

3



Buenos Aires, 6 de Junio de 2012

MESA DE ENTRADAS ANMAT

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

en relación al expediente 1-0047-0000-001896-07-5, presentado en un Formulario 12.5

para el producto: ZOSTAVAX

que 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 la Coordinación de Evaluación de Medicamentos por los siguientes motivos:


Deberá adjuntar plan de gestion de riesgo para ser evaluado por srv de farmacovigilancia

Evaluado por Dr./Dra.

Villa

Dra. María de Rosario Viri, etc
DEPTO. DE EVALUACION DE
MEDICAMENTOS - A.N.M.A.T.

Firma y Sello


DRA. INÉS BIGNONE
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS
A.N.M.A.T.

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS (DEMA)

A. ...

DI CAMILLO DANIO

...


...

Danio J. Di Camillo

DNI 31.224.278

11.06.12

...

 MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.



PARA SER AGREGADO AL EXPEDIENTE N° 1-47-1896-07-5

Buenos Aires, Noviembre de 2012

Señor
Interventor de la Administración Nacional de
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Dr. Carlos Chiale
S _____ / _____ D.

Referencia: Responder corte de plazo – Registro nueva Vacuna (Formulario 1.2.Vac) - 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:

- Plan de Gestión de Riesgos. El mismo fue discutido y acordado con el Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT.

Sin otro particular, saludamos muy atentamente,


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentol
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baitar
Apoderado

()

()

Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster
Plan de manejo de riesgos, ARG 1.0



Plan de minimización de Riesgos

Información sobre el Producto

Nombre del Producto:	ZOSTAVAX
Sustancia Activa:	Virus vivo atenuado de la varicela zoster, cepa Oka/Merck
Grupo fármaco-terapéutico:	Vacuna viral (J07BK02)
Fecha y país de la primera autorización mundial:	02-Mayo-2006
Fecha y País del primer lanzamiento mundial:	Junio 2006, EEUU
Fecha y País de la primera autorización en UE:	19-Mayo-2001, UE
Fecha y País del primer lanzamiento en UE:	08-October-2007, Austria

Conceptos Generales

Merck Sharp & Dohme cuenta con prácticas habituales para las actividades de farmacovigilancia que comprenden la comunicación espontánea de eventos adversos ocurridos a partir de la comercialización de los productos (post-comercialización) y eventos adversos graves de los estudios clínicos. La Farmacovigilancia de Rutina incluye sistemas y procedimientos que permiten asegurar que la información sobre toda presunción de reacciones adversas que se informe a la compañía sea recopilada, que se preparen los informes correspondientes para las autoridades regulatorias y que se asegure el control continuo del perfil de seguridad de los productos aprobados.

Tabla resumen para inquietudes de seguridad importantes

Inquietud de seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina para minimizar los riesgos?	En caso afirmativo, proporcione una descripción de la actividad de rutina y su justificación
Inquietud		
Riesgos identificados importantes (lista)		
1. Potencial para reacciones alérgicas	Si	1. Las acciones que se describen en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para atender el riesgo potencial identificado para reacciones alérgicas
Riesgos potenciales importantes (lista)		
1. Rush del Herpes Zoster/ similar al Herpes Zoster, y de la varicela/ similar al de la varicela	Si	1. Las acciones que se describen en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para tratar el riesgo potencial de rush similar al herpes zoster o similar al de la varicela.
2. Transmisión potencial de la cepa del virus de la vacuna Oka/Merck	Si	2. Las acciones que se describen en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para atender el riesgo potencial de transmisión.

