



ACCION TERAPEUTICA:

ZOSTAVAX* es una preparación liofilizada de la cepa Oka/ Merck del virus vivo varicela - herpes zoster (VZV, según sus siglas en inglés) atenuado.

Según Código ATC – J07BK02 – Vacuna viral

® Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU

DESCRIPCION Y FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de Acción

El riesgo de desarrollar herpes zoster parece estar relacionado en cuanto a su causa con una disminución de la Inmunidad específica para el VZV. **ZOSTAVAX** demostró potenciar la Inmunidad específica para el VZV, la cual se considera constituye el mecanismo que protege contra el herpes zoster y sus complicaciones. (Ver *Inmunogenicidad*).

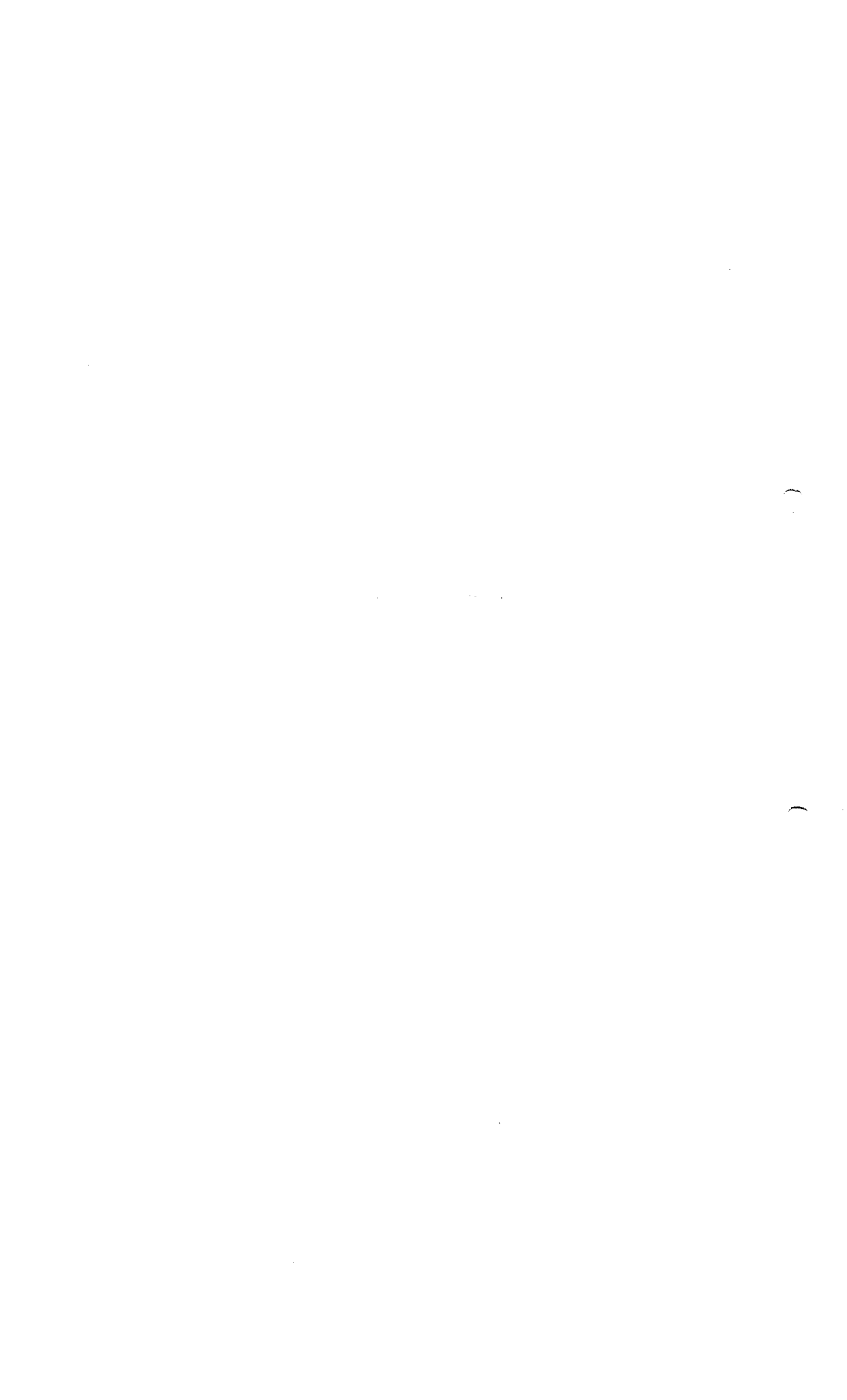
Evaluación de la eficacia clínica suministrada por ZOSTAVAX

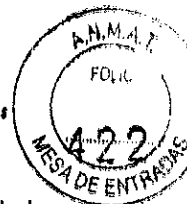
En el Estudio de Prevención del Herpes Zoster, un ensayo clínico de **ZOSTAVAX** controlado por placebo, y doble ciego, 38.546 sujetos de 60 años y mayores fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una dosis única de **ZOSTAVAX** (n=19.270) o placebo (n= 19.276) y su seguimiento para verificar el desarrollo de herpes zoster se realizó durante un promedio de 3,1 años (rango 1 día a 4,9 años). La distribución aleatoria se estratificó por edad, 60 a 69 años y \geq 70 años. Todos los supuestos casos de herpes zoster fueron adjudicados por un comité de evaluación clínica. La determinación definitiva de los casos de herpes zoster se realizó por PCR, cultivo local, o por decisión del comité de evaluación clínica, en dicho orden. En ambos grupos de vacunación (**ZOSTAVAX** y placebo), a los sujetos que desarrollaron el herpes zoster se les administró famciclovir, y según necesidad, medicaciones contra el dolor. La severidad del dolor fue evaluada según la puntuación del "peor dolor" en una escala de 0 a 10, utilizando el Inventario del Dolor por Herpes Zoster (ZBPI, según sus siglas en inglés), un cuestionario validado. Una puntuación de 3 o superior se consideró clínicamente significativa, ya que se correlacionaba con interferencias significativas con las Actividades de la Vida Diaria (ADL).

Tal como se muestra en la Tabla 1, **ZOSTAVAX** redujo significativamente el riesgo de desarrollo de herpes zoster y de neuralgia posherpética respecto a placebo. Además, **ZOSTAVAX** redujo el dolor

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.
Farm. MARIA DECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAD. 51.525





agudo y crónico asociado con el herpes zoster, según mediciones de la puntuación de Carga de la Enfermedad (BOI, según sus siglas en inglés) del dolor por el herpes zoster (ver la definición en la Tabla 1).

Tabla 1: Eficacia de ZOSTAVAX respecto a placebo en el Estudio de Prevención del Herpes Zoster

Punto final	Eficacia de la vacuna	IC al 95%
Incidencia del Herpes Zoster	51%	44 a 58%
Incidencia de PHN*	67%	48 a 79%
Dolor por el Herpes Zoster según la Carga de la Enfermedad**	61%	51 a 69%

* Dolor clínicamente significativo persistente o con aparición al menos 90 días después del inicio del rash, asociado con el herpes zoster.

** La puntuación de la BOI del dolor por herpes zoster es una puntuación compuesta que incorpora la incidencia, severidad, y duración del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zoster durante un período de seguimiento de 6 meses.

ZOSTAVAX disminuyó significativamente la incidencia de herpes zoster respecto a placebo (315 [5,4/ 1.000 años persona] respecto a 642 casos [11,1/ 1.000 años persona], respectivamente, $p < 0,001$). La eficacia protectora de **ZOSTAVAX** contra el herpes zoster fue de 51% (IC al 95%: [44 a 58%]). **ZOSTAVAX** redujo la incidencia de zoster en 64% (IC al 95%: [56 a 71%]) en personas de 60 a 69 años, y en 38% (IC al 95%: [25 a 48%]) en personas ≥ 70 años. La incidencia acumulativa de herpes zoster a través del tiempo entre los receptores de la vacuna también se vio significativamente reducida ($p < 0,001$).

En el estudio SPS, la reducción en el herpes zoster se observó en casi todos los dermatomas. Se produjo zoster oftálmico en 35 sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** respecto a 69 sujetos que recibieron placebo. El evento de visión deteriorada tuvo lugar en 2 sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** respecto a 9 que recibieron placebo.

ZOSTAVAX disminuyó la incidencia de neuralgia posherpética respecto a placebo [(27 casos [0,5/ 1.000 años persona] vs. 80 casos [1,4/ 1.000 años persona]), respectivamente; $p < 0,001$). En este ensayo, la definición de PHN fue dolor clínicamente significativo persistente o con aparición al menos 90 días después del inicio del rash, asociado con el herpes zoster. La eficacia protectora de **ZOSTAVAX** contra la neuralgia posherpética fue de 67% (IC al 95%: [48 a 79%]), y la reducción

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



resultó similar para los dos grupos etarios (60 a 69 y \geq 70 años). Además, la eficacia de **ZOSTAVAX** no cambió en forma apreciable cuando se definió la PHN utilizando tiempos de corte alternativos (30, 60, 120 o 182 días) por la duración del dolor. **ZOSTAVAX** redujo significativamente la incidencia acumulada de PHN a través del tiempo comparada con placebo ($p > 0,001$).

ZOSTAVAX redujo la puntuación de Carga de la Enfermedad de dolor por el herpes zoster en aproximadamente 61% (IC al 95%: [51 a 69%]), respecto a placebo. **ZOSTAVAX** redujo la puntuación de Carga de la Enfermedad de dolor por el herpes zoster en un nivel similar para los dos grupos etarios (60 a 69 años y \geq 70 años). La puntuación de la BOI del dolor por herpes zoster es una puntuación compuesta que incorpora la incidencia, severidad, y duración del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zoster durante un período de seguimiento de 6 meses.

