

<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> <b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

PAÍS DE ANEXO I:

PAÍS DE ANEXO II:

Establecimiento (s) en ARGENTINA:

Importado a granel (Resolución S.S. N° 34/95), fraccionado, envasado y acondicionado en ARGENTINA:

**Producto Terminado**

País de origen: **EE.UU.**

País de procedencia: **HOLANDA (Empaque Secundario) MERCK SHARP & DOHME B.V.**

**Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, -P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem-HOLANDA**

4.2. Establecimientos propios ARGENTINA:

Nombre de la Razón Social: **MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

Certificado de habilitación N°: **Disposición N° 3239-03**

Nombre del Director Técnico: **Miguel Ángel Fiorito**

Dirección

Calle y número: **Ruta 8 Km. 60, Calle 9 N° 2490 - Parque Industrial Pilar**

Provincia: **BUENOS AIRES**

Localidad: **PILAR**

Código postal: **B1629MXA**

Teléfono: **02322-536534**

Fax: **02322-536530**

4.3. Establecimiento/s contratado/s: **NO**

4.3.1. Su participación en la elaboración del producto hasta el granel.

Nombre de la Razón Social: -----

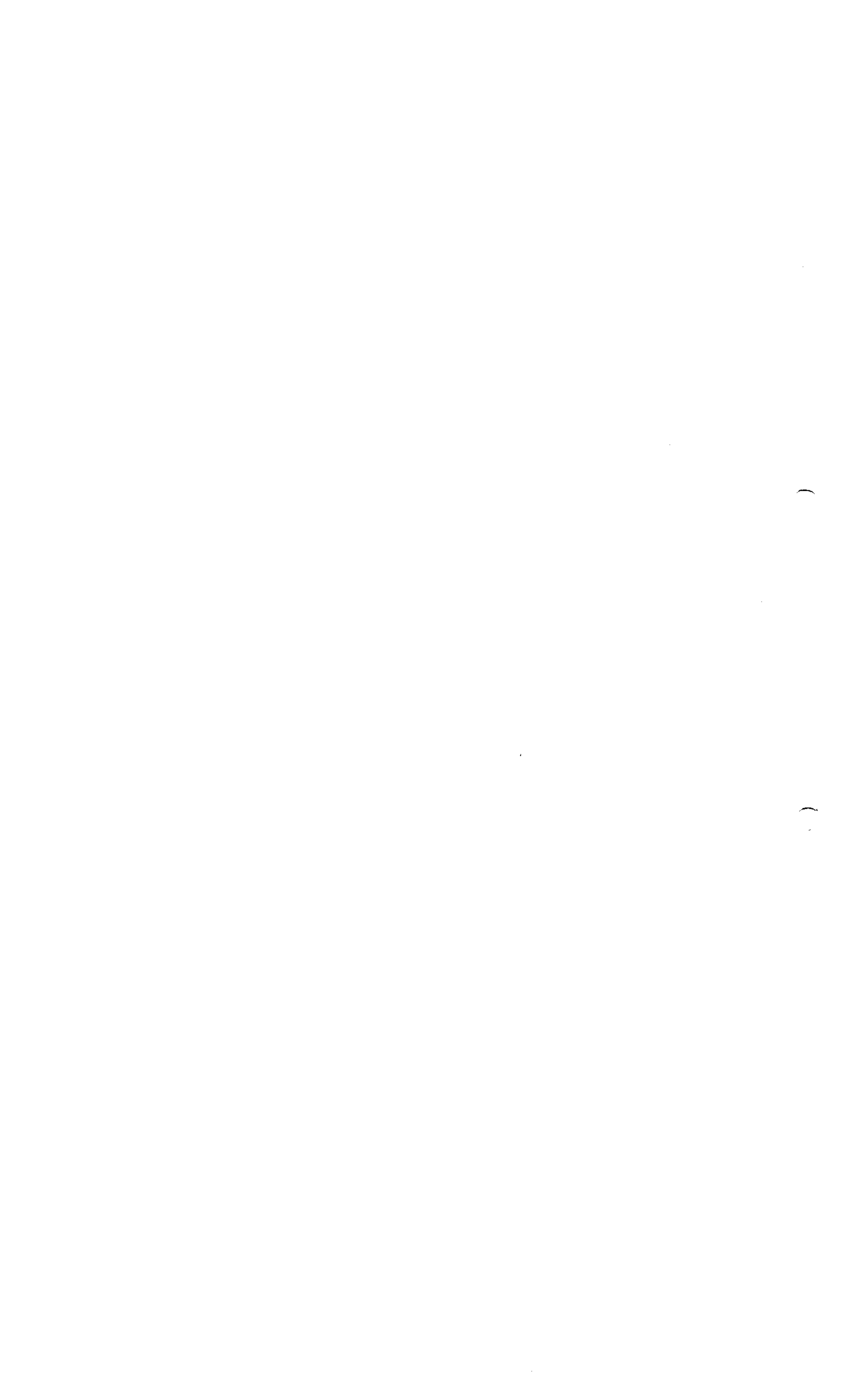
Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección

**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**  
**Farm. ELIZABET IYVES**  
**Aprobada**

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.**  
**Farm. Sebastián Darío Goldemur**  
**CODIRECTOR TÉCNICO**  
**MATRICULA NACIONAL 15436**





<b>ANMAT</b> ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> REGISTRO DE VACUNAS	

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

Fax: -----

4.3.2. Su participación en el control analítico del granel: -----

Etapas (descripción)(\*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección: -----

