

PROYECTO DE RÓTULO

**DILUYENTE PARA LA RECONSTITUCIÓN DE ZOSTAVAX®**

**DILUYENTE ESTÉRIL PARA VACUNAS**

**(AGUA ESTÉRIL, MSD)**

**inyectable**

**INDUSTRIA NORTEAMERICANA**

**VENTA BAJO RECETA**

Cada vial contiene:

Agua estéril ..... 0.85 mL

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Ver Prospecto Interno.

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

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (20 A 25 °C) O EN EL REFRIGERADOR (DE 2 A 8°C).**

**MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.**

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

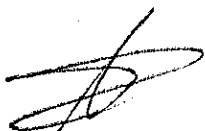
**PRESENTACIONES:**


Estuches conteniendo 1 vial de Diluyente estéril para vacunas.

**NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:**

María Natalia Riesco – Farmacéutica

© Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., EE.UU.

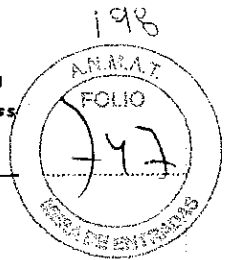
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 18241



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted  
R Confidential  
Limited access



---

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

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


---

Fabricado en E.E.U.U. por:

Merck & Co., Inc.

Sumneytown Pike

West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





PROYECTO DE RÓTULO

**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 (Unidades Formadoras de Placas) de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.

Cada dosis de vacuna de 0,65 ml contiene: sacarosa 41.05 mg; gelatina porcina hidrolizada 20.53 mg; cloruro de sodio 5.25 mg; L-glutamato monosódico 0.82 mg; fosfato dibásico de sodio 0.75 mg; fosfato monobásico de potasio 0.13 mg; cloruro de potasio 0.13 mg; componentes residuales de células MRC-5 incluyendo ADN y proteínas; y trazas de neomicina y suero bovino.

El producto no contiene conservantes.

La vacuna reconstituida se debe aplicar por vía subcutánea.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Ver Prospecto Interno.


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


**CONSERVAR EN FORMA REFRIGERADA A UNA TEMPERATURA ENTRE 2 Y 8 °C O MENOR.**

**MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.**

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

© Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., EE.UU.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

**NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:**

María Natalia Riesco – Farmacéutica

---

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:**

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

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


---

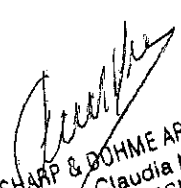
**Fabricado en E.E.U.U. por:**

**Merck & Co., Inc.**

**Sumneytown Pike**

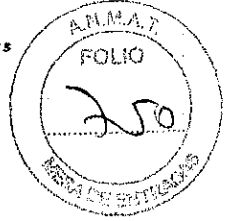
**West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486**

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241

( )

( )



# PROYECTO DE PROSPECTOS

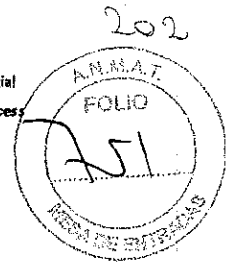


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





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. El virus fue inicialmente obtenido de un niño infectado con varicela naturalmente, luego fue introducido dentro de cultivos de células de pulmón de embrión humano, adaptado y propagado a cultivos de células de embrión de cerdo guinea, y finalmente propagado en cultivo de células diploides humanos (WI-38).

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 (Unidades Formadoras de Placas) de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.

Cada dosis de vacuna de 0,65 ml contiene: sacarosa 41.05 mg; gelatina porcina hidrolizada 20.53 mg; cloruro de sodio 5.25 mg; L-glutamato monosódico 0.82 mg; fosfato dibásico de sodio 0.75 mg; fosfato monobásico de potasio 0.13 mg; cloruro de potasio 0.13 mg; componentes residuales de células MRC-5 incluyendo ADN y proteínas; y trazas de neomicina y suero bovino.