ZOSTAVAX redujo en 73% (IC al 95% [46 a 87%]) la incidencia de herpes zoster con dolor severo y de larga duración (puntuación de severidad por duración > 600), respecto a placebo. Once sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** presentaron puntuaciones de severidad por duración > 600 comparados con 40 sujetos que recibieron placebo. Por ejemplo, el peor dolor diario calificado a la puntuación máxima de 10 durante > 60 días resultaría en una puntuación de severidad por duración de > 600 .

Entre las personas vacunadas que desarrollaron herpes zoster, **ZOSTAVAX** redujo significativamente el dolor asociado con el herpes zoster respecto a placebo. Durante el período de seguimiento de 6 meses hubo una reducción de 22% en la puntuación de severidad por duración (puntuaciones promedio de 141 para **ZOSTAVAX** y 181 para placebo, $p = 0,008$).

Entre las personas vacunadas que desarrollaron neuralgia posherpética, **ZOSTAVAX** redujo en forma significativa el dolor asociado con la neuralgia posherpética respecto a placebo. En el período desde los 90 días posteriores al inicio del rash hasta la finalización del seguimiento, hubo una reducción de 57% en la puntuación de la severidad por duración (puntuaciones promedio de 347 para **ZOSTAVAX** y de 805 para placebo; $p = 0,016$).

Para evaluar el impacto de **ZOSTAVAX** sobre la interferencia asociada con el herpes zoster en las actividades de la vida diaria, se calculó una puntuación combinada para cada sujeto sobre la base de la interferencia con la actividad, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo normal, relaciones con terceros, sueño, y goce de la vida generales. Cada ítem se midió según una escala de 0 a 10 (0 sin interferencia y 10 interferencia máxima). Respecto a placebo, **ZOSTAVAX** condujo

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



a una reducción (8,2%) favorable pero no estadísticamente significativa en el riesgo de una interferencia sustancial con las actividades de la vida diaria (definida como con una puntuación de interferencia combinada en las actividades de la vida diaria ≥ 2 durante ≥ 7 días) además de la eficacia de la vacuna para el zoster.

Entre las personas vacunadas que desarrollaron herpes zoster, **ZOSTAVAX** redujo significativamente la interferencia con las actividades de la vida diaria respecto a placebo. Durante el período de seguimiento de 6 meses, hubo una reducción de 31% en la puntuación de severidad por duración para la interferencia en las actividades de la vida diaria combinada (puntuaciones promedio de 57 para **ZOSTAVAX** y de 83 para placebo; $p= 0,002$).

La utilización de medicaciones antivirales dentro de las 72 horas de inicio del rash por herpes zoster no tuvo un efecto significativo sobre la eficacia de **ZOSTAVAX** para el dolor por el zoster o la incidencia de neuralgia posherpética. La proporción de sujetos que utilizaron medicaciones con efectos analgésicos se encontró equilibrada entre los grupos de vacunación. Por lo tanto, el uso de dichas medicaciones es improbable que haya contribuido a la reducción del dolor por el herpes zoster o la incidencia de neuralgia posherpética.

Inmunogenicidad de ZOSTAVAX

En el Estudio de Prevención del Herpes Zoster (SPS) se evaluaron las respuestas inmunes a la vacunación en un subgrupo de los sujetos incorporados (N= 1395). **ZOSTAVAX** generó respuestas inmunes específicas mayores para el VZV a las 6 semanas posvacunación respecto a placebo. Se demostraron aumentos en el nivel tanto de anticuerpos de VZV, según medición realizada por ensayo de glicoproteínas inmunoabsorbentes ligadas a enzimas (gpELISA) (diferencia de 1,7 veces, título promedio geométrico [GMT] de 479 vs. 288 unidades gpELISA, $p< 0,001$), como de actividad de los linfocitos T, medida por ensayo de titulación inmunoenzimática con formación de manchas de las células productoras de interferona gamma del VZV (IFN- γ ELISPOT) (diferencia de 2,2 veces, recuento promedio geométrico [GMC] de 70 vs. 32 de células formadoras de manchas por millón de células mononucleares de sangre periférica [SFC/ 10^6 PBMCs], $p< 0,001$).

En un análisis integrado de dos ensayos clínicos en los cuales se evaluó la respuesta inmune a **ZOSTAVAX** a las 4 semanas posvacunación, las respuestas resultaron generalmente similares en sujetos de 50 a 59 años (N= 389) respecto a los sujetos ≥ 60 años (N=731)(GMT de 668 vs. 614 unidades gpELISA/ ml, respectivamente). El incremento del promedio geométrico de la respuesta

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 511.525

Inmune luego de la vacunación medida por gpELISA fue de 2,6 veces (IC al 95%: [2,4 a 2,9]) en sujetos de 50 a 59 años, y de 2,3 veces (IC al 95%: [2,1 a 2,4]) en sujetos \geq 60 años.

Immunogenicidad luego de la administración concomitante

En un ensayo clínico doble ciego y controlado por placebo, 762 adultos de 50 años y mayores fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una dosis única de **ZOSTAVAX** administrada en forma concomitante (N= 382) o no (n= 380) con la vacuna inactivada contra la gripe. Las respuestas de anticuerpos a ambas vacunas a las 4 semanas posvacunación fueron similares, administradas ya sea en forma concomitante o no.

Revacunación

La necesidad y ocasión de la revacunación con **ZOSTAVAX** no se ha determinado aún. En un estudio de eficacia, la duración de la protección quedó demostrada a través de 48 meses de seguimiento.

INDICACIONES:

ZOSTAVAX está indicada para:

- la prevención del herpes zoster
- la prevención de la neuralgia posherpética (PHN, según sus siglas en inglés)
- la reducción del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zoster

ZOSTAVAX está indicada para la inmunización de personas de 50 años de edad o mayores.

ZOSTAVAX se puede administrar en forma concomitante con vacunas inactivadas contra la gripe (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA.

No inyectar por vía intravascular.

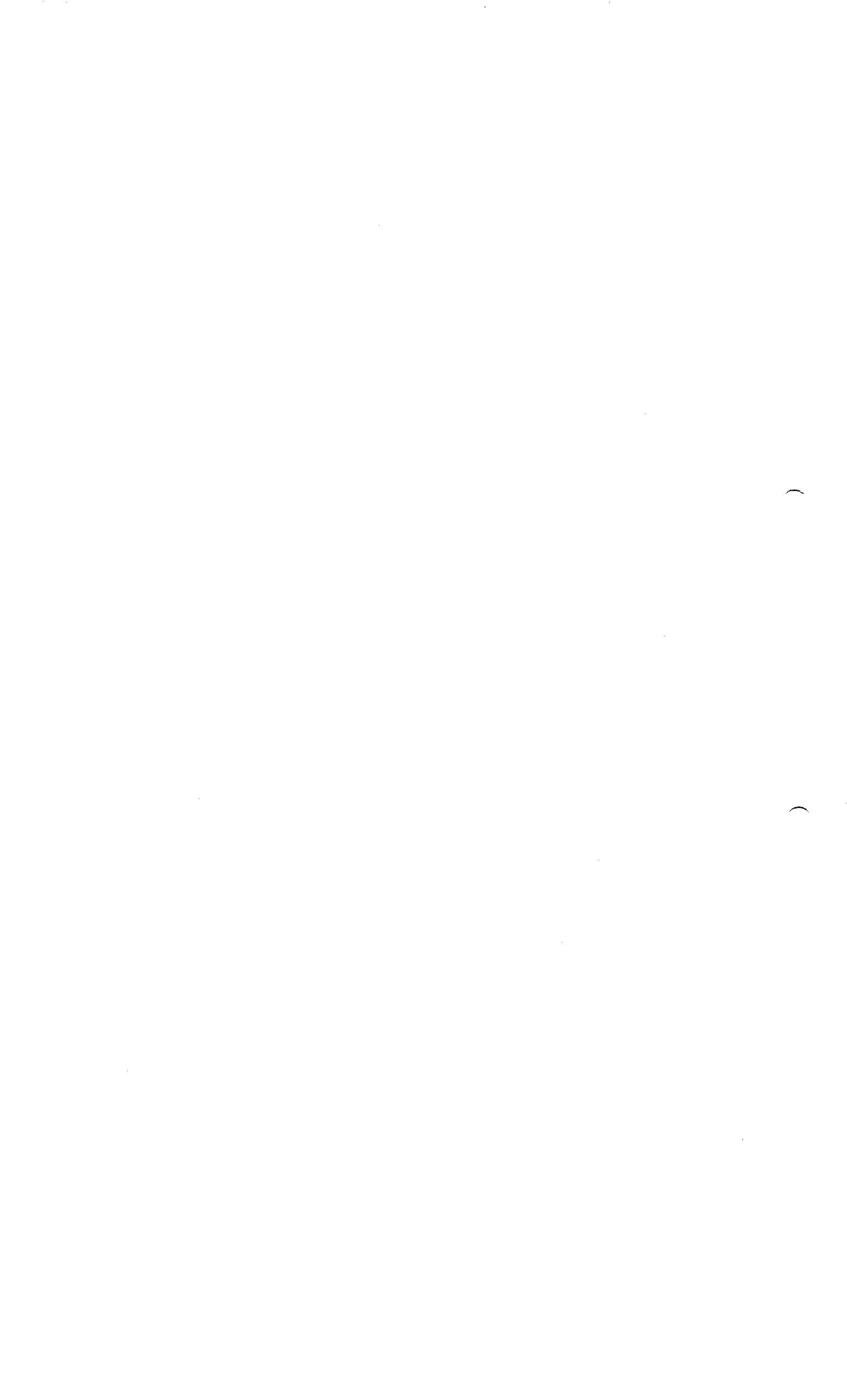
Los pacientes deben recibir una única dosis. En la actualidad se desconoce la duración de la protección luego de la vacunación con **ZOSTAVAX**. En el Estudio de Prevención del Herpes Zoster

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

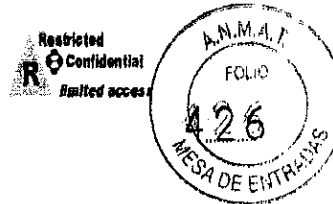
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 525



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**



(SPS, según sus siglas en inglés), se demostró protección durante los 4 años del seguimiento. No se ha definido aún la necesidad de revacunación.

