPS en sujetos de 60 años de edad y mayores\***

Grupo de edad <sup>‡</sup>	ZOSTAVAX			Placebo			Eficacia de la vacuna (IC 95 %)
	Número de sujetos	Número de casos de NPH	Tasa de incidencia de NPH por 1.000 personas/año	Número de sujetos	Número de casos de NPH	Tasa de incidencia de NPH por 1.000 personas/año	
≥ 60	19.254	27	0,5	19.247	80	1,4	67 % <sup>§</sup> (48 %, 79 %)
60-69	10.370	8	0,3	10.356	23	0,7	66 % (20 %, 87 %)
≥ 70	8.884	19	0,7	8.891	57	2,1	67 % (43 %, 81 %)
70-79	7.621	12	0,5	7.559	45	2,0	74 % (49 %, 87 %)

<sup>†</sup>NPH se definió como el dolor asociado a zóster clasificado como  $\geq 3$  (en una escala de 0-10), que persiste o aparece más de 90 días después de la aparición del exantema herpetiforme utilizando Zóster Brief Pain Inventory (ZBPI).

\*La tabla se basa en la población por Intención De Tratar Modificada (MITT), que incluyó a todos los sujetos asignados aleatoriamente en el estudio que fueron monitorizados durante al menos 30 días posvacunación y no desarrollaron un caso evaluable de zóster en los primeros 30 días posvacunación.

<sup>‡</sup>Los estratos de edad en la asignación aleatoria fueron 60-69 y  $\geq 70$  años de edad.

<sup>§</sup>Estimación ajustada por edad basada en los estratos de edad (60-69 y  $\geq 70$  años de edad) en la aleatorización.

ZOSTAVAX redujo significativamente la escala de Carga de la Enfermedad (BOI) del dolor asociado a zóster (ver tabla 5).

**Tabla 5: Reducción del dolor asociado a zóster por la escala de BOI<sup>†</sup> en el estudio SPS en sujetos de 60 años de edad y mayores**

Grupo de edad <sup>‡</sup>	ZOSTAVAX			Placebo			Eficacia de la vacuna (IC 95 %)
	Número de sujetos	Número de casos de zóster confirmados	Escala de BOI Media	Número de sujetos	Número de casos de zóster confirmados	Escala de BOI Media	
≥ 60	19.254	315	2,21	19.247	642	5,68	61 % (51 %, 69 %)
60-69	10.370	122	1,5	10.356	334	4,33	66 % (52 %, 76 %)
≥ 70	8.884	193	3,47	8.891	308	7,78	55 % (40 %, 67 %)
70-79	7.621	156	3,04	7.559	261	7,43	59 % (43 %, 71 %)

<sup>†</sup>La escala de Carga de la Enfermedad del dolor asociado a zóster es una escala compuesta que incorpora la incidencia, gravedad y duración del dolor asociado a zóster agudo y crónico durante un período de seguimiento de 6 meses.

<sup>‡</sup>Los estratos edad en la asignación aleatoria fueron 60-69 y  $\geq 70$  años de edad.

#### Prevención de los casos de HZ con dolor intenso en toda la población del estudio SPS

ZOSTAVAX redujo la incidencia de zóster con dolor intenso y de larga duración (escala de intensidad por duración > 600) en un 73 % (IC 95 %: [de 46 a 87 %]) comparado con placebo (11 frente a 40 casos, respectivamente).

### Reducción de la intensidad por duración del dolor asociado a zóster en individuos vacunados que desarrollaron zóster

Con respecto al dolor agudo (dolor entre 0-30 días) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de la vacuna y el grupo placebo.

Sin embargo, entre los individuos vacunados que desarrollaron NPH, ZOSTAVAX redujo significativamente el dolor (crónico) asociado a NPH comparado con placebo. En el periodo a partir de los 90 días después de la aparición de la erupción hasta el final del seguimiento, hubo una reducción del 57 % en la escala de intensidad por duración (media de 347 para ZOSTAVAX y 805 para placebo;  $p=0,016$ ).

En general, entre los individuos vacunados que desarrollaron zóster, ZOSTAVAX redujo significativamente el dolor global agudo y crónico asociado a zóster comparado con placebo. A lo largo de un periodo de 6 meses de seguimiento (agudo y crónico), hubo una reducción del 22 % ( $p=0,008$ ) en la puntuación de intensidad por duración y un 52 % (IC 95 %: [de 7 a 74 %]) de reducción (desde el 6,2 % al 3,5 %) del riesgo de padecer zóster con dolor intenso y de larga duración (puntuación de intensidad por duración > 600).