País: -----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

Fax: -----

4.3.3. Su participación en el fraccionamiento: -----

Etapas (descripción)(\*): -----

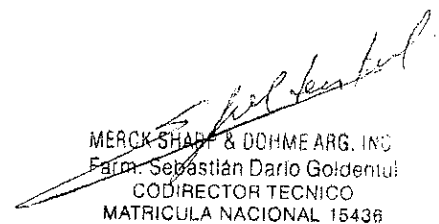
Nombre de la Razón Social: -----

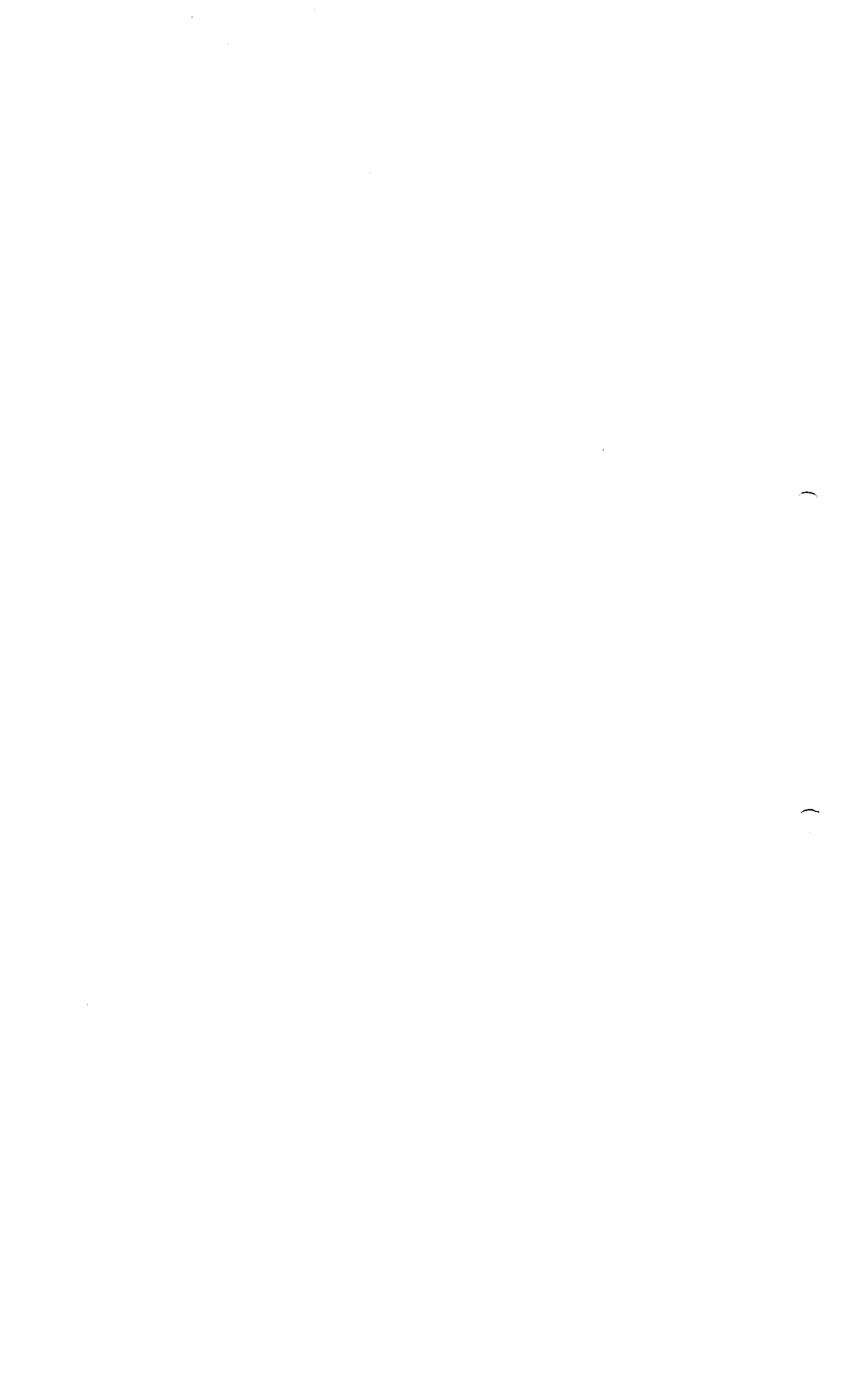
Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección: -----

  
ELIZABET RIVAS  
Gerente

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Fabr. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





<b>ANMAT</b> ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	<b>REM</b> REGISTRO DE VACUNAS	

País: -----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

Fax: -----

4.3.4. Su participación en el envasado: -----

Etapas (descripción)(\*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección -----

País: -----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

Fax: -----

(\*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados

4.3.5. Su participación en el control del producto terminado: -----

Etapas (descripción)(\*): -----

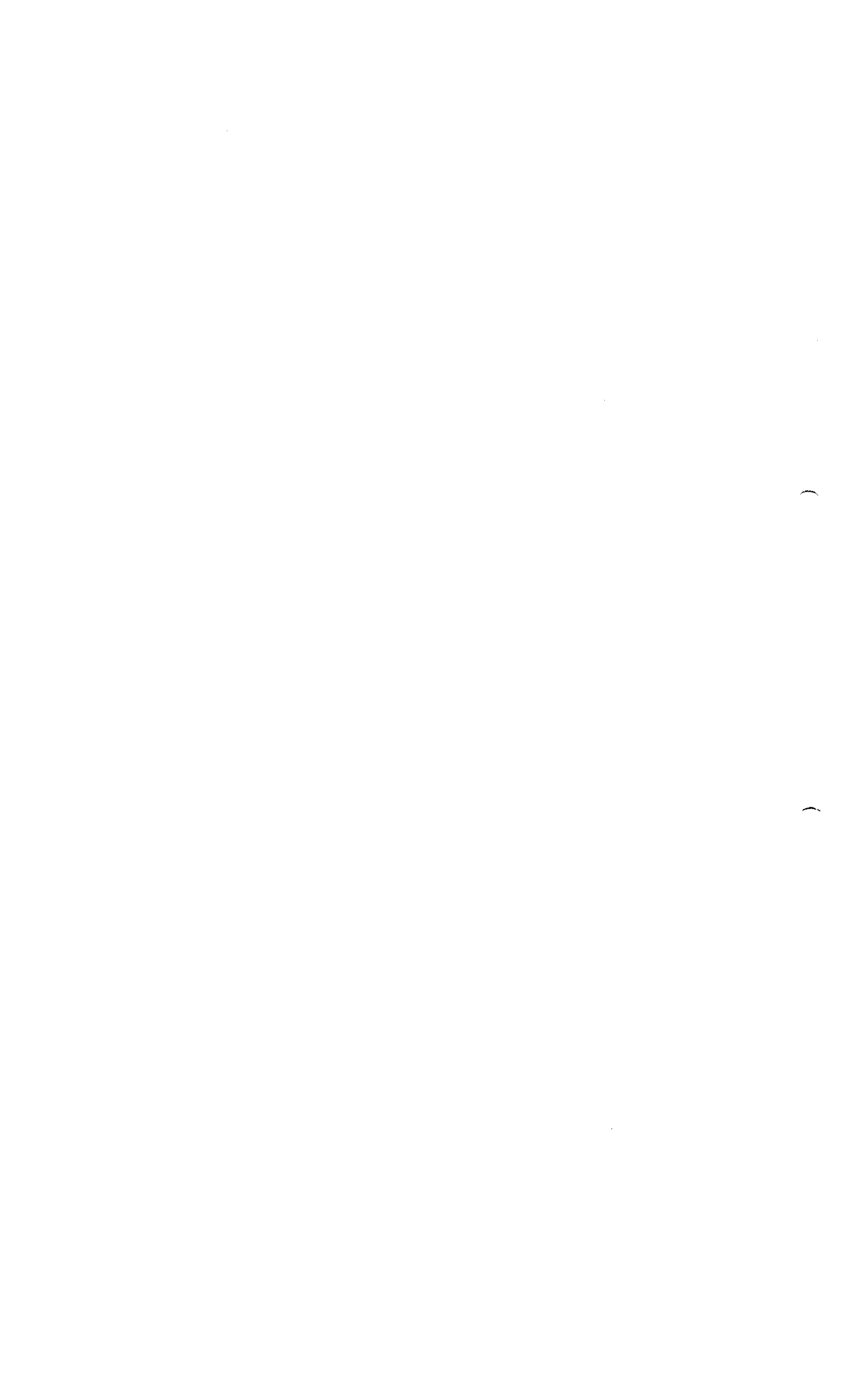
Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.  
Farm. SEBASTIÁN DARÍO GOLDENTUL  
Suipacha

*Sebastián Darío Goldentul*  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	<b>1.2.VAC</b>
	<b>REM</b> <b>REGISTRO DE</b> <b>VACUNAS</b>	

Dirección -----

País: ARGENTINA-----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

Fax: -----

4.3.6. Depósito: -----

Etapa (descripción) (\*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección -----

País: ARGENTINA-----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

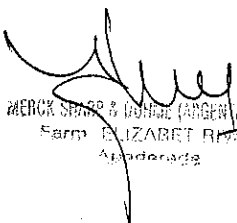
Teléfono: -----

Fax: -----

(\*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados

(.) Para el caso de especialidades medicinales importadas a granel, no contenidas en su envase primario, (R.S. N° 34/95), deberá consignarse en el rótulo: importado de (país de origen), y fraccionado y acondicionado en ARGENTINA.