ZOSTAVAX no constituye un tratamiento para el herpes zoster ni para la neuralgia posherpética.

ZOSTAVAX se puede administrar en forma concomitante con vacunas inactivadas contra la gripe utilizando jeringas diferentes.

Reconstituir la vacuna de inmediato luego de sacarla de la heladera.

Para reconstituir la vacuna utilice únicamente el diluyente suministrado ya que no contiene conservantes ni ninguna otra sustancia antiviral que pueda inactivar el virus de la vacuna.

Vial de diluyente

Para reconstituir la vacuna, retire primero en una jeringa el contenido total del frasco de diluyente. Inyecte todo el diluyente contenido en la jeringa dentro del frasco de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar por completo. Retire en la jeringa el contenido total e inyecte el volumen total de vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferentemente en la parte superior del brazo (preferentemente en la zona deltoide).

SE RECOMIENDA ADMINISTRAR LA VACUNA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE SU RECONSTITUCIÓN, PARA REDUCIR AL MÍNIMO LA PÉRDIDA DE POTENCIA.

DESCARTE TODA VACUNA RECONSTITUIDA SIN UTILIZAR DENTRO DE LOS 30 MINUTOS.

NO CONGELAR LA VACUNA RECONSTITUIDA.

PRECAUCIÓN: Para cada inyección y/o reconstitución de **ZOSTAVAX** se debe utilizar una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos, y detergentes, ya que dichas sustancias pueden inactivar el virus de la vacuna.

Para la administración de **ZOSTAVAX** se deben utilizar aguja y jeringa estériles diferentes para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC
M
Fam. MARIA GEORGIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

Las agujas se deben descartar en forma apropiada y no deben reutilizarse.

Los productos para administración parenteral se deben inspeccionar en forma visual en busca de material particulado y decoloración antes de su administración, toda vez que la solución y el recipiente lo permitan. **ZOSTAVAX** reconstituida es un líquido semi opaco a translúcido, blanquecino a amarillo pálido.

CONTRAINDICACIONES:

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna, inclusive la gelatina.

Antecedentes de reacciones anafilácticas/ anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina). La alergia a la neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, contar con antecedentes de dermatitis de contacto debido a la neomicina no constituye una contraindicación para recibir vacunas con virus vivos.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida debido a condiciones como por ejemplo leucemias agudas y crónicas; linfoma; otras condiciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático; inmunosupresión por HIV/ SIDA; deficiencias inmunes celulares.

Terapia inmunosupresora (inclusive los corticosteroides a dosis altas). Sin embargo, **ZOSTAVAX** no está contraindicada para su utilización en personas que reciben corticosteroides tópicos/ inhalados o corticosteroides sistémicos a dosis bajas, como así tampoco en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, por insuficiencia adrenal.

Tuberculosis activa sin tratar.

Embarazo (ver **Embarazo**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

El profesional de la salud debe preguntar al paciente sobre alguna reacción a dosis previas de cualquier vacuna con contenido de VZV (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Tal como sucede con cualquier vacuna, debe disponerse de suministros para un tratamiento adecuado, inclusive inyecciones de epinefrina (1:1000), para uso inmediato de producirse una reacción anafiláctica/ anafilactoide.

Ante la presencia de fiebre > 38,5°C, debe considerarse el diferimiento de la vacunación.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51725



No se estableció la seguridad y eficacia de **ZOSTAVAX** en adultos infectados en forma conocida con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) con o sin evidencias de inmunosupresión (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Tal como sucede con cualquier vacuna, la vacunación con **ZOSTAVAX** puede no resultar en protección de todos los receptores de la vacuna.

Transmisión

En los ensayos clínicos con **ZOSTAVAX**, no se informó la transmisión del virus de la vacuna. Sin embargo, la experiencia de poscomercialización con vacunas contra la varicela sugiere que en raras oportunidades se puede producir transmisión del virus de la vacuna entre vacunados que desarrollen rash tipo varicela y contactos susceptibles. La transmisión del virus de la vacuna proveniente de los receptores de la vacuna contra la varicela sin rash tipo VZV se informó pero no se confirmó. Se trata de un riesgo teórico para la vacunación con **ZOSTAVAX**. El riesgo de transmisión del virus atenuado de la vacuna a una persona susceptible debe evaluarse respecto al riesgo de desarrollar el herpes zoster natural que podría transmitirse a un individuo susceptible.

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con **ZOSTAVAX**. Tampoco se conoce si **ZOSTAVAX** puede causar daño fetal al ser administrada a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductora. Sin embargo, se sabe que la infección por el VZV natural algunas veces causa daño fetal. Por lo tanto, **ZOSTAVAX** no debe ser administrada a mujeres embarazadas. Además, debe evitarse el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Lactancia

Se desconoce si el VZV se secreta en la leche materna. Por lo tanto, dado que algunos virus se secretan en la leche materna, se debe actuar con precaución si se administra **ZOSTAVAX** a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico

No se recomienda el uso de **ZOSTAVAX** en este grupo etario.

Uso en Pacientes de edad avanzada

La edad promedio de los sujetos incorporados en el mayor estudio clínico de **ZOSTAVAX** (N= 38.546) fue de 69 años (rango 59-99 años). De los 19.270 sujetos que recibieron **ZOSTAVAX**,

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525





10.378 tenían de 60 a 69 años; 7.629 tenían de 70 a 79 años, y 1.263 tenían 80 años o más. **ZOSTAVAX** demostró ser generalmente segura y efectiva en esta población.

Interacciones Medicamentosas

ZOSTAVAX no se debe mezclar en la misma jeringa con ningún otro producto medicinal. Los demás productos medicinales se deben administrar como inyecciones separadas y en zonas corporales diferentes.

No se ha evaluado la administración concurrente de **ZOSTAVAX** y de medicaciones antivirales conocidas por su efectividad contra el VZV.

REACCIONES ADVERSAS:

En ensayos clínicos, **ZOSTAVAX** fue evaluada en cuanto a su seguridad en más de 20.000 adultos de 50 años y mayores. **ZOSTAVAX** resultó generalmente bien tolerada.

En el mayor de dichos ensayos clínicos, el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zoster (SPS, según sus siglas en Inglés), 38.546 sujetos recibieron una dosis única de **ZOSTAVAX** (n= 19.720) o placebo (n= 19.276), y fueron monitoreados en cuanto a su seguridad durante todo el estudio. Durante el estudio, informaron experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna 2 sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** (exacerbación del asma y polimialgia reumática), y 3 sujetos que recibieron placebo (síndrome de Goodpasture, reacción anafiláctica, y polimialgia reumática).

En el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos, se suministró a un subgrupo de Individuos provenientes del SPS (n= 3.345 recibieron **ZOSTAVAX** y n= 3.271 recibieron placebo) tarjetas de reporte de vacunación para registrar los eventos adversos que tuvieran lugar los Días 0 a 42 posvacunación además de someterse a un monitoreo de seguridad de rutina durante todo el transcurso del estudio.

Las siguientes reacciones adversas muy comunes ($\geq 1/10$) y comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sistémicas y del sitio de la inyección relacionadas con la vacuna se informaron en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos. La mayoría de dichas experiencias adversas se informaron como de intensidad leve. Varias de dichas experiencias adversas se solicitaron (los Días 0 a 4 posvacunación) y se designaron con el símbolo *.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARLECECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



Trastornos del sistema nervioso

Comunes: cefalea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: eritema, * dolor/ sensibilidad, * inflamación*

Comunes: hematoma, prurito, calor

La incidencia global de las reacciones adversas del sitio de inyección relacionadas con la vacuna resultaron significativamente mayores para los sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** que para los sujetos que recibieron placebo (48% para **ZOSTAVAX** y 17% para placebo).

Al resto de los sujetos en el estudio SPS se les realizó un monitoreo de seguridad de rutina, pero no se les proporcionaron tarjetas de informe. Los tipos de eventos informados en dichos pacientes resultaron generalmente similares a los del subgrupo de pacientes en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos.

Dentro del período de información de posvacunación de 42 días en el estudio SPS, la cantidad de rashes con forma de zoster informados entre todos los sujetos fue pequeña (17 para **ZOSTAVAX**, 36 para placebo; $p=0,009$). De dichos 53 rashes tipo zoster, 41 presentaron muestras disponibles y adecuadas para análisis PCR. Se detectó el VZV tipo salvaje en 25 (5 para **ZOSTAVAX**, 20 para placebo) de dichas muestras. La cepa Oka/ Merck del VZV no se detectó en ninguna de dichas muestras.

La cantidad ($n=59$) de rashes informados tipo varicela también resultó baja. De dichos rashes tipo varicela, 10 contaron con muestras disponibles y adecuadas para su análisis por PCR. El VZV no se detectó en ninguna de dichas muestras.

Dentro del mismo período de información de posvacunación de 42 días en el estudio SPS, la cantidad de rashes tipo varicela informados ($n=59$) también resultó pequeña. De dichos rashes tipo varicela, 10 presentaron muestras disponibles y adecuadas para análisis PCR. El VZV no se detectó en ninguna de dichas muestras.

En otros estudios clínicos realizados para respaldar la autorización inicial de la formulación congelada de **ZOSTAVAX**, las tasas de rashes zosteriformes y tipo varicela que no se encontraban en la zona de la inyección informadas dentro de los 42 días posvacunación también fueron bajas tanto en los receptores de la vacuna zoster como en los receptores de placebo. De los 17 rashes

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Farm. MARIA CECILIA GAMROS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.528



tipo zoster y varicela informados que no se encontraban en la zona de inyección, 10 muestras se encontraron disponibles y adecuadas para el análisis PCR. La cepa Oka/ Merck se identificó por análisis PCR en las muestras de lesión de sólo dos sujetos que informaron rashes tipo varicela (con inicio los Días 8 y 17).