### Persistencia de la protección de ZOSTAVAX

La persistencia de la protección posvacunación ha sido evaluada mediante un período de seguimiento a más largo plazo en un Subestudio de Persistencia a Corto plazo (STPS) y un Subestudio de Persistencia a Largo plazo (LTPS) y apoya el beneficio continuado de ZOSTAVAX a lo largo de los períodos de seguimiento estudiados. El STPS se inició para acumular información adicional sobre la persistencia de la eficacia de la vacuna para los sujetos que recibieron ZOSTAVAX en SPS.

La persistencia de la eficacia de ZOSTAVAX se estudió de 4 a 7 años posvacunación en el STPS, el cual incluyó 7.320 sujetos vacunados previamente con ZOSTAVAX y 6.950 sujetos vacunados previamente con placebo en el SPS (la media de edad al inicio del estudio era de 73,3 años); y de 7 a 10 años posvacunación en el LTPS, el cual incluyó 6.867 sujetos vacunados previamente con ZOSTAVAX (la media de edad en el reclutamiento en el LTPS fue de 74,5 años). La media de seguimiento fue ~ 1,2 años (rango de un día a 2,2 años) y ~3,9 años (rango de una semana a 4,75 años) en el STPS y en el LTPS, respectivamente. Durante el transcurso del STPS, se proporcionó ZOSTAVAX a los receptores de placebo, momento en el que se consideró que habían completado el STPS. En el LTPS no estaba disponible un control con placebo concurrente; los datos de los anteriores receptores de placebo fueron utilizados para estimar la eficacia de la vacuna.

En el STPS hubo 84 casos de zóster evaluables [8,4/1.000 persona-años] en el grupo de ZOSTAVAX y 95 casos evaluables [14,0/1.000 persona-años] en el grupo placebo. La eficacia estimada de la vacuna durante el periodo de seguimiento del STPS fue del 40 % (IC 95 %: [18 a 56 %]) para la incidencia de zóster, del 60 % (IC 95 %: [-10 a 87 %]) para la incidencia de NPH y del 50 % (IC 95 %: [14 a 71 %]) para BOI asociado a zóster.

En el LTPS hubo 263 casos de zóster notificados en 261 pacientes [10,3/1.000 persona-años]. La eficacia estimada de la vacuna durante el periodo de seguimiento del LTPS fue del 21 % (IC 95 %: [11 a 30 %]) para la incidencia de zóster, del 35 % (IC 95 %: 9 a 56 %) para la incidencia de NPH y del 37 % (IC 95 %: [27 a 46 %]) para BOI asociado a zóster.

### *Estudio de la efectividad a largo plazo en sujetos de 50 años de edad o mayores*

En un estudio observacional, de cohortes, prospectivo a gran escala en Estados Unidos, sobre la efectividad de ZOSTAVAX a largo plazo, se realizó un seguimiento en sujetos de 50 años de edad o mayores en el momento de la vacunación, para evaluar la incidencia de HZ y NPH utilizando variables validadas.

De 1.505.647 sujetos del estudio, 507.444 recibieron ZOSTAVAX entre 2007 y 2018. Se observaron un total de 75.135 casos confirmados de HZ y 4.954 casos confirmados de NPH (> 90 días de dolor asociado al zoster). Los resultados mostraron que ZOSTAVAX es efectiva en la reducción de la

incidencia de HZ y NPH durante más de 8 a 10 años en sujetos vacunados en comparación con un grupo de referencia de sujetos no vacunados.

La efectividad de la vacuna (EV) estimada frente al HZ por edad en el momento de la vacunación y la efectividad media de la vacuna estimada durante los primeros 3, 5, 8 y 10 años posvacunación se muestran a continuación (ver Tabla 6).

**Tabla 6: EV† de ZOSTAVAX frente al HZ a lo largo del periodo de estudio y una media durante 3, 5, 8 y 10 años posvacunación, según la edad en el momento de la vacunación. De 2007 a 2018**

	Edad en el momento de la vacunación*				
	50-59 años	60-69 años	70-79 años	80+ años	Entre todos los grupos de edad
	EV % (IC 95 %)	EV % (IC 95 %)	EV % (IC 95 %)	EV % (IC 95 %)	EV % (IC 95 %)
<b>EV a lo largo del periodo de estudio‡</b>					
2007-2018	48 % (44, 51)	47 % (46, 49)	44 % (42, 46)	41 % (38, 45)	46 % (45, 47)
<b>EV media§</b>					
3 años posvacunación	57 % (52, 61)	57 % (55, 58)	50 % (48, 53)	48 % (44, 52)	54 % (53, 55)
5 años posvacunación	50 % (46, 54)	51 % (49, 52)	46 % (44, 48)	41 % (37, 45)	48 % (47, 49)
8 años posvacunación	42 % (34, 49)	44 % (42, 46)	39 % (37, 42)	36 % (31, 40)	42 % (40, 43)
10 años posvacunación	¶	40 % (38, 42)	36 % (33, 39)	31 % (26, 36)	38 % (37, 40)