El producto no contiene conservantes.

La vacuna reconstituida se debe aplicar por vía subcutánea.

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

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) IN.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**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

**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*).

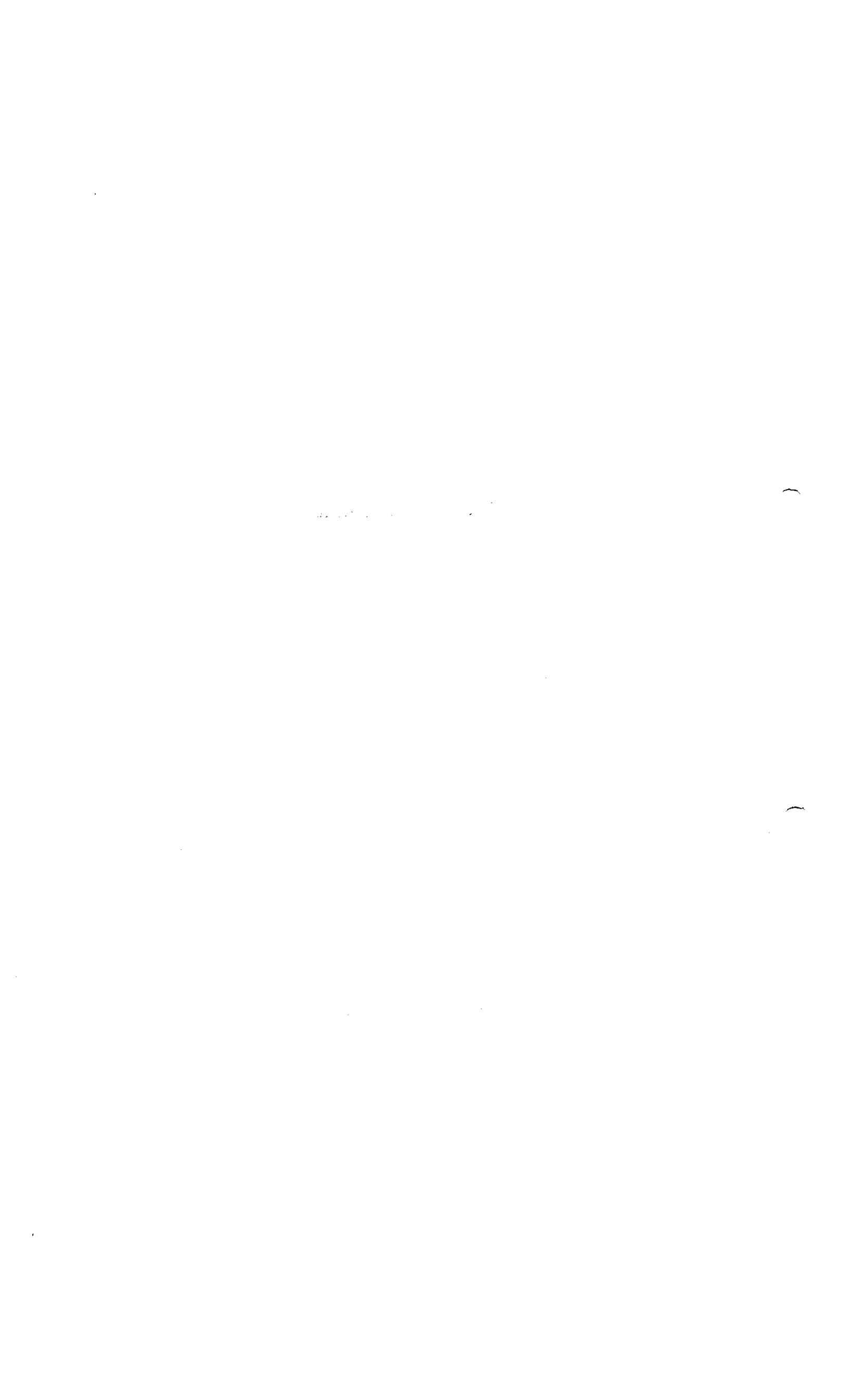
***Evaluación de la eficacia clínica suministrada por ZOSTAVAX***

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 (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241



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.