En los ensayos clínicos en los cuales se evaluó **ZOSTAVAX** en sujetos de 50 años y mayores, inclusive en un estudio de la vacuna contra la gripe inactivada administrada en forma concomitante, el perfil de seguridad resultó generalmente similar al observado en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos del SPS. Sin embargo, en dichos ensayos, se informó una tasa superior de experiencias adversas relacionadas con el sitio de inyección de intensidad leve a moderada entre sujetos de 50 a 59 años respecto a sujetos ≥ 60 años de edad.

Para tratar las inquietudes de los individuos con antecedentes no conocidos de vacunación con **ZOSTAVAX**, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de una segunda dosis de **ZOSTAVAX**. En un ensayo controlado por placebo y doble ciego 98 adultos de 60 años o mayores recibieron una segunda dosis de **ZOSTAVAX** 42 días después de la dosis inicial. La vacuna resultó generalmente bien tolerada. La frecuencia de experiencias adversas relacionadas con la vacuna después de la segunda dosis de **ZOSTAVAX** resultó generalmente similar a la observada con la primera dosis.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No existen datos referidos a sobredosificación.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

Estuches conteniendo 1 vial de vacuna liofilizada monodosis acompañado de diluyente estéril.

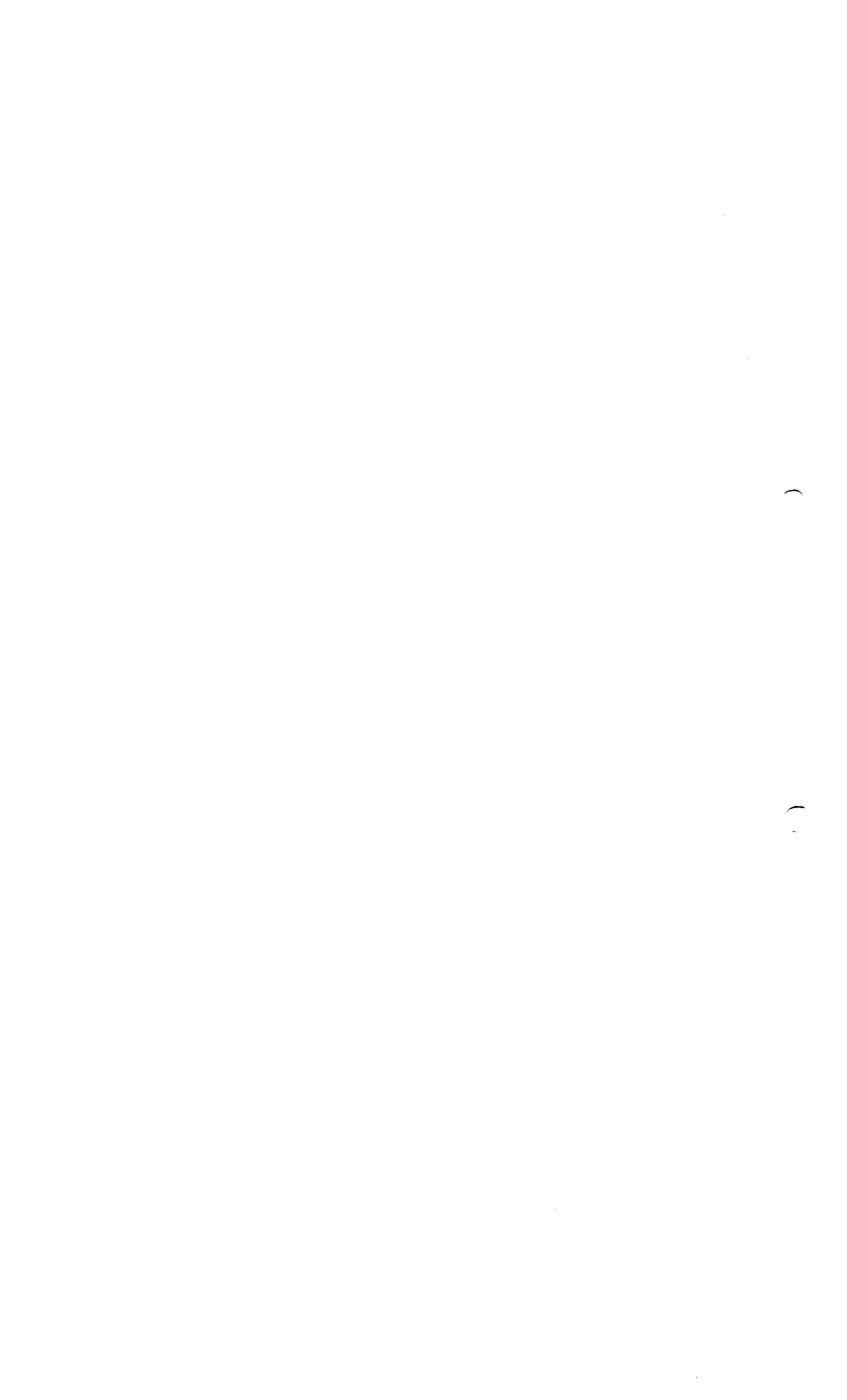
Estuches conteniendo 5 viales de vacuna liofilizada monodosis.

Estuches conteniendo 10 viales de vacuna liofilizada monodosis.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Fatm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51525



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted
Confidential
Limited access



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Para la Vacuna:

**ANTES DE SU RECONSTITUCION, CONSERVAR EN FREEZER A TEMPERATURA
MENOR O IGUAL A -15 °C
MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD**

Para el Diluyente:

**CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C O EN HELADERA A 2-8 °C
MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD
"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

DESCARTE LA VACUNA RECONSTITUIDA SI NO LA USA DENTRO DE LOS 30 MINUTOS.

LA VACUNA RECONSTITUIDA NO SE DEBE CONGELAR

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y
VIGILANCIA MÉDICA.**

**INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA,
ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS
SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

DIRECTOR TÉCNICO:

María Cecilia Campos – Farmacéutica

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado en Estados Unidos por:

Merck & Co., Inc.

770 Sumneytown Pike

West Point, PA 19486-0004 - Estados Unidos

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIREC. FARM. TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR PODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. I.A.C. 51.625

WPC-ZST/F-I-092006



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

ZOSTAVAX®

VACUNA CON VIRUS VIVOS (OKA/ MERCK) DEL HERPES ZOSTER, MSD

Inyectable para administración subcutánea

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

ZOSTAVAX® es una preparación liofilizada estéril de vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.

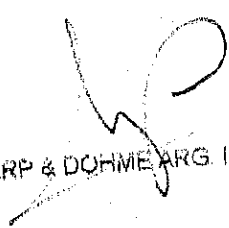
Una vez reconstituida en la forma que se indica, cada dosis inyectable es de 0,65 ml y contiene no menos de 19.400 UFP** del virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.

Cada dosis de vacuna de 0,65 ml contiene: sacarosa 31,16 mg; gelatina porcina hidrolizada 15,58 mg; cloruro de sodio 3,99 mg; L-glutamato monosódico 0,62 mg; fosfato dibásico de sodio 0,57 mg; fosfato monobásico de potasio 0,10 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; componentes residuales de células MRC-5 incluyendo ADN y proteínas; y trazas de neomicina y suero bovino.

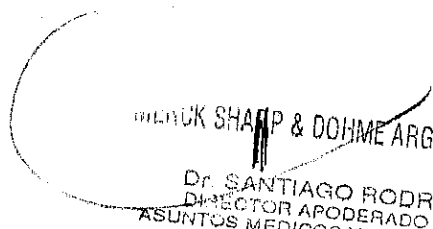
El producto no contiene conservantes.