(..) Fraccionado y acondicionado en ARGENTINA. Sólo deberá presentarse la etapa de elaboración en la ARGENTINA y el método de control del granel y del producto terminado.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABETH RIVAS  
Apt. 1000

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldenhui  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





<b>ANMAT</b> ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES <b>REM</b>	<b>1.2.VAC</b>
	REGISTRO DE VACUNAS	

**INFORMACION CONFIDENCIAL EN LOS TERMINOS DE LA LEY  
24766**

**DE FOJAS: A FOJAS**

**ARTICULO 1º:** Las personas físicas o jurídicas podrán impedir que la información que esté legítimamente bajo su control se divulgue a terceros o sea adquirida o utilizada por terceros sin su consentimiento de manera contraria a los usos comerciales honestos, mientras dicha información reúna las siguientes condiciones:

a) Sea secreta en el sentido que no sea, como cuerpo o en la configuración y reunión precisa de sus componentes, generalmente conocida ni fácilmente accesible para personas introducidas en los círculos en que normalmente se utiliza el tipo de información en cuestión. : y

b) Tenga un valor comercial por ser secreta. : y


c) Haya sido objeto de medidas razonables, en las circunstancias, para mantenerla secreta, tomadas por la persona que legítimamente la controla.

Se considerará que es contrario a los usos comerciales honestos el incumplimiento de contratos, el abuso de confianza, la instigación y adquisición de información no divulgada por terceros que supieran o no, por negligencia grave, que la adquisición implicaba tales prácticas.

**ARTICULO 3º:** Toda persona que con motivo de su trabajo, empleo, cargo, puesto, desempeño de su profesión o relación de negocios, tenga acceso a una información que reúna las condiciones enumeradas en el artículo 1º y sobre cuya confidencialidad se lo haya prevenido, deberá abstenerse de usarla y revelarla sin causa justificada o sin consentimiento de la persona que guarda dicha información y de su usuario autorizado.

**ARTICULO 12º:** Quien incurriera en la infracción de lo dispuesto en la presente Ley en materia de confidencialidad, quedará sujeto a la responsabilidad que correspondiera conforme con el Código Penal, y otras normas penales.

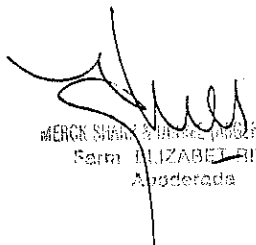
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Enzabet RIVAS  
Aptorizada

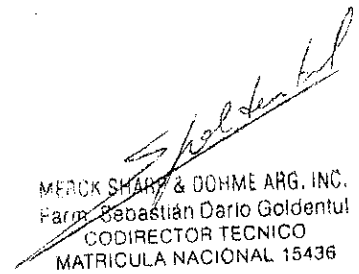
  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





# Test de Reactividad biológica

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Aprobada

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





## Test Físicos y Microbiológicos

El objetivo para validar la integridad del cierre de un contenedor fue demostrar la capacidad del sello formado entre el tapón de goma y el vial de vidrio para resistir la coloración y el ingreso de microbios hacia el contenedor bajo condiciones extremas. Con la finalidad de mostrar que se mantenía una frontera estéril, se llevaron a cabo un reto físico (ensayo de ingreso de coloración) y un reto microbiano.

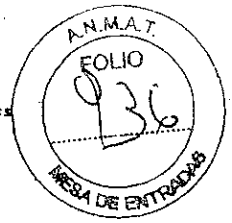
Para el reto físico, se sumergieron 300 viales sin sellar que contenían agua en una solución de tinción azul y se colocaron bajo vacío. El contenido de los viales se analizó usando un espectrofotómetro de luz ultravioleta (UV) para evaluar si el color azul estaba presente. El criterio de aceptación para los viales de ensayo fue que no hubiera evidencia de teñido por arriba del límite de detección en los viales de ensayo (0,5 mg de tinción/litro de agua). Los resultados estuvieron por debajo del límite de detección.

Para el reto microbiano, se sumergieron 300 viales sellados que contenían medio digerido de soya-caseína estéril en una suspensión de *Pseudomonas aeruginosa* por  $\geq 24$  horas. Los viales se incubaron posteriormente por 14 días a 35-39°C y se observaron en busca de turbidez que indicara crecimiento bacteriano. Ninguno de los 300 viales mostró crecimiento. Adicionalmente, 400 viales sin sellar que contenían medio digerido de soya-caseína estéril se expusieron a un reto de *Bacillus atrophaeus* en aerosol. El ensayo inicial de 300 viales fue seguido por una ensayo de 100 viales. Los 100 viales se invirtieron después de la exposición. Después de la exposición a *Bacillus atrophaeus*, los 400 viales se incubaron por 7 días a 30-35°C y se observaron para turbidez que indicara crecimiento microbiano. Ninguno de los 400 viales de ensayo mostró crecimiento.


  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. EL ZABET RIVAS  
Spodanada


  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Sebastián Darío Goldenul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



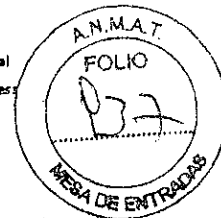


# Nuevo Proyecto de Prospecto con actualizaciones agregadas resaltadas en color amarillo

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA, INC.  
Farm. EL ZABET RIVERO  
Apuerada

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldeni  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

**ZOSTAVAX®**

**VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS (OKA/ MERCK) DEL HERPES ZOSTER**

Inyectable para administración subcutánea

**INDUSTRIA NORTEAMERICANA**

**VENTA BAJO RECETA**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

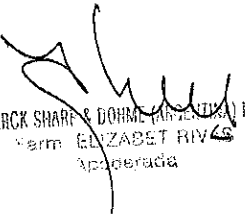
ZOSTAVAX® es una preparación liofilizada estéril de vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck. El virus fue inicialmente obtenido de un niño infectado con varicela naturalmente, luego fue introducido dentro de cultivos de células de pulmón de embrión humano, adaptado y propagado 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 hidrolizada de porcino 20.53 mg; urea 8.55 mg; cloruro de sodio 5.25 mg; L-Glutamato de monosodio monohidratado 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.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Aprobada

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentui  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





## 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

### ***Herpes Zoster***

Herpes zoster (HZ), comúnmente conocido como herpes o simplemente "zoster", es una manifestación de la reactivación de VZV, que, como una infección primaria, produce varicela. Luego de la infección inicial, el virus permanece latente en la raíz dorsal o en los ganglios sensitivos craneales hasta que se reactiva, produciendo zoster. Zoster se caracteriza usualmente por una erupción cutánea vesicular, dolorosa, unilateral, con una distribución dermatómica.

A pesar de que la formación del sarpullido es la característica más distintiva del zoster, el síntoma debilitante más frecuente es el dolor, que puede ocurrir durante el pródromo, la fase eruptiva aguda, y la fase postherpética de la infección. Durante la fase eruptiva aguda, el dolor local se ha reportado que ocurre en hasta el 90% de los individuos inmunocompetentes.

Cualquiera que ha estado infectado con el VZV, incluyendo aquéllos sin una historia clínica de varicela, se encuentra en riesgo de desarrollar zoster; se considera que se debe a una disminución de la inmunidad al VZV. Casi todos los adultos (~98%) en los EE.UU. son susceptibles al zoster, donde se estima que 1 millón de casos ocurren anualmente. Se espera que este número aumente a medida que la edad media de la población aumente. La incidencia y la severidad del zoster, como así también la frecuencia y la severidad de sus complicaciones, aumentan marcadamente con la edad, con dos tercios de los casos ocurriendo en individuos mayores a los 50 años de edad. En estudios recientes, se estimó que el riesgo de por vida de tener zoster es tan alto como un 30% en la población general. Se estima que para los 85 años de edad, el 50% de los individuos habrán tenido un episodio de zoster.

Setenta a 80% de hospitalizaciones por zoster ocurren entre los individuos inmunocompetentes. En los EE.UU., aproximadamente 50.000 a 60.000 hospitalizaciones asociadas al zoster, incluyendo de 12.000 a 19.000 en los cuales el diagnóstico principal es zoster, ocurren cada año.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Adequada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





El zoster puede estar asociado con complicaciones serias, tales como neuralgia postherpética (NPH), cicatrices, superinfección bacteriana, parálisis neuromotora, neumonía, encefalitis, Síndrome de Ramsay-Hunt, trastornos visuales, pérdida de la audición, y muerte.