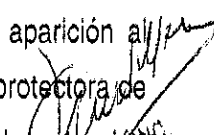
\*\* La puntuación de la BOI del dolor por herpes zoster es una puntuación compuesta que incorpora la incidencia, severidad, y duración del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zoster durante un período de seguimiento de 6 meses.

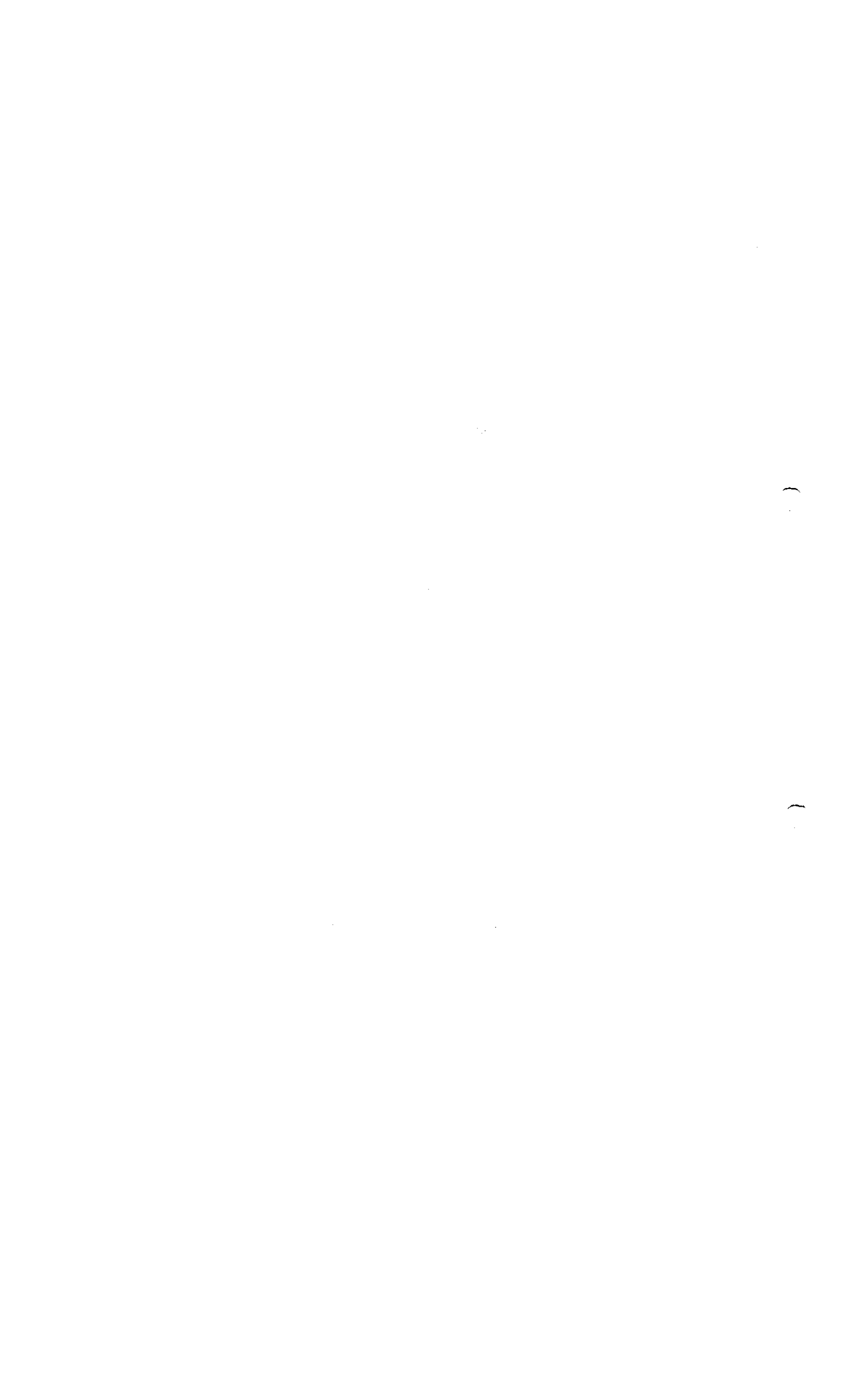
**ZOSTAVAX** disminuyó significativamente la incidencia de herpes zoster respecto a placebo (315 [5,4/ 1.000 años persona] respecto a 642 casos [11,1/ 1.000 años persona], respectivamente,  $p < 0,001$ ). La eficacia protectora de **ZOSTAVAX** contra el herpes zoster fue de 51% (IC al 95%: [44 a 58%]). **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  $\geq 70$  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 de