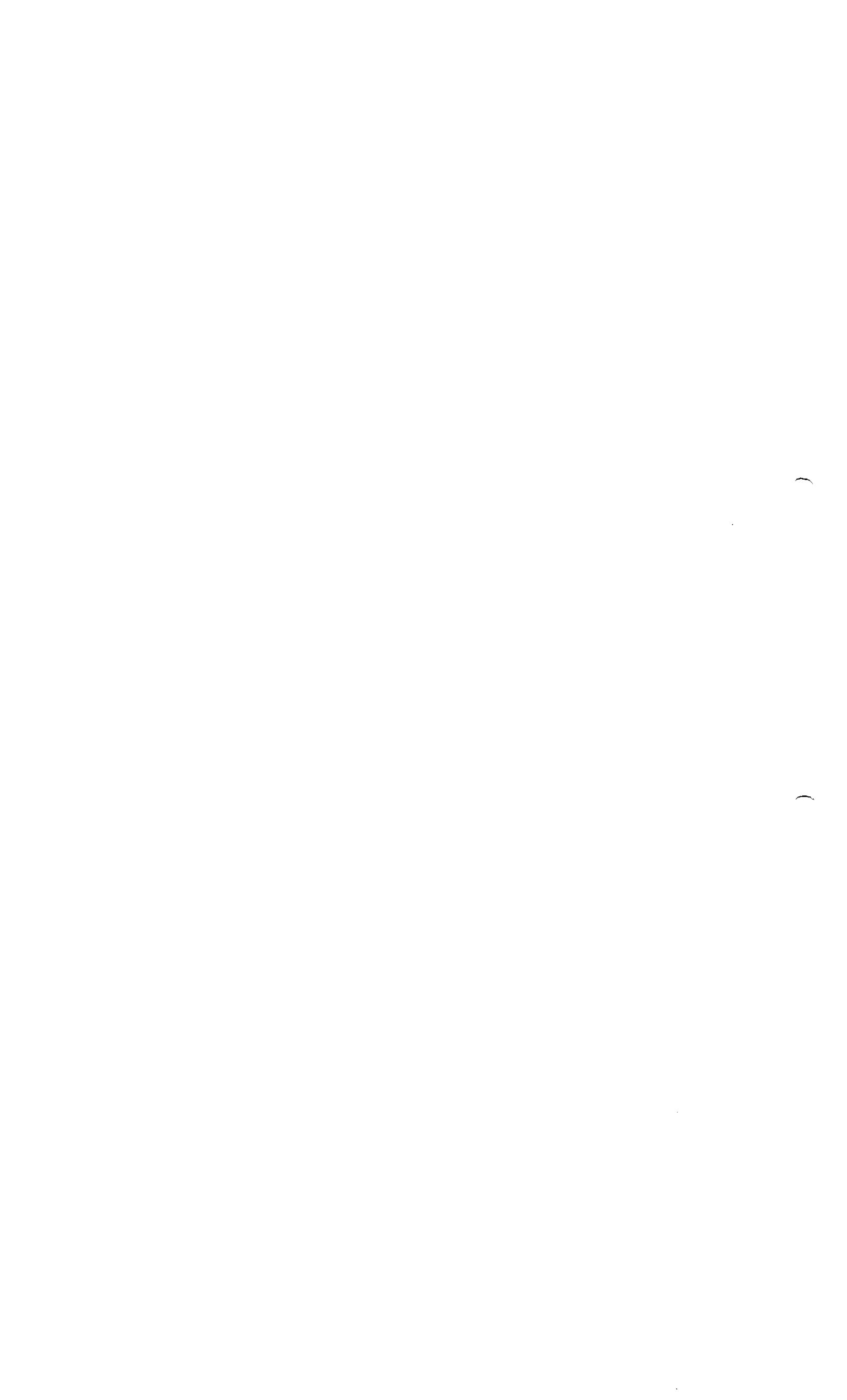
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW5463.doc APROBADO

Restringido Confidencial - de Acceso Limitado

19 de abril de 2012

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Bajtar
Apoderado



Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster
 Plan de manejo de riesgos, ARG 1.0