El dolor e incomodidad asociado a zoster se puede prolongar y puede inhabilitar, y puede disminuir la calidad de vida y la capacidad funcional a un grado comparable como el de las enfermedades debilitantes tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, diabetes mellitus tipo II, y depresión primaria.

### ***Neuralgia Postherpética***

La Neuroalgia Postherpética (NPH), constituye la complicación seria más común y la causa de morbilidad asociada a zoster en las personas inmunocompetentes. Literatura publicada estima que la prevalencia del NPH en la población de EE.UU. es de 500.000 a 1.000.000 de casos. La frecuencia y la severidad del NPH aumenta con la edad, y podría complicar del 25 al 50% de los casos de zoster entre los pacientes por encima de los 50 años de edad. NPH ha sido descrita como un dolor ardiente, marcado, apuñalante, súbito y/o agudo que persiste por meses y hasta años y puede también conducir a agotamiento emocional. La allodynia (dolor de un estímulo inocuo) se encuentra presente en al menos 90% de los pacientes con NPH y es típicamente descrita como uno de los tipos de dolores más agotadores y debilitantes. Varias definiciones de NPH han sido ampliamente usadas en la comunidad médica, incluyendo el dolor que persiste por más de 90 días luego de la aparición de la erupción.

### ***Mecanismo de Acción***


El riesgo de desarrollar herpes zoster parece estar relacionado causalmente 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*).

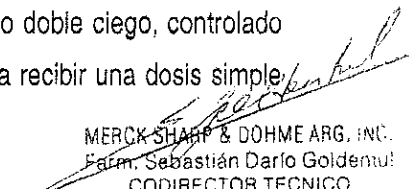
### ***Estudios Clínicos***

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

#### ***Ensayo de Seguridad y eficacia de Zostavax (ZEST) en Sujetos de 50 a 59 años de edad***

En el ensayo de Seguridad y Eficacia de ZOSTAVAX (ZEST), un ensayo clínico doble ciego, controlado por placebo, 22.439 sujetos de 50 a 59 años de edad fueron randomizados para recibir una dosis simple.

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
apoderada

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldenfus  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





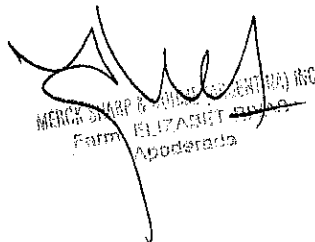
de ya sea **ZOSTAVAX** (n=11.211) o placebo (n=11.228) y fueron monitoreados para detectar el desarrollo de zoster por una mediana de 1.3 años (rango de 0 a 2 años). Todos los casos sospechosos de zoster fueron adjudicados por un comité de evaluación clínica. La determinación final de los casos de zoster fue hecha a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) [86%], o en la ausencia de detección del virus, según lo determinaba el comité de evaluación clínica [14%].

**ZOSTAVAX** redujo significativamente la incidencia de zoster comparado a placebo (30 casos [2.0/1000 años-persona] vs. 99 casos [6.6/1000 años-persona], respectivamente;  $p < 0.001$ ). La eficacia protectora de **ZOSTAVAX** en contra de zoster fue del 69.8% (p5% IC: [54.1 a 80.6%]).

#### **Estudio de Prevención de Herpes (SPS) en Sujetos de 60 años de edad o mayores**

En el Estudio de Prevención del Herpes Zoster (SPS), 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 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 Tabla 1).

  
MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. ELIZABETH  
Apostada

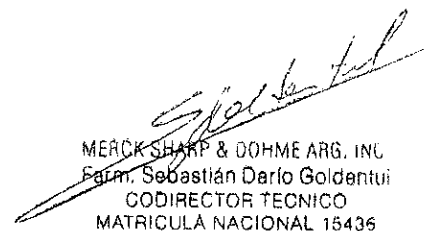
  
MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentui  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



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.

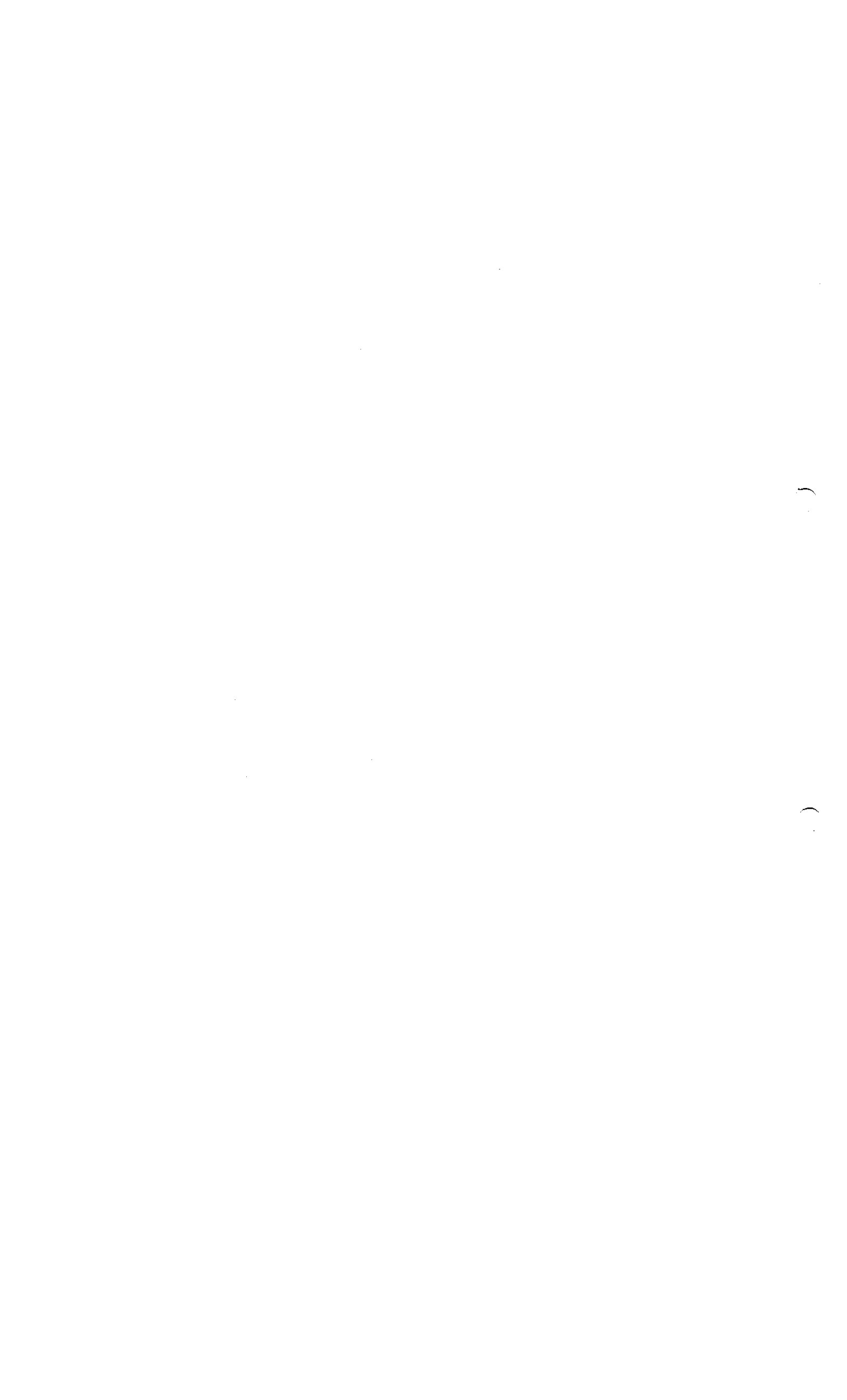
**ZOSTAVAX** disminuyó significativamente la incidencia de herpes zoster respecto a placebo (315 casos [5,4/ 1.000 años persona] respecto a 642 casos [11,1/ 1.000 años persona], respectivamente,  $p < 0,001$ ). La eficacia protectora de **ZOSTAVAX** contra el herpes zoster fue de 51% (IC al 95%: [44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

**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 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

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apo. 1006

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Sebastián Darío Goldentur  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





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 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  $\geq 2$  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;  $p=0,002$ ).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Firm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





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.