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





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.

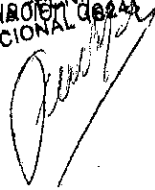
**ZOSTAVAX** redujo en 73% (IC al 95% [46 a 87%]) la incidencia de herpes zoster con dolor severo y de larga duración (puntuación de severidad por duración  $> 600$ ), respecto a placebo. Once sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** presentaron puntuaciones de severidad por duración  $> 600$  comparados con 40 sujetos que recibieron placebo.

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 a una reducción (8%) favorable pero no estadísticamente significativa en el riesgo de interferencia sustancial con las actividades de la vida diaria (definida como con una puntuación de  $\geq 4$ ).

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Hércules Claudio Marrone  
CO-DIRECTOR TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL de 2011  






interferencia combinada en las actividades de la vida diaria  $\geq 2$  durante  $\geq 7$  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- $\gamma$  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  $\geq 60$  años ( $N=731$ ) (GMT de 668 vs. 614 unidades gpELISA/ ml, respectivamente). El incremento del promedio geométrico de la respuesta

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241



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.

### ***Inmunogenicidad 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. Los sujetos enlistados en el grupo concomitante recibieron **ZOSTAVAX** y la vacuna contra la gripe en el Día 1 y placebo en la Semana 4. Los sujetos enlistados en el grupo no concomitante recibieron la vacuna contra la gripe y placebo en el Día 1 y **ZOSTAVAX** en la Semana 4. Las respuestas de anticuerpos a ambas vacunas a las 4 semanas posvacunación fueron similares, administradas ya sea en forma concomitante o no.

### ***Inmunogenicidad en sujetos con antecedentes de herpes zoster antes de la vacunación***

En un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, placebo controlado, **ZOSTAVAX** fue administrado a 100 sujetos de 50 años de edad o mayores, con antecedentes de herpes zoster antes de la vacunación, para ensayar la inmunogenicidad de **ZOSTAVAX**. **ZOSTAVAX** indujo una respuesta inmune VZV-específica mayor, medida por el ensayo gpELISA a las 4 semanas posvacunación, comparada con placebo (diferencia de 2.2 veces (IC 95% (1.5 a 2.9),  $p < 0.001$ ), título promedio geométrico (GMT) de 812 vs. 393 unidades gpELISA/mL). Las respuestas del anticuerpo VZV fueron generalmente similares en sujetos de 50 a 59 años de edad comparado con los sujetos de  $\geq$  60.

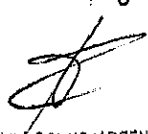
### ***Revacunación***

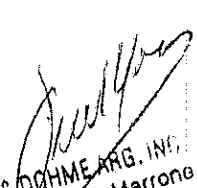
La necesidad y ocasión de la revacunación con **ZOSTAVAX** no se ha determinado aún. En un estudio de eficacia, la duración de la protección quedó demostrada a través de 48 meses de seguimiento.