† EV se estimó para el primer episodio de herpes zoster durante el seguimiento y se calculó como (1-cociente de riesgos (hazard ratio))\*100

\* Modelos de Cox ajustados por tiempo de calendario, edad, sexo, raza/grupo étnico, utilización de recursos médicos (vacunación frente a la gripe, números de semanas con consulta ambulatoria al año), trastornos co-morbidos (índice de DxCG, índice de riesgo HCUP), estado de inmunosupresión durante el seguimiento

‡ EV a lo largo del periodo de estudio es la EV calculada durante toda la duración del estudio (2007-2018)

§ EV media se calculó como la media ponderada de la EV anual estimada durante 3, 5, 8 y 10 años, respectivamente, donde las ponderaciones son la proporción del periodo total de tiempo cubierto

¶ Datos no disponibles

Abreviaturas: EV denota efectividad de la vacuna; IC intervalo de confianza; DxCG grupo de costos de diagnóstico; HCUP proyecto de coste y utilización

La efectividad de la vacuna (EV) estimada frente a la NPH por edad en el momento de la vacunación y la efectividad media de la vacuna estimada durante los primeros 3, 5 y 8 años posvacunación se muestran a continuación (ver Tabla 7).

**Tabla 7: EV† de ZOSTAVAX frente a la Neuralgia Post-Herpética (NPH) a lo largo del periodo de estudio y una media durante 3, 5 y 8 años posvacunación, según la edad en el momento de la vacunación. De 2007 a 2018**

	Edad en el momento de la vacunación*				
	50-59 años	60-69 años	70-79 años	80+ años	Entre todos los grupos de edad
	EV % (IC 95 %)	EV % (IC 95 %)	EV % (IC 95 %)	EV % (IC 95 %)	EV % (IC 95 %)
<b>EV a lo largo del periodo de estudio‡</b>					
2007-2018	63 % (43, 76)	65 % (60, 69)	60 % (55, 64)	62 % (55, 68)	62 % (59, 65)
<b>EV Media§</b>					
3 años posvacunación	68% (40, 83)	76 % (71, 81)	71 % (65, 76)	69 % (60, 77)	72 % (68, 75)
5 años posvacunación	62 % (40, 76)	71 % (66, 75)	66 % (61, 71)	63 % (54, 70)	67 % (64, 70)
8 años posvacunación	¶	64 % (59, 69)	61 % (56, 66)	60 % (50, 68)	61 % (58, 65)

† EV se estimó para el primer episodio de herpes zoster durante el seguimiento y se calculó como  $(1 - \text{cociente de riesgos (hazard ratio)}) * 100$

\* Modelos de Cox ajustados por tiempo de calendario, edad, sexo, raza/grupo étnico, utilización de recursos médicos (vacunación frente a la gripe, números de semanas con consulta ambulatoria al año), trastornos co-morbidos (índice de DxCG, índice de riesgo HCUP), estado de inmunosupresión durante el seguimiento

‡ EV a lo largo del periodo de estudio es la EV calculada durante toda la duración del estudio (2007-2018)

§ EV media se calculó como la media ponderada de la EV anual estimada durante 3, 5 y 8 años, respectivamente, donde las ponderaciones son la proporción del período total de tiempo cubierto

¶ Datos no disponibles

Abreviaturas: EV denota efectividad de la vacuna; IC intervalo de confianza; DxCG grupo de costos de diagnóstico; HCUP proyecto de coste y utilización

### Inmunogenicidad de ZOSTAVAX

#### *Estudio de Prevención del Herpes zóster (SPS)*

En el SPS, se evaluó las respuestas inmunes a la vacunación en un subgrupo de sujetos reclutados (N=1.395). ZOSTAVAX logró obtener una respuesta inmune específica significativamente mayor frente a VVZ a las 6 semanas posvacunación comparada con placebo.

#### *Estudio de Eficacia y Seguridad de ZOSTAVAX (ZEST)*

Dentro del ZEST, se evaluaron las respuestas inmunes a la vacunación en una subcohorte aleatoria del 10 % (n=1.136 para ZOSTAVAX y n=1.133 para el placebo) de los sujetos reclutados en el estudio ZEST. ZOSTAVAX obtuvo unas respuestas inmunes específicas significativamente mayores frente a VVZ a las 6 semanas tras la vacunación en comparación con el placebo.