** UFP = Unidades formadoras de placa

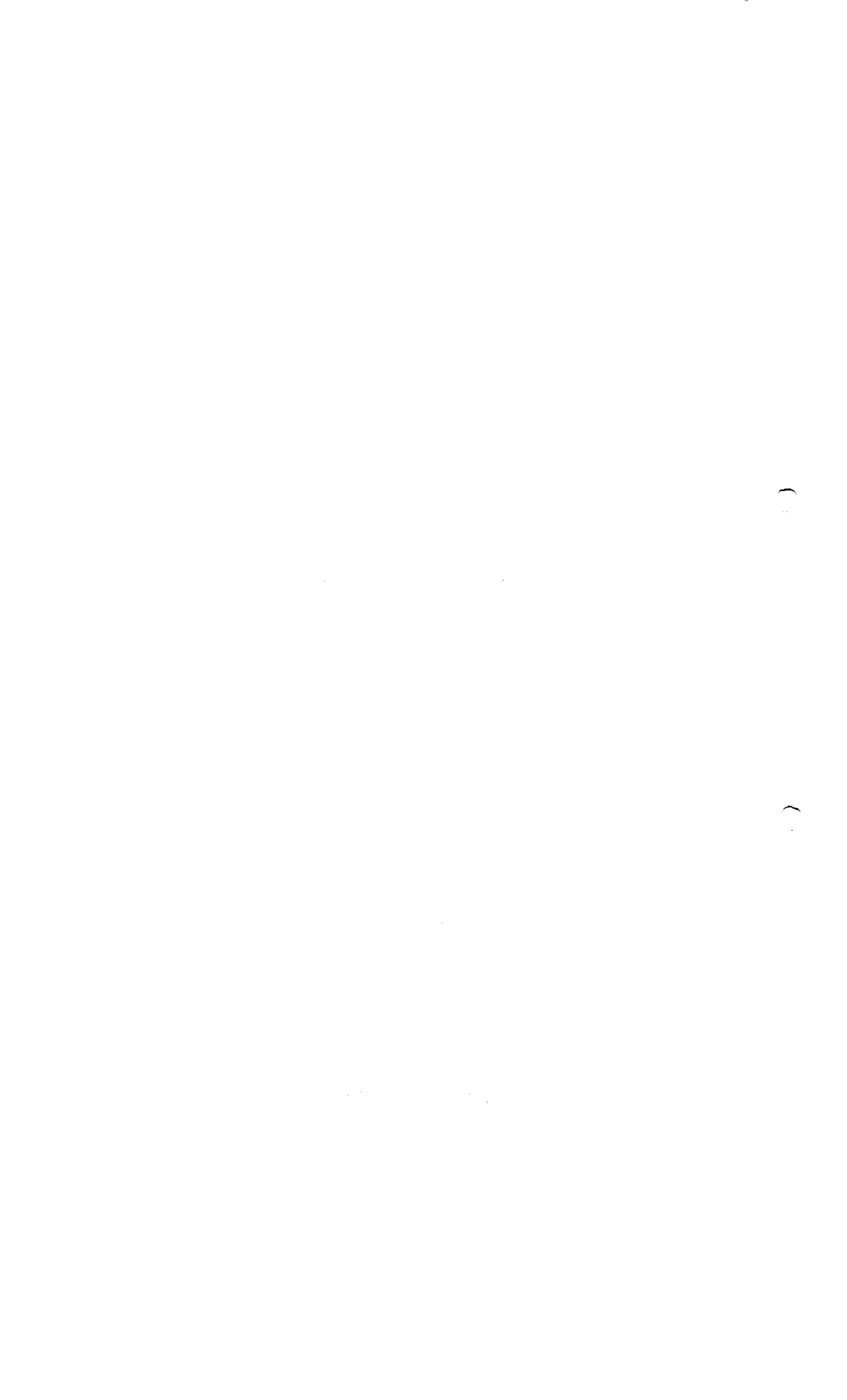
La vacuna reconstituida se debe aplicar por vía subcutánea.

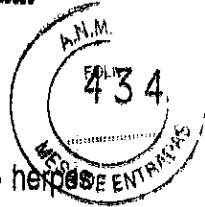

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525





ACCION TERAPEUTICA:

ZOSTAVAX* es una preparación liofilizada de la cepa Oka/ Merck del virus vivo varicela - herpes zoster (VZV, según sus siglas en Inglés) atenuado.

Según Código ATC – J07BK02 – Vacuna viral

® Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU

DESCRIPCION Y FARMACOLOGIA CLINICA

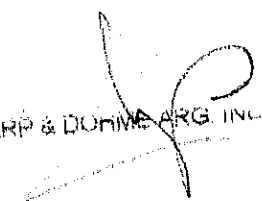
Mecanismo de Acción


El riesgo de desarrollar herpes zoster parece estar relacionado en cuanto a su causa con una disminución de la Inmunidad específica para el VZV. **ZOSTAVAX** demostró potenciar la inmunidad específica para el VZV, la cual se considera constituye el mecanismo que protege contra el herpes zoster y sus complicaciones. (Ver *Inmunogenicidad*).

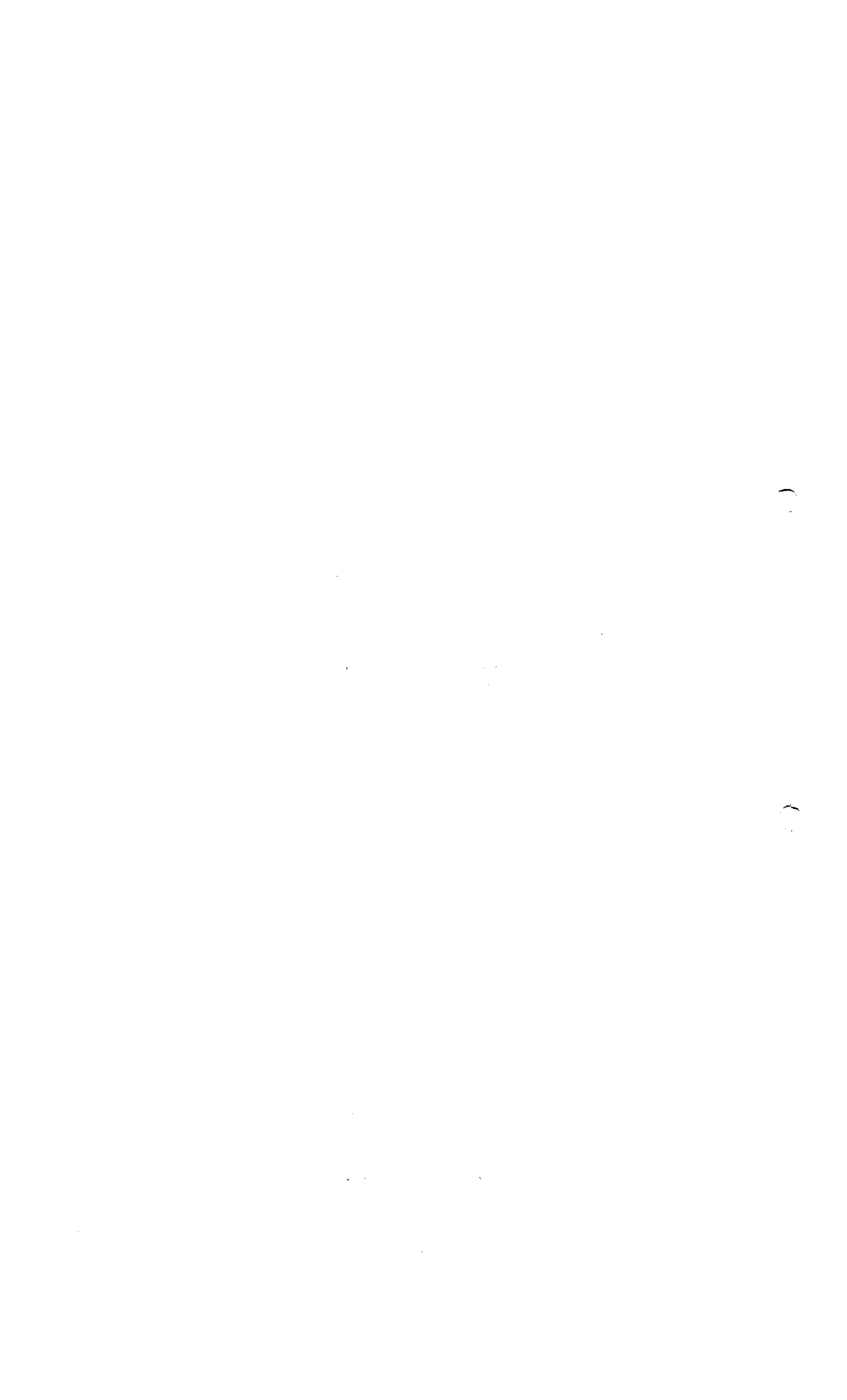
Evaluación de la eficacia clínica suministrada por ZOSTAVAX

En el Estudio de Prevención del Herpes Zoster, un ensayo clínico de **ZOSTAVAX** controlado por placebo, y doble ciego, 38.546 sujetos de 60 años y mayores fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una dosis única de **ZOSTAVAX** (n=19.270) o placebo (n= 19.276) y su seguimiento para verificar el desarrollo de herpes zoster se realizó durante un promedio de 3,1 años (rango 1 día a 4,9 años). La distribución aleatoria se estratificó por edad, 60 a 69 años y ≥ 70 años. Todos los supuestos casos de herpes zoster fueron adjudicados por un comité de evaluación clínica. La determinación definitiva de los casos de herpes zoster se realizó por PCR, cultivo local, o por decisión del comité de evaluación clínica, en dicho orden. En ambos grupos de vacunación (**ZOSTAVAX** y placebo), a los sujetos que desarrollaron el herpes zoster se les administró famciclovir, y según necesidad, medicaciones contra el dolor. La severidad del dolor fue evaluada según la puntuación del "peor dolor" en una escala de 0 a 10, utilizando el Inventario del Dolor por Herpes Zoster (ZBPI, según sus siglas en Inglés), un cuestionario validado. Una puntuación de 3 o superior se consideró clínicamente significativa, ya que se correlacionaba con interferencias significativas con las Actividades de la Vida Diaria (ADL).

Tal como se muestra en la Tabla 1, **ZOSTAVAX** redujo significativamente el riesgo de desarrollo de herpes zoster y de neuralgia posherpética respecto a placebo. Además, **ZOSTAVAX** redujo el dolor

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



agudo y crónico asociado con el herpes zoster, según mediciones de la puntuación de Carga de la Enfermedad (BOI, según sus siglas en inglés) del dolor por el herpes zoster (ver la definición en la Tabla 1).

Tabla 1: Eficacia de ZOSTAVAX respecto a placebo en el Estudio de Prevención del Herpes Zoster

Punto final	Eficacia de la vacuna	IC al 95%
Incidencia del Herpes Zoster	51%	44 a 58%
Incidencia de PHN*	67%	48 a 79%
Dolor por el Herpes Zoster según la Carga de la Enfermedad**	61%	51 a 69%

* Dolor clínicamente significativo persistente o con aparición al menos 90 días después del inicio del rash, asociado con el herpes zoster.

** La puntuación de la BOI del dolor por herpes zoster es una puntuación compuesta que incorpora la incidencia, severidad, y duración del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zoster durante un período de seguimiento de 6 meses.