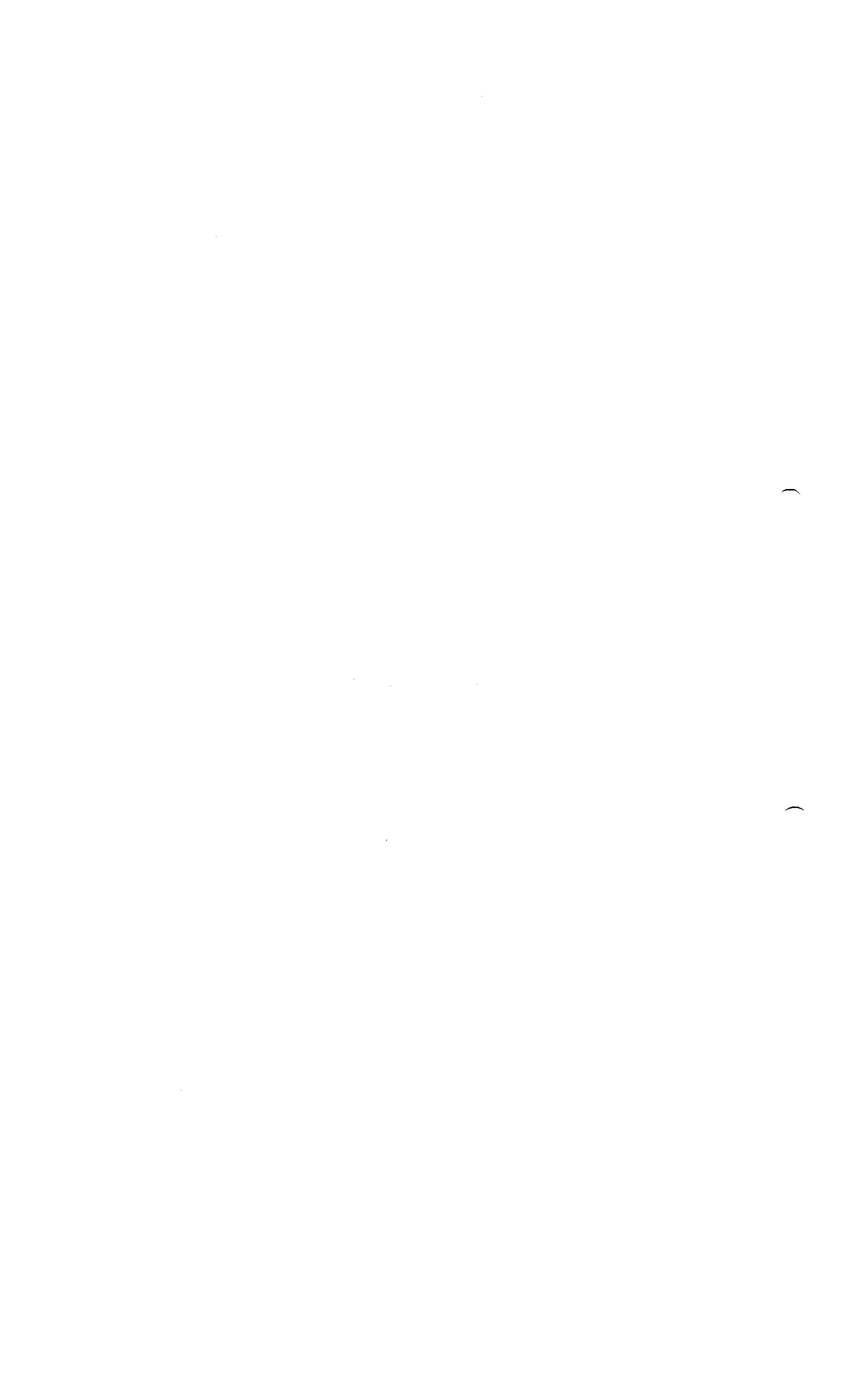
### **INDICACIONES:**

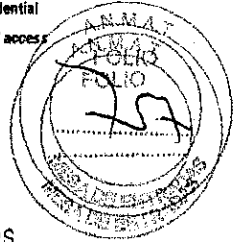
**ZOSTAVAX** está indicada para:

- la prevención del herpes zoster
- la prevención de la neuralgia posherpética (PHN, según sus siglas en inglés)

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





- 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** y **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

**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 (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.

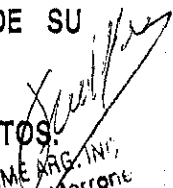
**Vial de diluyente**

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.**

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**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.

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.

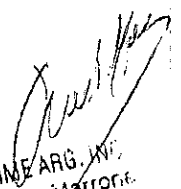
Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida debido a condiciones como por ejemplo leucemias agudas y crónicas; linfoma; otras condiciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático; inmunosupresión por HIV/ SIDA; deficiencias inmunes celulares.

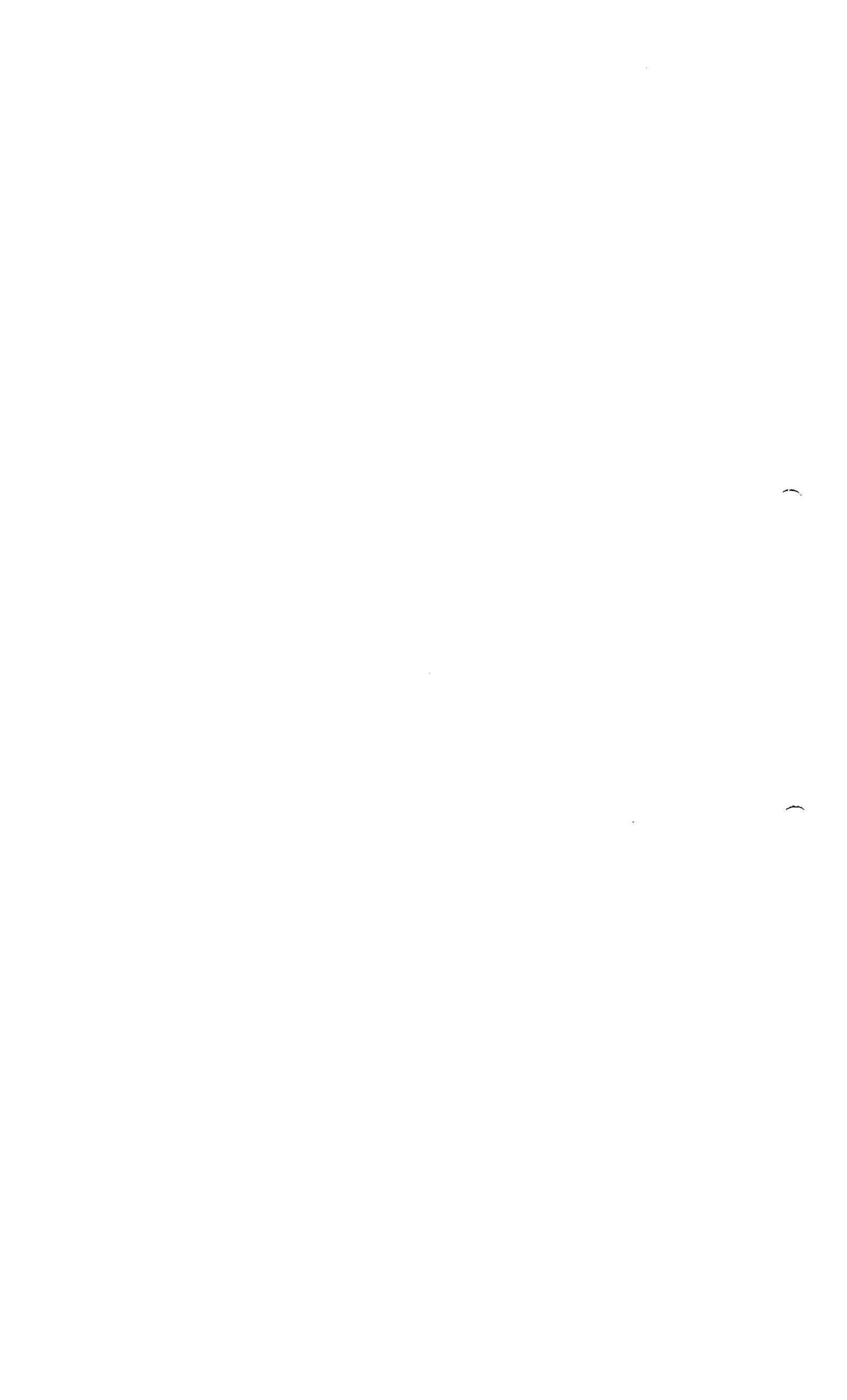
Terapia inmunosupresora (inclusive los corticosteroides a dosis altas). Sin embargo, **ZOSTAVAX** no está contraindicada para su utilización en personas que reciben corticosteroides tópicos/ inhalados o corticosteroides sistémicos a dosis bajas, como así tampoco en pacientes que reciben corticosteroides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