Al evaluarse a las 4 semanas después de la vacunación, la inmunogenicidad de la actual formulación refrigerada estable ha demostrado ser similar a la inmunogenicidad de la anterior formulación congelada de ZOSTAVAX.

#### *Sujetos que recibieron ZOSTAVAX por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM)*

En un ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, ZOSTAVAX se administró por vía SC o por vía IM a 353 sujetos de 50 años de edad o mayores. Los sujetos con trombocitopenia grave o cualquier otro trastorno de la coagulación fueron excluidos. Las respuestas inmunes específicas frente a VVZ de ZOSTAVAX en la semana 4 posvacunación fueron comparables tanto si se administró por vía SC como por vía IM.

#### *Administración concomitante*

En un ensayo clínico controlado, doble ciego, 762 adultos de 50 años o mayores fueron aleatorizados para recibir una dosis única de ZOSTAVAX administrado bien de forma concomitante (N=382) o no concomitante (N=380) con la vacuna antigripal de virus fraccionados inactivados. Las respuestas inmunes específicas frente a VVZ de ambas vacunas a las 4 semanas posvacunación fueron similares, fueran administradas de forma concomitante o no.

En un ensayo clínico controlado, doble ciego, 473 adultos de 60 años o mayores fueron aleatorizados para recibir una dosis única de ZOSTAVAX administrado bien de forma concomitante (N=237) o no concomitante (N=236) con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. A las 4 semanas posvacunación, las respuestas inmunes específicas frente a VVZ después de la administración concomitante, no fueron similares a las respuestas inmunes específicas frente a VVZ después de la administración no concomitante. Sin embargo, en un estudio de cohortes en el que se evaluó la efectividad en 35.025 adultos  $\geq$  60 años en los EE.UU, no se observó un aumento del riesgo de herpes zóster en los individuos que recibieron ZOSTAVAX y la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos de forma concomitante (n=16.532), en comparación con los individuos que recibieron ZOSTAVAX de un mes a un año después de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos (n=18.493) en la práctica rutinaria. El cociente de riesgos (hazard ratio) ajustado que compara la tasa de incidencia de HZ en los dos grupos fue de 1,04 (IC del 95 %, 0,92, 1,16) con una mediana de seguimiento de 4,7 años. Los datos no indican que la administración concomitante altere la efectividad de ZOSTAVAX.

#### *Sujetos con antecedentes de herpes zóster (HZ) anteriores a la vacunación*

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, ZOSTAVAX se administró a 100 individuos de 50 años o mayores con antecedentes de herpes zóster antes de la vacunación para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de ZOSTAVAX (ver sección 4.8). ZOSTAVAX indujo una respuesta inmune específica frente a VVZ significativamente mayor, a las 4 semanas posvacunación, comparada con placebo. Las respuestas inmunes específicas frente a VVZ fueron generalmente similares en individuos de 50 a 59 años comparado con individuos de 60 años o mayores.

#### *Adultos que reciben dosis adicionales/revacunación*

La necesidad o el momento de una dosis de refuerzo con ZOSTAVAX no se ha determinado todavía. En un estudio abierto, ZOSTAVAX se administró: (1) como una dosis de refuerzo a 201 individuos de 70 años de edad o mayores con antecedentes negativos a zóster que recibieron una primera dosis aproximadamente 10 años antes como participantes en el estudio SPS, y (2) como una primera dosis a 199 individuos de 70 años de edad o mayores con antecedentes negativos a zóster. Las respuestas inmunes específicas frente a VVZ a la vacuna 6 semanas posvacunación fue comparable en el grupo de la dosis de refuerzo y en el grupo de la primera dosis.

#### *Sujetos con tratamiento crónico/de mantenimiento con corticosteroides sistémicos*

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se administró ZOSTAVAX a 206 individuos de 60 años o mayores que estaban recibiendo tratamiento crónico/de mantenimiento con corticosteroides sistémicos a una dosis diaria equivalente de 5 a 20 mg de prednisona durante al menos 2 semanas antes del reclutamiento y 6 semanas o más posvacunación, con el fin de evaluar la inmunogenicidad y el perfil de seguridad de ZOSTAVAX. Comparado con el placebo, ZOSTAVAX indujo una respuesta inmune específica frente a VVZ más alta a las 6 semanas posvacunación.