Menos complicaciones fueron reportadas por sujetos que recibieron **ZOSTAVAX** comparado a sujetos que recibieron placebo. El número de sujetos con complicaciones específicas de zoster que fueron reportados en el SPS con una frecuencia de  $\geq 1\%$  se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2: Número de sujetos con complicaciones\* específicas de Zoster que fueron reportados en el Estudio de Prevención de Herpes Zoster**

Complicación	ZOSTAVAX (N = 19.270) (n = 321)	Placebo (N = 19.276) (n = 659)
Allodynia	135	310
Superinfección bacteriana	3	7
Diseminación	5	11
Problemas de visión**	2	9
Parálisis de los nervios periféricos (motor)	5	12
Ptosis	2	9
Cicatrices	24	57
Pérdida de la sensibilidad	7	12


N = Número de sujetos randomizados

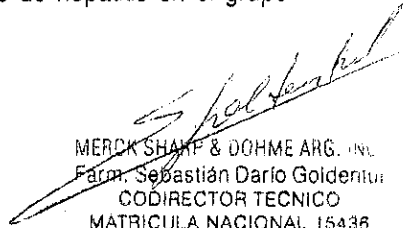
n = número de casos de zoster, incluyendo aquellos casos que ocurrieron en el transcurso de los 30 días postvacunación, con esos datos disponibles.

\* Complicaciones reportadas a una frecuencia de  $\geq 1\%$  en al menos un grupo de vacunación entre sujetos con zoster.

\*\* Zoster oftálmico ocurrió en 35 sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** vs. 69 sujetos que recibieron placebo.

Las complicaciones viscerales tales como pneumonitis, hepatitis y meningoencefalitis fueron reportadas por menos de 1% de los sujetos con zoster (3 casos de pneumonitis y 1 caso de hepatitis en el grupo placebo; 1 caso de meningoencefalitis en el grupo de vacuna).

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABETH RIVAS  
Aplicación

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldenberg  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



### ***Inmunogenicidad de ZOSTAVAX***

En el ensayo de Seguridad y Eficacia de **ZOSTAVAX** (ZEST), las respuestas inmunes a la vacunación fueron evaluadas en un sub cohorte 10% aleatorio (n=1.136 para **ZOSTAVAX** y n=1.133 para placebo) de los sujetos enlistados en el ZEST. **ZOSTAVAX** obtuvo respuestas inmuno específicas mayores para el VZV a las 6 semanas postvacunación comparado con placebo. Aumentos en los niveles de anticuerpo VZV, medidos por gpELISA, fueron demostrados (diferencia de 2.3 veces (95% IC [2.2, 2.4], título medio geométrico [GMT] de 664 vs. 288 unidades gpELISA/mL, p<0.001).

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/mL, 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<sup>6</sup> 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 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.

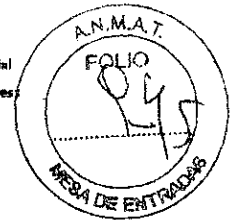
### ***Inmunogenicidad luego de la administración concomitante***

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.



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Firm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





En un ensayo clínico controlado, doble ciego, 473 adultos, de 60 años de edad o mayores, fueron aleatorizados para recibir **ZOSTAVAX** y PNEUMOVAX® 23 concomitantemente (N=237), o PNEUMOVAX® 23 sola seguido de 4 semanas después por **ZOSTAVAX** sola (N=236). A las 4 semanas postvacunación, los niveles de anticuerpos VZV luego del uso concomitante fueron significativamente más bajos que los niveles de anticuerpos VZV luego de la administración no concomitante (GMTs de 338 vs. 484 unidades gpELISA/mL, respectivamente; relación GMT = 0.70 (95% IC: [0.61, 0.80])). Los niveles de anticuerpos VZV 4 semanas postvacunación aumentaron 1.9 veces (95% IC: [1.7, 2.1]; cumpliendo los criterios de aceptación pre-especificados) en el grupo concomitante vs. 3.1 veces (95% IC: [2.8, 3.5]) en el grupo no concomitante. El uso concomitante de **ZOSTAVAX** y PNEUMOVAX® 23 demostró un perfil de seguridad que generalmente fue similar al de las dos vacunas administradas no concomitantemente.

***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 2.1 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  $\geq 60$ .

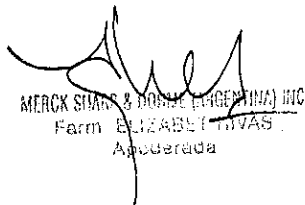
**INDICACIONES:**

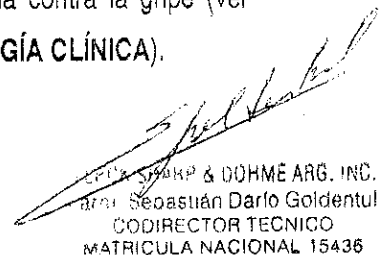
**ZOSTAVAX** está indicada para:

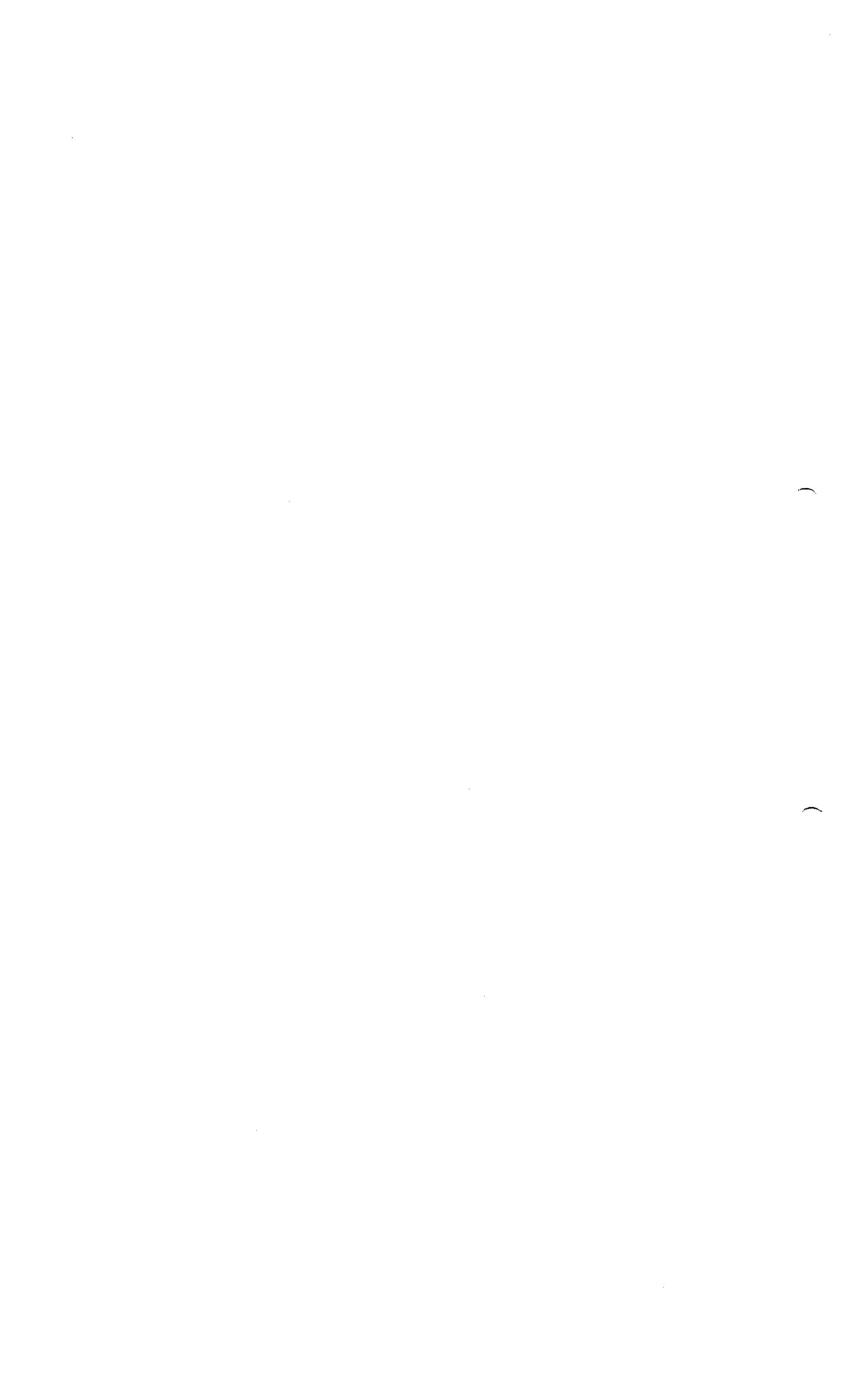
- la prevención del herpes zoster
- la prevención de la neuralgia posherpética (NPH)
- la reducción del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zoster