ZOSTAVAX disminuyó significativamente la incidencia de herpes zoster respecto a placebo (315 [5,4/ 1.000 años persona] respecto a 642 casos [11,1/ 1.000 años persona], respectivamente, $p < 0,001$). La eficacia protectora de ZOSTAVAX contra el herpes zoster fue de 51% (IC al 95%: [44 a 58%]). ZOSTAVAX redujo la incidencia de zoster en 64% (IC al 95%: [56 a 71%]) en personas de 60 a 69 años, y en 38% (IC al 95%: [25 a 48%]) en personas ≥ 70 años. La incidencia acumulativa de herpes zoster a través del tiempo entre los receptores de la vacuna también se vio significativamente reducida ($p < 0,001$).

En el estudio SPS, la reducción en el herpes zoster se observó en casi todos los dermatomas. Se produjo zoster oftálmico en 35 sujetos vacunados con ZOSTAVAX respecto a 69 sujetos que recibieron placebo. El evento de visión deteriorada tuvo lugar en 2 sujetos vacunados con ZOSTAVAX respecto a 9 que recibieron placebo.

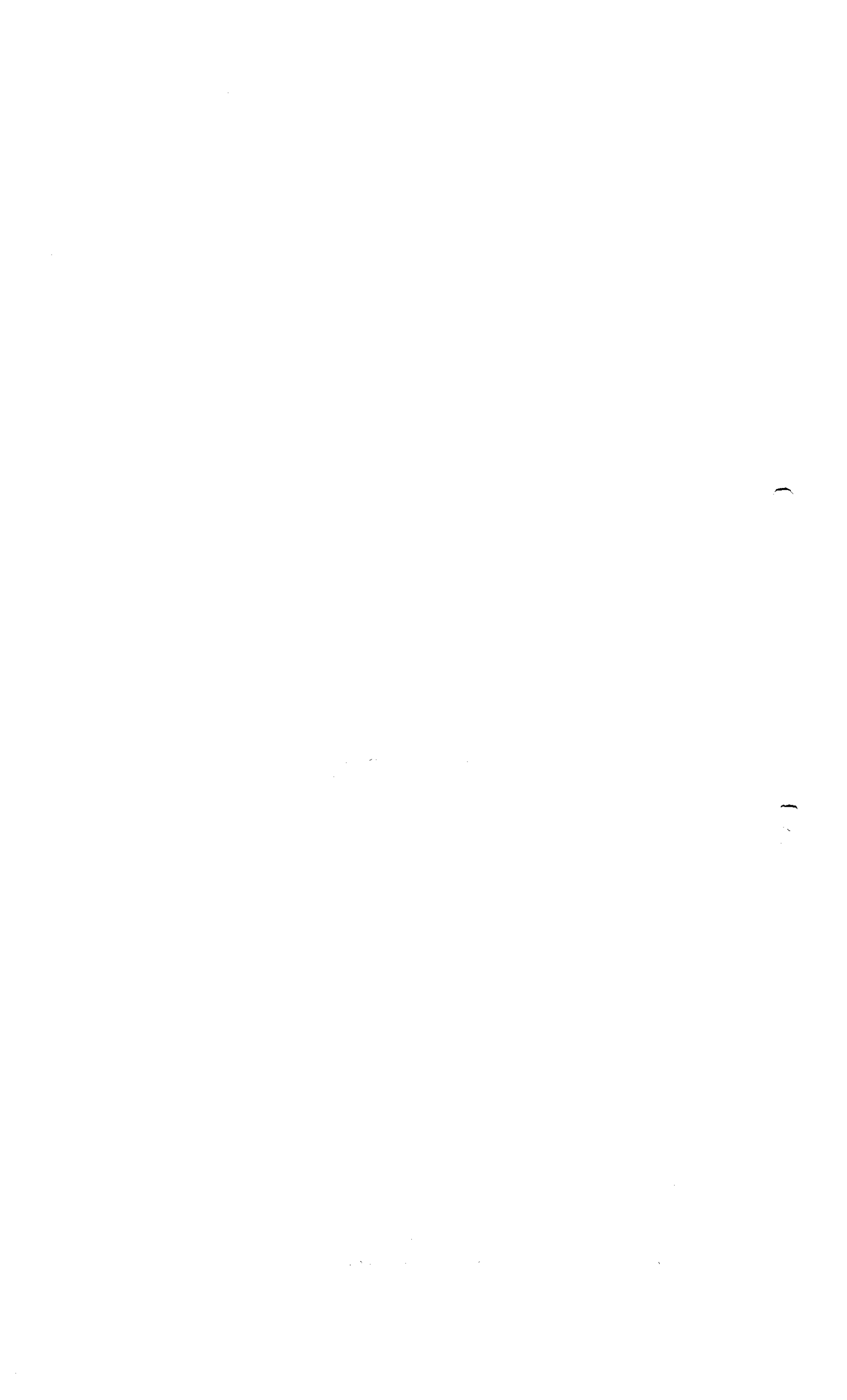
ZOSTAVAX disminuyó la incidencia de neuralgia posherpética respecto a placebo [(27 casos [0,5/ 1.000 años persona] vs. 80 casos [1,4/ 1.000 años persona], respectivamente; $p < 0,001$). En este ensayo, la definición de PHN fue dolor clínicamente significativo persistente o con aparición al menos 90 días después del inicio del rash, asociado con el herpes zoster. La eficacia protectora de ZOSTAVAX contra la neuralgia posherpética fue de 67% (IC al 95%: [48 a 79%]), y la reducción

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firma: MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR AFIDERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.626



resultó similar para los dos grupos etarios (60 a 69 y \geq 70 años). Además, la eficacia de **ZOSTAVAX** no cambió en forma apreciable cuando se definió la PHN utilizando tiempos de corte alternativos (30, 60, 120 o 182 días) por la duración del dolor. **ZOSTAVAX** redujo significativamente la incidencia acumulada de PHN a través del tiempo comparada con placebo ($p > 0,001$).

ZOSTAVAX redujo la puntuación de Carga de la Enfermedad de dolor por el herpes zoster en aproximadamente 61% (IC al 95%: [51 a 69%]), respecto a placebo. **ZOSTAVAX** redujo la puntuación de Carga de la Enfermedad de dolor por el herpes zoster en un nivel similar para los dos grupos etarios (60 a 69 años y \geq 70 años). La puntuación de la BOI del dolor por herpes zoster es una puntuación compuesta que incorpora la incidencia, severidad, y duración del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zoster durante un período de seguimiento de 6 meses.

ZOSTAVAX redujo en 73% (IC al 95% [46 a 87%]) la incidencia de herpes zoster con dolor severo y de larga duración (puntuación de severidad por duración > 600), respecto a placebo. Once sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** presentaron puntuaciones de severidad por duración > 600 comparados con 40 sujetos que recibieron placebo. Por ejemplo, el peor dolor diario calificado a la puntuación máxima de 10 durante > 60 días resultaría en una puntuación de severidad por duración de > 600 .

Entre las personas vacunadas que desarrollaron herpes zoster, **ZOSTAVAX** redujo significativamente el dolor asociado con el herpes zoster respecto a placebo. Durante el período de seguimiento de 6 meses hubo una reducción de 22% en la puntuación de severidad por duración (puntuaciones promedio de 141 para **ZOSTAVAX** y 181 para placebo, $p = 0,008$).

Entre las personas vacunadas que desarrollaron neuralgia posherpética, **ZOSTAVAX** redujo en forma significativa el dolor asociado con la neuralgia posherpética respecto a placebo. En el período desde los 90 días posteriores al inicio del rash hasta la finalización del seguimiento, hubo una reducción de 57% en la puntuación de la severidad por duración (puntuaciones promedio de 347 para **ZOSTAVAX** y de 805 para placebo; $p = 0,016$).

Para evaluar el impacto de **ZOSTAVAX** sobre la interferencia asociada con el herpes zoster en las actividades de la vida diaria, se calculó una puntuación combinada para cada sujeto sobre la base de la interferencia con la actividad, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo normal, relaciones con terceros, sueño, y goce de la vida generales. Cada ítem se midió según una escala de 0 a 10 (0 sin interferencia y 10 interferencia máxima). Respecto a placebo, **ZOSTAVAX** condujo

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

FARM. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 21-625



a una reducción (8,2%) favorable pero no estadísticamente significativa en el riesgo de una interferencia sustancial con las actividades de la vida diaria (definida como con una puntuación de interferencia combinada en las actividades de la vida diaria ≥ 2 durante ≥ 7 días) además de la eficacia de la vacuna para el zoster.

Entre las personas vacunadas que desarrollaron herpes zoster, **ZOSTAVAX** redujo significativamente la interferencia con las actividades de la vida diaria respecto a placebo. Durante el período de seguimiento de 6 meses, hubo una reducción de 31% en la puntuación de severidad por duración para la interferencia en las actividades de la vida diaria combinada (puntuaciones promedio de 57 para **ZOSTAVAX** y de 83 para placebo; $p= 0,002$).

La utilización de medicaciones antivirales dentro de las 72 horas de inicio del rash por herpes zoster no tuvo un efecto significativo sobre la eficacia de **ZOSTAVAX** para el dolor por el zoster o la incidencia de neuralgia posherpética. La proporción de sujetos que utilizaron medicaciones con efectos analgésicos se encontró equilibrada entre los grupos de vacunación. Por lo tanto, el uso de dichas medicaciones es improbable que haya contribuido a la reducción del dolor por el herpes zoster o la incidencia de neuralgia posherpética.

Immunogenicidad de ZOSTAVAX

En el Estudio de Prevención del Herpes Zoster (SPS) se evaluaron las respuestas inmunes a la vacunación en un subgrupo de los sujetos incorporados (N= 1395). **ZOSTAVAX** generó respuestas inmunes específicas mayores para el VZV a las 6 semanas posvacunación respecto a placebo. Se demostraron aumentos en el nivel tanto de anticuerpos de VZV, según medición realizada por ensayo de glicoproteínas inmunoabsorbentes ligadas a enzimas (gpELISA) (diferencia de 1,7 veces, título promedio geométrico [GMT] de 479 vs. 288 unidades gpELISA, $p < 0,001$), como de actividad de los linfocitos T; medida por ensayo de titulación inmunoenzimática con formación de manchas de las células productoras de interferona gamma del VZV (IFN- γ ELISPOT) (diferencia de 2,2 veces, recuento promedio geométrico [GMC] de 70 vs. 32 de células formadoras de manchas por millón de células mononucleares de sangre periférica [SFC/ 10^6 PBMCs], $p < 0,001$).