#### *Adultos infectados por VIH con la función inmune inalterada*

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se administró ZOSTAVAX a adultos infectados por VIH (18 años de edad o mayores; mediana de edad 49 años) en tratamiento antirretroviral adecuado con la función inmune inalterada (Recuento de células T CD4+  $\geq$  200 células/ $\mu$ l). A pesar de que ZOSTAVAX está indicado en una pauta de administración de dosis única (ver sección 4.2), se utilizó una pauta de administración de 2 dosis. 286 sujetos recibieron 2 dosis y 9 sujetos recibieron una sola dosis. Las respuestas inmunes específicas después de la primera y la segunda dosis fueron similares (ver sección 4.3).

### Sujetos inmunocomprometidos

La vacuna no ha sido evaluada en individuos con alteraciones de la inmunidad.

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ZOSTAVAX en todos los grupos de población pediátrica. (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios no-clínicos convencionales, pero no existen motivos no-clínicos de preocupación que se consideren relevantes para la seguridad clínica, aparte de los datos incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

# **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

### Polvo:

Sacarosa  
Gelatina hidrolizada  
Cloruro sódico  
Dihidrógeno fosfato potásico  
Cloruro potásico  
L-Glutamato monosódico monohidrato  
Fosfato disódico  
Hidróxido sódico (para ajustar el pH)  
Urea

### Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

## **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

Después de la reconstitución, la vacuna se debe utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado una estabilidad de 30 minutos hasta su utilización, si se conserva entre 20 °C y 25 °C.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### ZOSTAVAX con disolvente para la reconstitución suministrado en un vial:

Polvo en un vial (vidrio) con un tapón (goma de butilo) y tapa “flip-off” (aluminio) y disolvente en un vial (vidrio) con un tapón (goma de clorobutilo) y tapa “flip-off” (aluminio) en envases de 1 ó 10.

### ZOSTAVAX con disolvente para la reconstitución suministrado en una jeringa precargada:

Polvo en un vial (vidrio) con un tapón (goma de butilo) y tapa “flip-off” (aluminio) y disolvente en una jeringa precargada (vidrio) con tapón del émbolo (goma de clorobutilo) y tapón en el extremo (goma de estireno-butadieno) con 1 ó 2 agujas separadas en envases de 1, 10 ó 20.

Polvo en un vial (vidrio) con un tapón (goma de butilo) y tapa “flip-off” (aluminio) y disolvente en una jeringa precargada (vidrio) con tapón del émbolo (goma de clorobutilo) y tapón en el extremo (goma de estireno-butadieno) sin aguja en envases de 1, 10 ó 20.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de mezclar con el disolvente, el polvo de la vacuna es una masa compacta cristalina de color blanco a blanquecino. El disolvente es un líquido transparente incoloro. Cuando está reconstituido, ZOSTAVAX es un líquido semi-turbio a traslúcido, de blanquecino a amarillo pálido.

Evitar el contacto con desinfectantes ya que pueden inactivar el virus de la vacuna.

Para la reconstitución de la vacuna utilizar el disolvente suministrado.

Es importante la utilización de una nueva jeringa y nueva aguja estériles para cada paciente con el fin de prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Se debe utilizar una aguja para la reconstitución y otra aguja distinta para la inyección.

### Instrucciones para la reconstitución

#### ZOSTAVAX con disolvente para la reconstitución suministrado en un vial:

Extraer el contenido completo del vial de disolvente en una jeringa. Inyectar el contenido completo de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente para mezclar completamente.

La vacuna reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En el caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

**Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. Desechar la vacuna reconstituida si no se utiliza antes de 30 minutos.**

**No congelar la vacuna reconstituida.**

Extraer el contenido completo de la vacuna reconstituida del vial en una jeringa, cambiar la aguja e inyectar el contenido completo por vía subcutánea o intramuscular.

#### ZOSTAVAX con disolvente para la reconstitución suministrado en una jeringa precargada:

Para colocar la aguja, se debe colocar firmemente en el extremo de la jeringa y asegurarla mediante un cuarto de giro (90 °).

Inyectar el contenido completo del disolvente de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente para mezclar completamente.

La vacuna reconstituida se debe ser inspeccionar visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En el caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

**Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. Desechar la vacuna reconstituida si no se utiliza antes de 30 minutos.**

**No congelar la vacuna reconstituida.**

Extraer el contenido completo de la vacuna reconstituida del vial en una jeringa, cambiar la aguja e inyectar el contenido completo por vía subcutánea o intramuscular.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Francia

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19/mayo/2006  
Fecha de la última renovación: 11/febrero/2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

06/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.