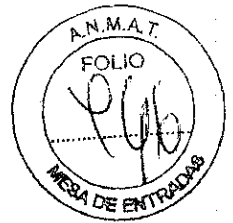
**ZOSTAVAX** está indicada para la inmunización de personas de 50 años de edad o mayores.

**ZOSTAVAX** puede ser administrada concomitantemente con la vacuna inactivada contra la gripe (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Farm. ELIZABETH IVAS  
Apuécerada

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Dr. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





**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.**

**NO CONGELAR LA VACUNA RECONSTITUIDA.**

*Sebastián Darío Goidentul*  
MERCK STRAUB & DÜHME ARG. INC.  
Escriba Sebastián Darío Goidentul  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

)

)



**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.

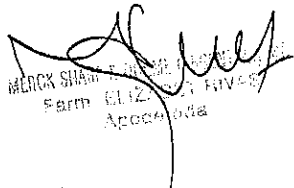
Terapia inmunosupresora (inclusive los corticosteroides a dosis altas). Sin embargo, **ZOSTAVAX** no está contraindicada para su utilización en personas que reciben corticosteroides tópicos/ inhalados o corticosteroides sistémicos a dosis bajas, como así tampoco en pacientes que reciben corticosteroides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

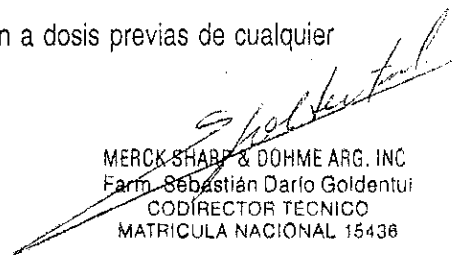
Tuberculosis activa sin tratar.

Embarazo (ver **Embarazo**).

**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**).

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentui  
CÓDIGO DE FARMACIA  
Aprobada

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentui  
CÓDIGO DE FARMACIA  
MATRICULA NACIONAL 15438





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  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ , 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 ha informado. 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**

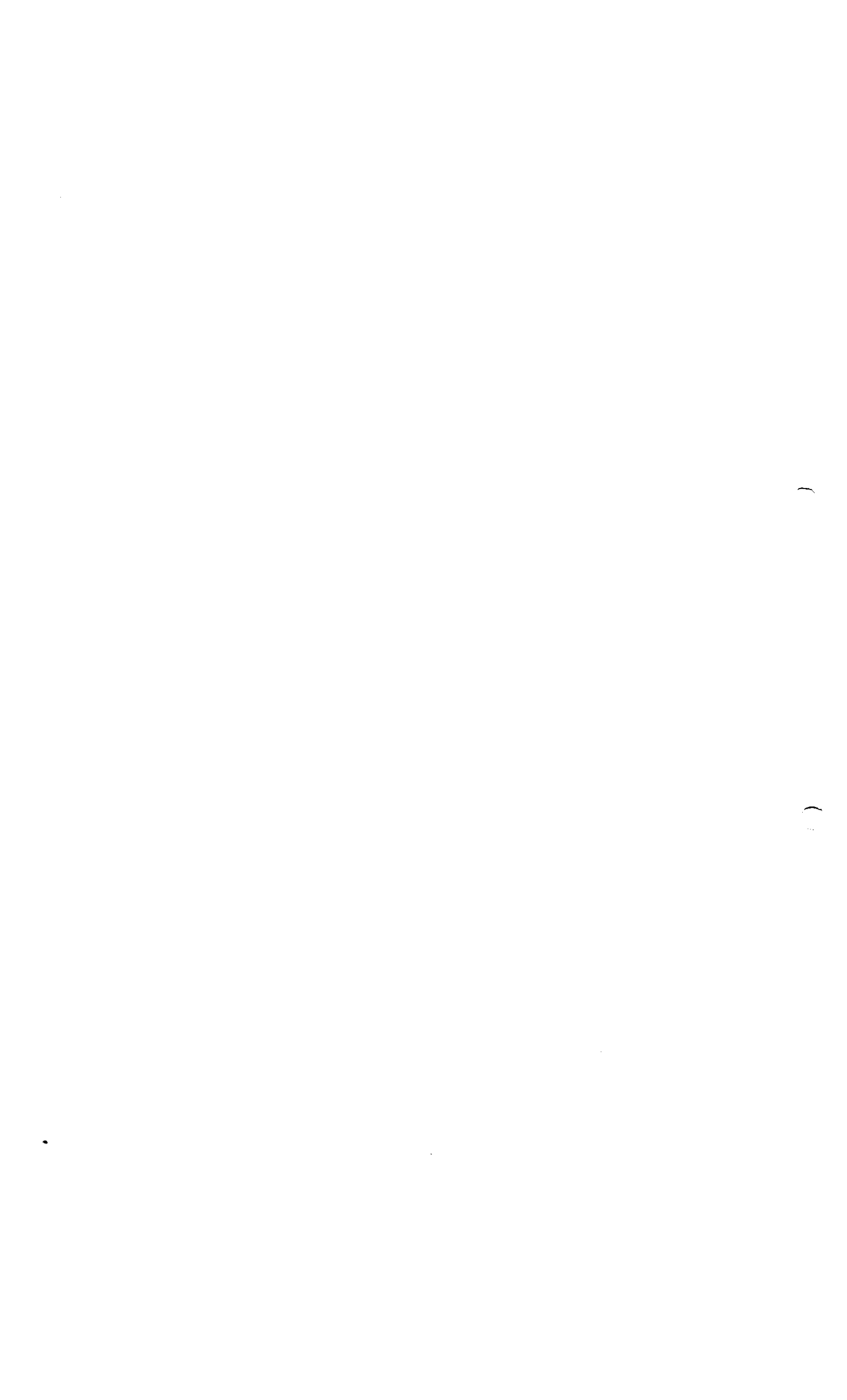
Se desconoce si el VZV se secreta en la leche materna. Por lo tanto, dado que algunos virus se secretan en la leche materna, se debe actuar con precaución si se administra **ZOSTAVAX** a una mujer en período de lactancia.