En un análisis integrado de dos ensayos clínicos en los cuales se evaluó la respuesta inmune a **ZOSTAVAX** a las 4 semanas posvacunación, las respuestas resultaron generalmente similares en sujetos de 50 a 59 años (N= 389) respecto a los sujetos ≥ 60 años (N=731)(GMT de 668 vs. 614 unidades gpELISA/ ml, respectivamente). El incremento del promedio geométrico de la respuesta

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

1

2

inmune luego de la vacunación medida por gpELISA fue de 2,6 veces (IC al 95%: [2,4 a 2,9]) en sujetos de 50 a 59 años, y de 2,3 veces (IC al 95%: [2,1 a 2,4]) en sujetos \geq 60 años.

Immunogenicidad luego de la administración concomitante

En un ensayo clínico doble ciego y controlado por placebo, 762 adultos de 50 años y mayores fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una dosis única de **ZOSTAVAX** administrada en forma concomitante (N= 382) o no (n= 380) con la vacuna inactivada contra la gripe. Las respuestas de anticuerpos a ambas vacunas a las 4 semanas posvacunación fueron similares, administradas ya sea en forma concomitante o no.

Revacunación

La necesidad y ocasión de la revacunación con **ZOSTAVAX** no se ha determinado aún. En un estudio de eficacia, la duración de la protección quedó demostrada a través de 48 meses de seguimiento.

INDICACIONES:

ZOSTAVAX está indicada para:

- la prevención del herpes zoster
- la prevención de la neuralgia posherpética (PHN, según sus siglas en inglés)
- la reducción del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zoster

ZOSTAVAX está indicada para la inmunización de personas de 50 años de edad o mayores.

ZOSTAVAX se puede administrar en forma concomitante con vacunas inactivadas contra la gripe (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA.

No inyectar por vía intravascular.

Los pacientes deben recibir una única dosis. En la actualidad se desconoce la duración de la protección luego de la vacunación con **ZOSTAVAX**. En el Estudio de Prevención del Herpes Zoster

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA GECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12974

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR AFILDERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT-NAC. 51.525

(SPS, según sus siglas en inglés), se demostró protección durante los 4 años del seguimiento. No se ha definido aún la necesidad de revacunación.

ZOSTAVAX no constituye un tratamiento para el herpes zoster ni para la neuralgia posherpética.

ZOSTAVAX se puede administrar en forma concomitante con vacunas inactivadas contra la gripe utilizando jeringas diferentes.

Reconstituir la vacuna de inmediato luego de sacarla de la heladera.

Para reconstituir la vacuna utilice únicamente el diluyente suministrado ya que no contiene conservantes ni ninguna otra sustancia antiviral que pueda inactivar el virus de la vacuna.

Vial de diluyente

Para reconstituir la vacuna, retire primero en una jeringa el contenido total del frasco de diluyente. Inyecte todo el diluyente contenido en la jeringa dentro del frasco de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar por completo. Retire en la jeringa el contenido total e inyecte el volumen total de vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferentemente en la parte superior del brazo (preferentemente en la zona deltoide).

SE RECOMIENDA ADMINISTRAR LA VACUNA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE SU RECONSTITUCIÓN, PARA REDUCIR AL MÍNIMO LA PÉRDIDA DE POTENCIA.

DESCARTE TODA VACUNA RECONSTITUIDA SIN UTILIZAR DENTRO DE LOS 30 MINUTOS.

NO CONGELAR LA VACUNA RECONSTITUIDA.

PRECAUCIÓN: Para cada inyección y/o reconstitución de **ZOSTAVAX** se debe utilizar una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos, y detergentes, ya que dichas sustancias pueden inactivar el virus de la vacuna.

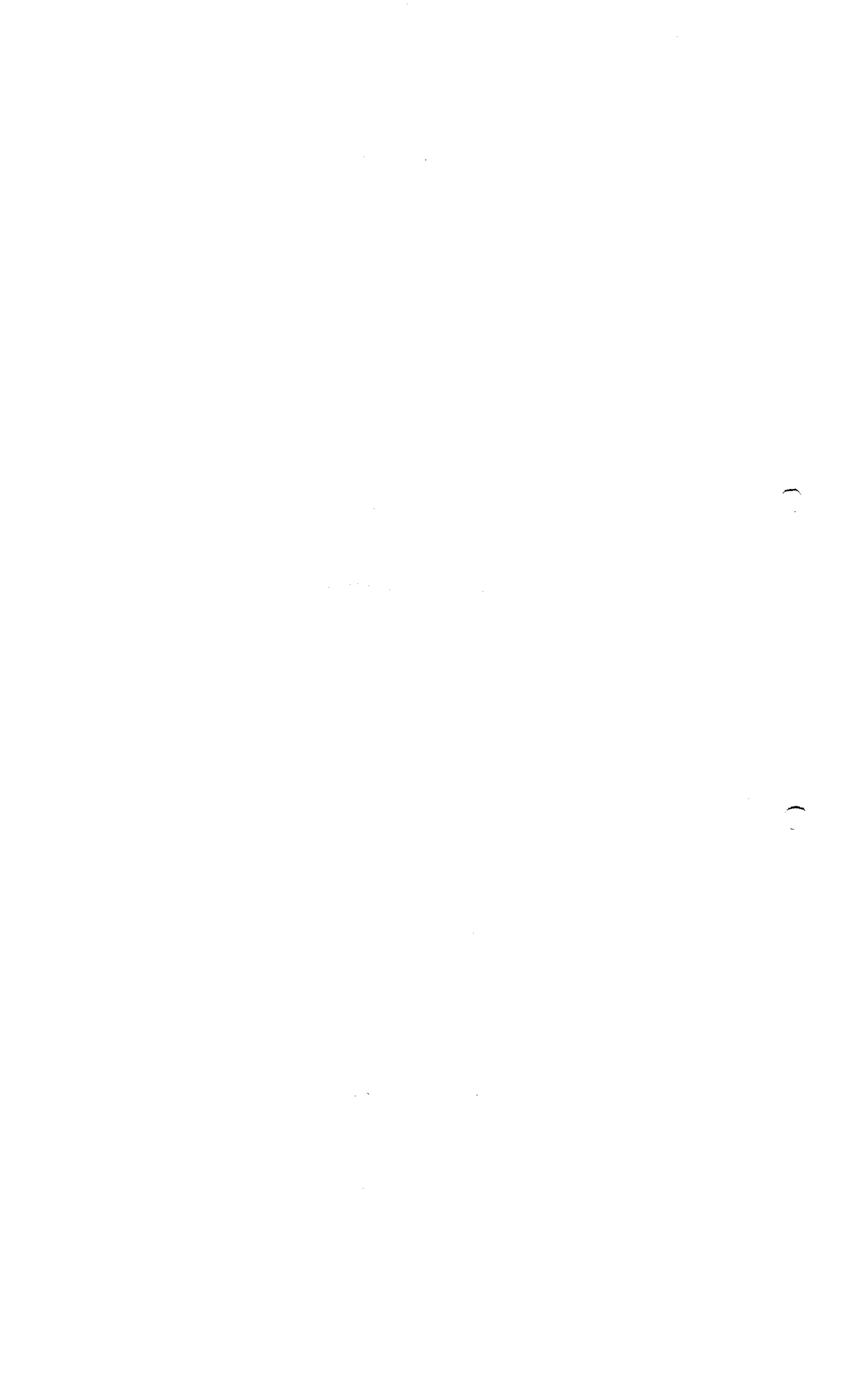
Para la administración de **ZOSTAVAX** se deben utilizar aguja y jeringa estériles diferentes para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. MARIA CECILIA MIMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.625



Las agujas se deben descartar en forma apropiada y no deben reutilizarse.

Los productos para administración parenteral se deben inspeccionar en forma visual en busca de material particulado y decoloración antes de su administración, toda vez que la solución y el recipiente lo permitan. **ZOSTAVAX** reconstituida es un líquido semi opaco a translúcido, blanquecino a amarillo pálido.

CONTRAINDICACIONES:

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna, inclusive la gelatina.

Antecedentes de reacciones anafilácticas/ anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina). La alergia a la neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, contar con antecedentes de dermatitis de contacto debido a la neomicina no constituye una contraindicación para recibir vacunas con virus vivos.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida debido a condiciones como por ejemplo leucemias agudas y crónicas; linfoma; otras condiciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático; inmunosupresión por HIV/ SIDA; deficiencias inmunes celulares.

Terapia inmunosupresora (inclusive los corticosteroides a dosis altas). Sin embargo, **ZOSTAVAX** no está contraindicada para su utilización en personas que reciben corticosteroides tópicos/ inhalados o corticosteroides sistémicos a dosis bajas, como así tampoco en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, por insuficiencia adrenal.

Tuberculosis activa sin tratar.

Embarazo (ver **Embarazo**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

El profesional de la salud debe preguntar al paciente sobre alguna reacción a dosis previas de cualquier vacuna con contenido de VZV (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Tal como sucede con cualquier vacuna, debe disponerse de suministros para un tratamiento adecuado, inclusive inyecciones de epinefrina (1:1000), para uso inmediato de producirse una reacción anafiláctica/ anafilactoide.

Ante la presencia de fiebre > 38,5°C, debe considerarse el diferimiento de la vacunación.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS REGULATORIOS
MAT. NAC. 151525



No se estableció la seguridad y eficacia de **ZOSTAVAX** en adultos infectados en forma conocida con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) con o sin evidencias de inmunosupresión (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Tal como sucede con cualquier vacuna, la vacunación con **ZOSTAVAX** puede no resultar en protección de todos los receptores de la vacuna.