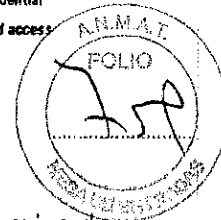
Tuberculosis activa sin tratar.

Embarazo (ver **Embarazo**).

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**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.

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**).

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Clavero Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





### **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:**

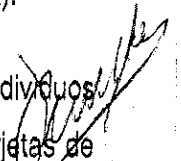
En ensayos clínicos, **ZOSTAVAX** fue evaluada en cuanto a su seguridad en más de 20.000 adultos de 50 años y mayores. **ZOSTAVAX** resultó generalmente bien tolerada.

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

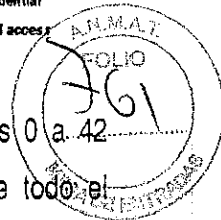


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apuerado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





reporte de vacunación para registrar los eventos adversos que tuvieron 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 \*.

**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).

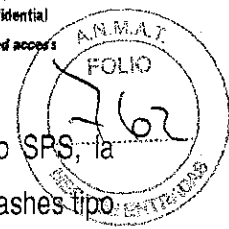
Al resto de los sujetos en el estudio SPS se les realizó un monitoreo de seguridad de rutina, pero no se les proporcionaron tarjetas de informe. Los tipos de eventos informados en dichos pacientes resultaron generalmente similares a los del subgrupo de pacientes en el Subestudio de Monitoreo de Eventos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

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apooderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241






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.

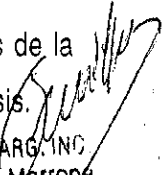
En otros estudios clínicos realizados para respaldar la autorización inicial de la formulación congelada de **ZOSTAVAX**, las tasas de rashes zosteriformes y tipo varicela que no se encontraban en la zona de la inyección informadas dentro de los 42 días posvacunación también fueron bajas tanto en los receptores de la vacuna zoster como en los receptores de placebo. De los 17 rashes 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  $\geq$  60 años de edad.

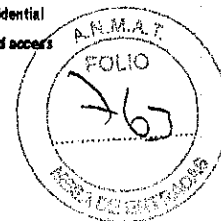
En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, **ZOSTAVAX** fue administrado a 100 sujetos de 50 años de edad o mayores con antecedentes de herpes zoster antes de la vacunación para ensayar la inmunogenicidad de **ZOSTAVAX** y el perfil de seguridad. En este ensayo clínico, el perfil de seguridad fue generalmente similar al visto en El subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos del SPS.

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.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Aprobado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**Experiencia Post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido identificadas durante el uso de **ZOSTAVAX** post-comercialización. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con la vacuna.

*Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:* pirexia, linfadenopatía transitoria en el sitio de inyección.

*Trastornos en el sistema inmune:* reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas.

*Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo:* rash.

**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.


**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

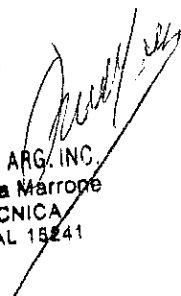
***Para la Vacuna:***

**ANTES DE SU RECONSTITUCION CONSERVAR EN FORMA REFRIGERADA A UNA TEMPERATURA ENTRE 2 Y 8 °C O MENOR.**

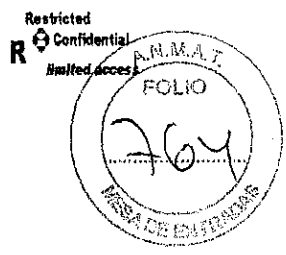
**MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD**

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Aptorizado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrope  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**Para el Diluyente:**

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (20 A 25 °C) O EN EL REFRIGERADOR (2 A 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 PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

**DIRECTOR TÉCNICO:**

María Natalia Riesco - 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**

---

WPC-ZST/R-I-122008

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**MESA DE ENTRADAS INAME**

Notifíquese al Laboratorio: **MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

en relación al expediente 1-0047-0000-001896-07-5

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: ZOSTAVAX

Desde a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA**

Forma Farmacéutica: POLVO LIOF INYEC [1]

Métodos de valoración específicos: Debe presentar resultados completos del estudio de estabilidad según programa presentado a folio 636-646 y datos de estabilidad completos para el granel.

Productos biológicos: Falta: proc. de acondicionamiento y cad. de frío, modelo de cert. analíticos, listado de PONs y proy. de protocolo resumido de P y C.

**DEPARTAMENTO DE INSPECCIONES**

Forma Farmacéutica: POLVO LIOF INYEC [1]

Instab propios: Aptitud para elaboración: Deberá presentar Certificado de Habilitación de la planta de E.E.U.U. Metodo de Elaboración a ser evaluado por el Dpto. de Prod. Biológicos.

23 JUN 2009

Dr. CARLOS A. ...  
Director

\_\_\_\_\_  
Firma y Sello

Comparece la/ el señor Pompeo Guillermo  
a efectos de notificarle el estado de confor-  
midad los actos...

INSTITUTO DE REGISTROS Y NOTARÍAS

Firma del Titular [Firma] Fecha 14/7/08  
Número de Identificación 30762759 Firma del agente



PARA SER AGREGADO AL EXPEDIENTE N° 1-0047-1896-07-5

Buenos Aires, Septiembre del 2009

Señor  
Interventor de la Administración Nacional de  
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
**Dr. Ricardo Martínez**  
S / D.

**ASUNTO:** Respuesta al corte.

**PRODUCTO:** ZOSTAVAX

**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.)**, (Legajo N° 6.312), con domicilio real y legal en Avda. Del Libertador 1406/10, Vicente López, Prov. de Buenos Aires, Código 1638, se dirige al Señor Interventor a los efectos de responder al corte realizado.

Por tal motivo, adjuntamos:

- Resultados completos del estudio de Estabilidad.
- Datos de estabilidad para el Granel.
- Procedimiento de acondicionamiento y cadena de frío.
- Certificado de Análisis.
- Listado de Procedimientos Operativos Estándar.
- Protocolo resumido de Elaboración y Controles del Producto.
- Acta de inspección de la planta de Merck & Co. Inc. en West Point, emitida el 20/11/2006.

Ministerio de Salud  
ANMAT  
Departamento Mesa de Entradas

24 SEP 2009

ENTRO

Sin otro particular, saludamos atentamente.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

*Misy*  
Farm. María Natalia Rlesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

*[Signature]*  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apostolada





# Resultados completos del estudio de Estabilidad

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Rlesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