### **Uso Pediátrico**

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

MEBECK SHARP & DOHME ARG. INC.  
FARM. SEBASTIÁN DARIO GOLDENTUL  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

MEBECK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Dario Goldentul  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





**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.

**ZOSTAVAX** y **PNEUMOVAX® 23** no deberían administrarse concomitantemente porque el uso concomitante resultó en una inmunogenicidad reducida de **ZOSTAVAX** (ver **DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

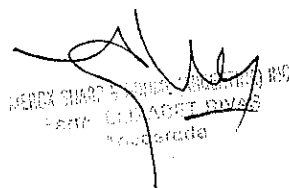
**REACCIONES ADVERSAS:**

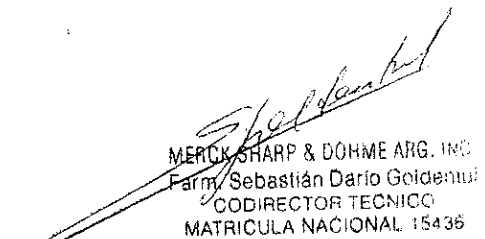
En ensayos clínicos, **ZOSTAVAX** fue evaluada en cuanto a su seguridad en más de 32.000 adultos de 50 años y mayores. **ZOSTAVAX** resultó generalmente bien tolerada.

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

En el estudio ZEST, los sujetos recibieron una dosis única de ya sea **ZOSTAVAX** (n = 11.184) o placebo (n = 11.212) y se les realizó un seguimiento de seguridad en todo el estudio. Durante el estudio, un efecto adverso serio relacionado con la vacuna fue reportado por un sujeto vacunado con **ZOSTAVAX** (reacción anafiláctica).

Todos los sujetos recibieron una tarjeta de reporte de vacunación (VRC, según sus siglas en inglés) para registrar los eventos adversos que ocurrieron desde el Día 1 al 42 postvacunación además de someterse a monitoreos de seguridad de rutina en todo el estudio.

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
CENTRO DE ATENCIÓN AL PACIENTE  
Buenos Aires

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
FARM. Sebastián Darío Goldenberg  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





Las siguientes experiencias adversas sistémicas y en el sitio de inyección relacionadas con la vacuna, muy comunes ( $\geq 1/10$ ) y comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), fueron reportadas en el estudio ZEST. Varias experiencias adversas fueron solicitadas (Días 1-5 postvacunación) y son designadas con un asterisco (\*).

*Trastornos del sistema nervioso*

Común: dolor de cabeza

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración*

Muy comunes: eritema\*, dolor\*, hinchazón\*, prurito

Comunes: hematoma, calor, endurecimiento

*Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético*

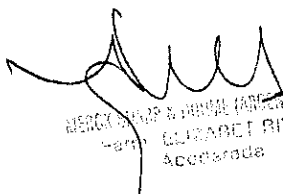
Común: dolor en las extremidades

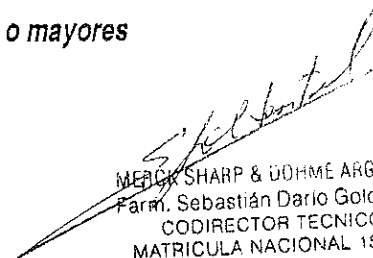
La incidencia general de las experiencias adversas en el sitio de inyección relacionadas con la vacuna fue significativamente mayor para sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** versus sujetos que recibieron placebo (63.9% para **ZOSTAVAX** y 14.4% para placebo).

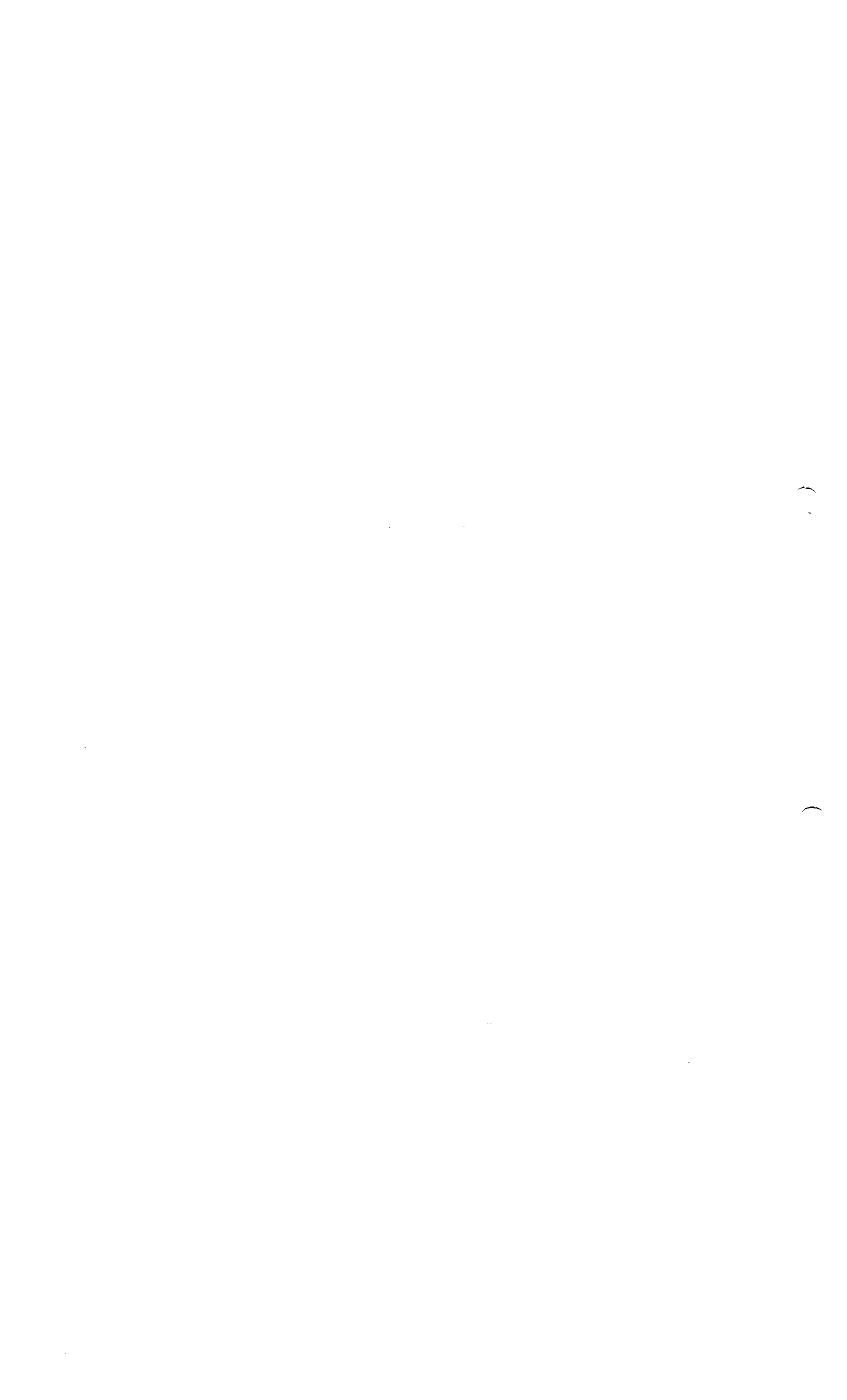
Durante el período de reporte post vacunación de 42 días en el ZEST, erupciones zosteriformes no en el sitio de inyección fueron reportadas por 30 sujetos (15 para **ZOSTAVAX** y 15 para placebo). De las 21 muestras que eran adecuadas para la prueba de PCR, se detectó VZV de tipo salvaje en 10 (3 para **ZOSTAVAX**, 7 para placebo) de esas muestras. La cepa Oka/Merck de VZV no se detectó en ninguna de estas muestras.