Transmisión

En los ensayos clínicos con **ZOSTAVAX**, no se informó la transmisión del virus de la vacuna. Sin embargo, la experiencia de poscomercialización con vacunas contra la varicela sugiere que en raras oportunidades se puede producir transmisión del virus de la vacuna entre vacunados que desarrollen rash tipo varicela y contactos susceptibles. La transmisión del virus de la vacuna proveniente de los receptores de la vacuna contra la varicela sin rash tipo VZV se informó pero no se confirmó. Se trata de un riesgo teórico para la vacunación con **ZOSTAVAX**. El riesgo de transmisión del virus atenuado de la vacuna a una persona susceptible debe evaluarse respecto al riesgo de desarrollar el herpes zoster natural que podría transmitirse a un individuo susceptible.

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con **ZOSTAVAX**. Tampoco se conoce si **ZOSTAVAX** puede causar daño fetal al ser administrada a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductora. Sin embargo, se sabe que la infección por el VZV natural algunas veces causa daño fetal. Por lo tanto, **ZOSTAVAX** no debe ser administrada a mujeres embarazadas. Además, debe evitarse el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Lactancia

Se desconoce si el VZV se secreta en la leche materna. Por lo tanto, dado que algunos virus se secretan en la leche materna, se debe actuar con precaución si se administra **ZOSTAVAX** a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico

No se recomienda el uso de **ZOSTAVAX** en este grupo etario.

Uso en Pacientes de edad avanzada

La edad promedio de los sujetos incorporados en el mayor estudio clínico de **ZOSTAVAX** (N= 38.546) fue de 69 años (rango 59-99 años). De los 19.270 sujetos que recibieron **ZOSTAVAX**,



10.378 tenían de 60 a 69 años; 7.629 tenían de 70 a 79 años, y 1.263 tenían 80 años o más. **ZOSTAVAX** demostró ser generalmente segura y efectiva en esta población.

Interacciones Medicamentosas

ZOSTAVAX no se debe mezclar en la misma jeringa con ningún otro producto medicinal. Los demás productos medicinales se deben administrar como inyecciones separadas y en zonas corporales diferentes.

No se ha evaluado la administración concurrente de **ZOSTAVAX** y de medicaciones antivirales conocidas por su efectividad contra el VZV.

REACCIONES ADVERSAS:

En ensayos clínicos, **ZOSTAVAX** fue evaluada en cuanto a su seguridad en más de 20.000 adultos de 50 años y mayores. **ZOSTAVAX** resultó generalmente bien tolerada.

En el mayor de dichos ensayos clínicos, el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zoster (SPS, según sus siglas en inglés), 38.546 sujetos recibieron una dosis única de **ZOSTAVAX** (n= 19.720) o placebo (n= 19.276), y fueron monitoreados en cuanto a su seguridad durante todo el estudio. Durante el estudio, informaron experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna 2 sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** (exacerbación del asma y polimialgia reumática), y 3 sujetos que recibieron placebo (síndrome de Goodpasture, reacción anafiláctica, y polimialgia reumática).

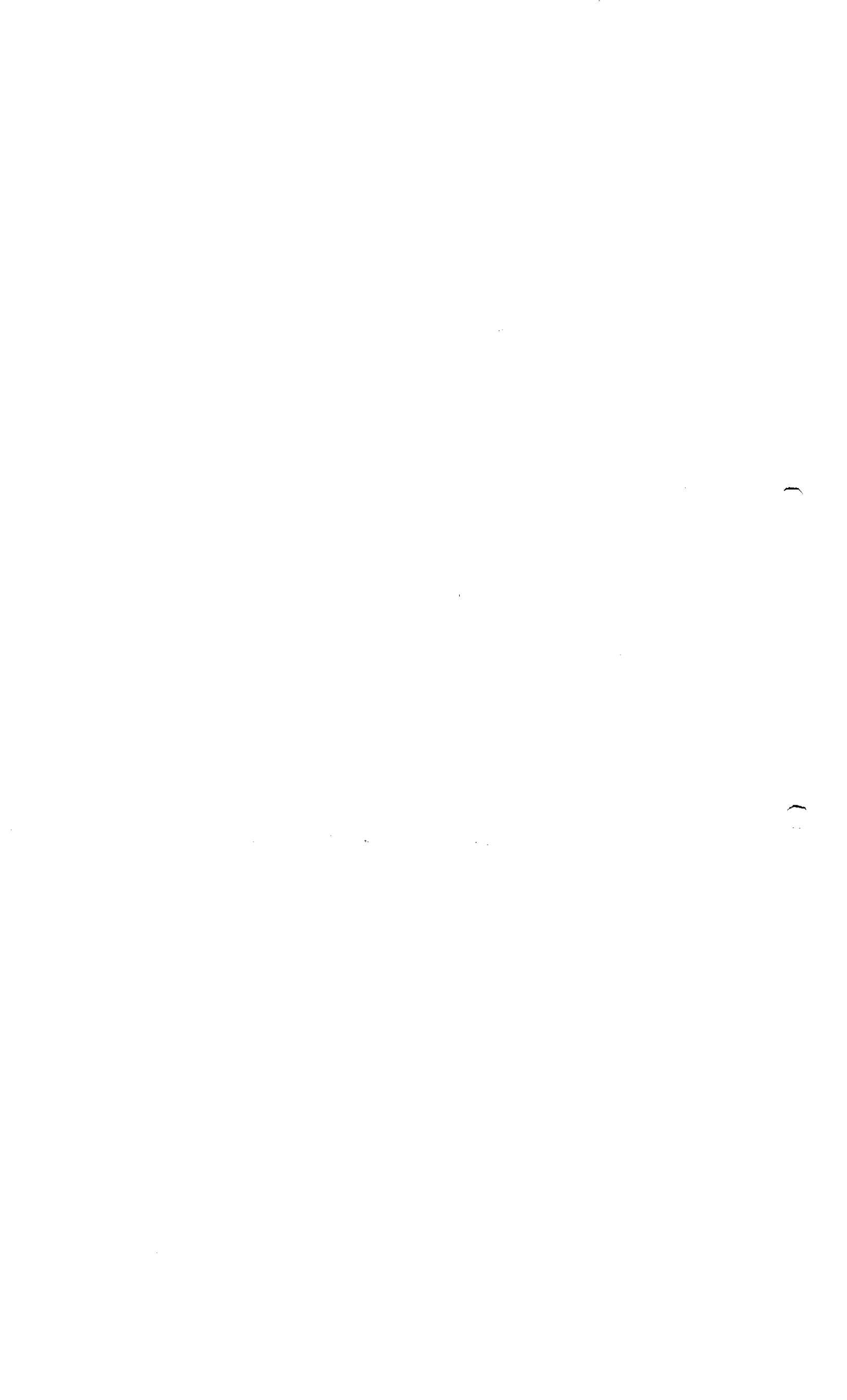
En el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos, se suministró a un subgrupo de individuos provenientes del SPS (n= 3.345 recibieron **ZOSTAVAX** y n= 3.271 recibieron placebo) tarjetas de reporte de vacunación para registrar los eventos adversos que tuvieran lugar los Días 0 a 42 posvacunación además de someterse a un monitoreo de seguridad de rutina durante todo el transcurso del estudio.

Las siguientes reacciones adversas muy comunes ($\geq 1/10$) y comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sistémicas y del sitio de la inyección relacionadas con la vacuna se informaron en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos. La mayoría de dichas experiencias adversas se informaron como de intensidad leve. Varias de dichas experiencias adversas se solicitaron (los Días 0 a 4 posvacunación) y se designaron con el símbolo *.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



Trastornos del sistema nervioso

Comunes: cefalea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: eritema, * dolor/ sensibilidad, * inflamación*

Comunes: hematoma, prurito, calor

La incidencia global de las reacciones adversas del sitio de inyección relacionadas con la vacuna resultaron significativamente mayores para los sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** que para los sujetos que recibieron placebo (48% para **ZOSTAVAX** y 17% para placebo).

Al resto de los sujetos en el estudio SPS se les realizó un monitoreo de seguridad de rutina, pero no se les proporcionaron tarjetas de informe. Los tipos de eventos informados en dichos pacientes resultaron generalmente similares a los del subgrupo de pacientes en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos.

Dentro del período de información de posvacunación de 42 días en el estudio SPS, la cantidad de rashes con forma de zoster informados entre todos los sujetos fue pequeña (17 para **ZOSTAVAX**, 36 para placebo; $p=0,009$). De dichos 53 rashes tipo zoster, 41 presentaron muestras disponibles y adecuadas para análisis PCR. Se detectó el VZV tipo salvaje en 25 (5 para **ZOSTAVAX**, 20 para placebo) de dichas muestras. La cepa Oka/ Merck del VZV no se detectó en ninguna de dichas muestras.

La cantidad ($n=59$) de rashes informados tipo varicela también resultó baja. De dichos rashes tipo varicela, 10 contaron con muestras disponibles y adecuadas para su análisis por PCR. El VZV no se detectó en ninguna de dichas muestras.

Dentro del mismo período de información de posvacunación de 42 días en el estudio SPS, la cantidad de rashes tipo varicela informados ($n=59$) también resultó pequeña. De dichos rashes tipo varicela, 10 presentaron muestras disponibles y adecuadas para análisis PCR. El VZV no se detectó en ninguna de dichas muestras.

En otros estudios clínicos realizados para respaldar la autorización inicial de la formulación congelada de **ZOSTAVAX**, las tasas de rashes zosteriformes y tipo varicela que no se encontraban en la zona de la inyección informadas dentro de los 42 días posvacunación también fueron bajas tanto en los receptores de la vacuna zoster como en los receptores de placebo. De los 17 rashes

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA DECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 11.525