En el mismo período de reporte postvacunación de 42 días en el ZEST, erupciones parecidas a varicela fueron reportadas por 115 sujetos (64 para **ZOSTAVAX** y 51 para placebo). De las 21 muestras que se estaban disponibles y eran adecuadas para la prueba de PCR, se detectó VZV en una de las muestras del grupo de sujetos que recibió **ZOSTAVAX**; sin embargo, la cepa del virus (cepa silvestre o cepa Oka/Merck) no pudo ser determinada.

**Estudio de Prevención de Herpes (SPS) en sujetos de 60 años de edad o mayores**

  
MERCCK SHARP & DÖHME ARGENTINA INC  
Farm. GUZABET RIVAS  
Acedurada

  
MERCCK SHARP & DÖHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldenberg  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





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 \*

#### **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.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Fanny Sebastián Darío Goldenul  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





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.

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.

### **Otros Estudios**

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.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Fárm. Sebastián Darío Goldental  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15435





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.

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

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: artralgia, mialgia.

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

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

**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:**

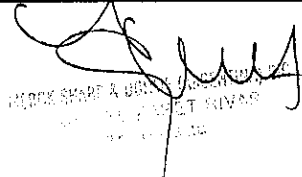
**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247**

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

**PRESENTACIONES:**

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

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





**Para la Vacuna:**

Conservar a temperatura entre 2 y 8°C. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad.

**Para el Diluyente:**

Conservar a temperatura ambiente (20 a 25°C) o en el refrigerador (entre 2 y 8°C). Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad.

**Para la forma reconstituida:**

Conservar la vacuna reconstituida en su propio vial a temperatura ambiente y descartar si no se la emplea dentro de los 30 minutos siguientes.

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**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: Miguel Ángel Fiorito – Farmacéutico

---

Importado y Comercializado por:

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

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

---

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

**Merck Sharp & Dohme Corp.**

Sumneytown Pike

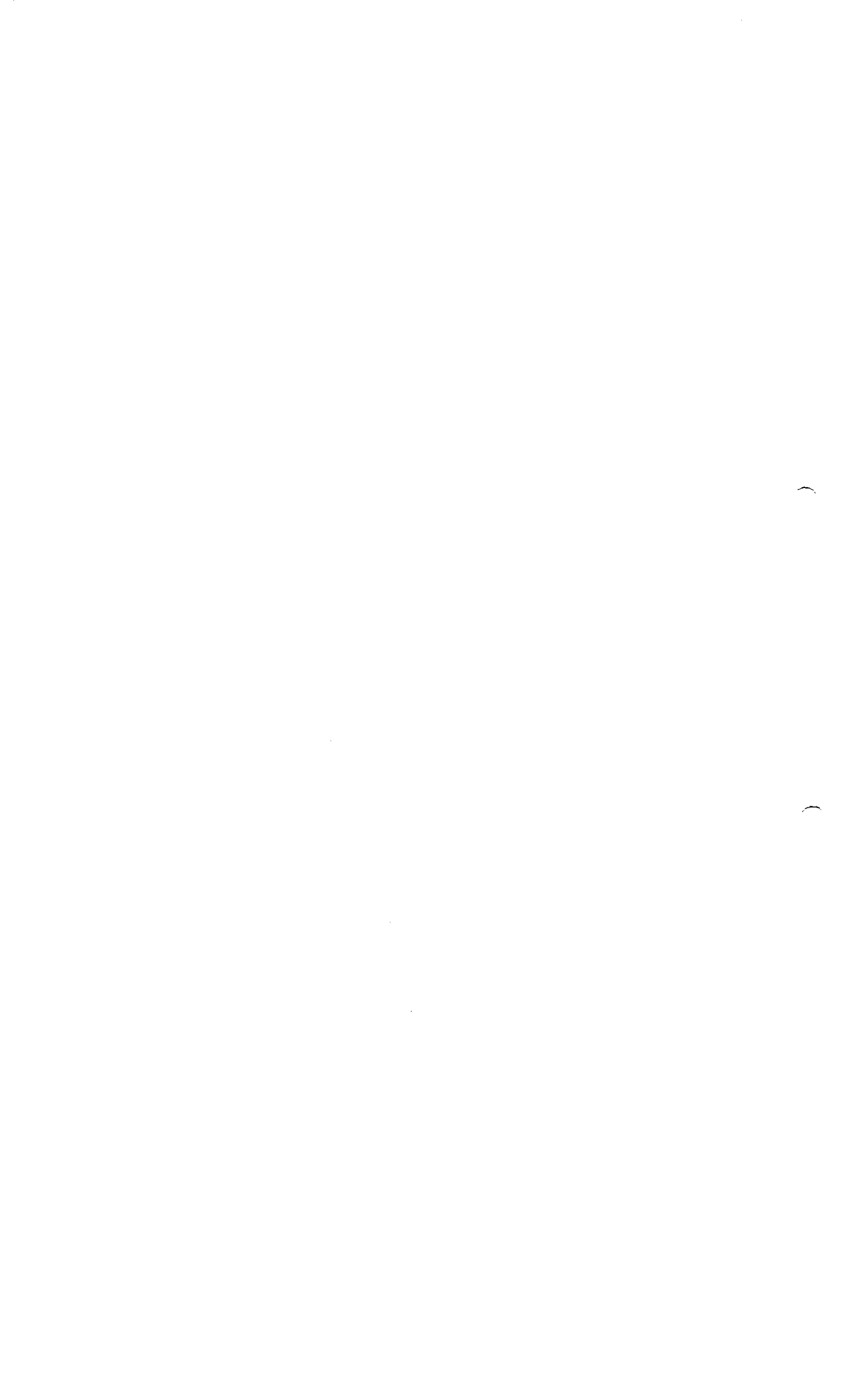
West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486

WPC-V211-R-I-082010

Última Revisión ANMAT: .....

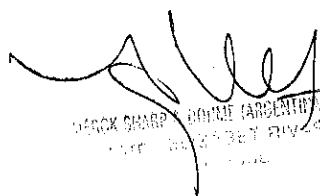
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
FARM. SEBASTIÁN DARÍO GOLDENBERG  
CALLE DEL LIBERTADOR 1410 - VICENTE LÓPEZ - BUENOS AIRES


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldenberg  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15435





# Proyecto de Prospecto actualizado sin resaltar

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
CALLE DEL COMERCIO 15436

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm 'Sebastián Darío Goldeniu'  
CODIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

**ZOSTAVAX®**

**VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS (OKA/MERCK) DEL HERPES ZOSTER**

**Inyectable para administración subcutánea**

**INDUSTRIA NORTEAMERICANA**

**VENTA BAJO RECETA**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

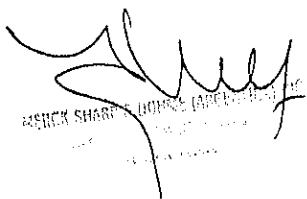
**ZOSTAVAX®** es una preparación liofilizada estéril de vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck. El virus fue inicialmente obtenido de un niño infectado con varicela naturalmente, luego fue introducido dentro de cultivos de células de pulmón de embrión humano, adaptado y propagado 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.

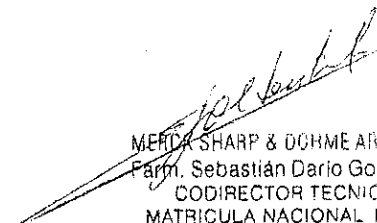
Cada dosis de vacuna de 0,65 ml contiene: sacarosa 41.05 mg; gelatina hidrolizada de porcino 20.53 mg; urea 8.55 mg; cloruro de sodio 5.25 mg; L-Glutamato de monosodio monohidratado 0.82 mg; fosfato dibásico de sodio 0.75 mg; fosfato monobásico de potasio 0.13 mg; cloruro de potasio 0.13 mg; componentes 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.



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldenwiser  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldenwiser  
CODIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