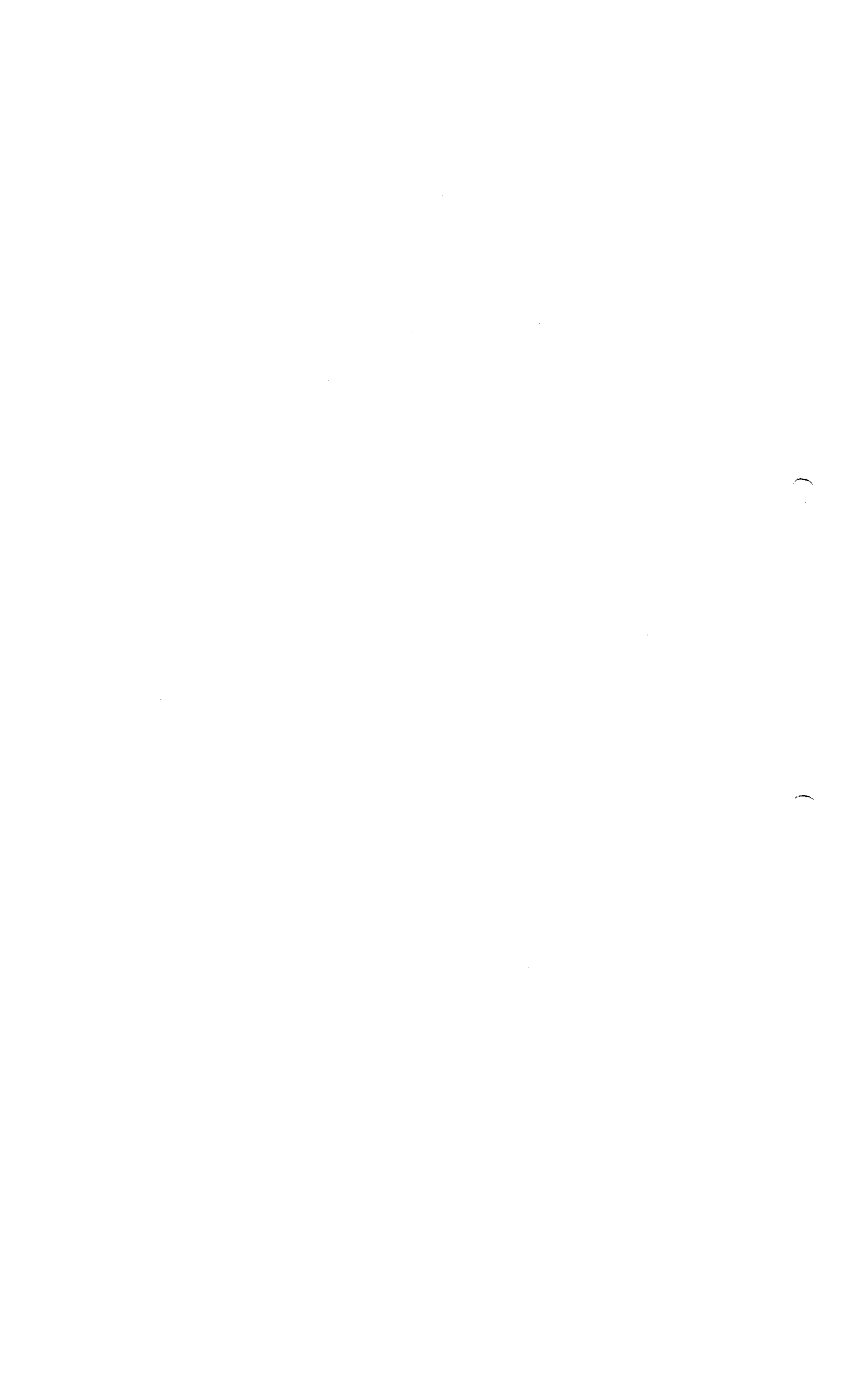
2



3. Exposición de personas inmunocomprometidas	Sí	3. Las acciones que se describen en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para atender el riesgo potencial de exposición de las personas inmunocomprometidas.
4. Eventos potenciales del sistema nervioso central	Sí	4. Las acciones que se describen en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para atender el riesgo potencial de eventos del SNC.
Información faltante importante (lista) 1. Duración de la protección y necesidad de aplicación de una dosis de refuerzo	Sí	1. Las acciones que se describen en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 FARM. Sebastián Darío Goldentui
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

[Handwritten Signature]
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
 Apoderado





Inquietud de seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina para minimizar los riesgos?	En caso afirmativo, proporcione una descripción de la actividad de rutina y su justificación
2. Exposición a ZOSTAVAX™ durante el embarazo	Sí	resolver la información faltante referida a la duración de la protección y a la necesidad de aplicar una dosis de refuerzo. 2. Las acciones que se describen en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para atender el riesgo potencial de exposición durante el embarazo.
3. Detección de señales de seguridad no previstas	Sí	3. Las acciones que se describen en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para atender el riesgo potencial de señales de seguridad no previstas.

Potencial de errores con la medicación

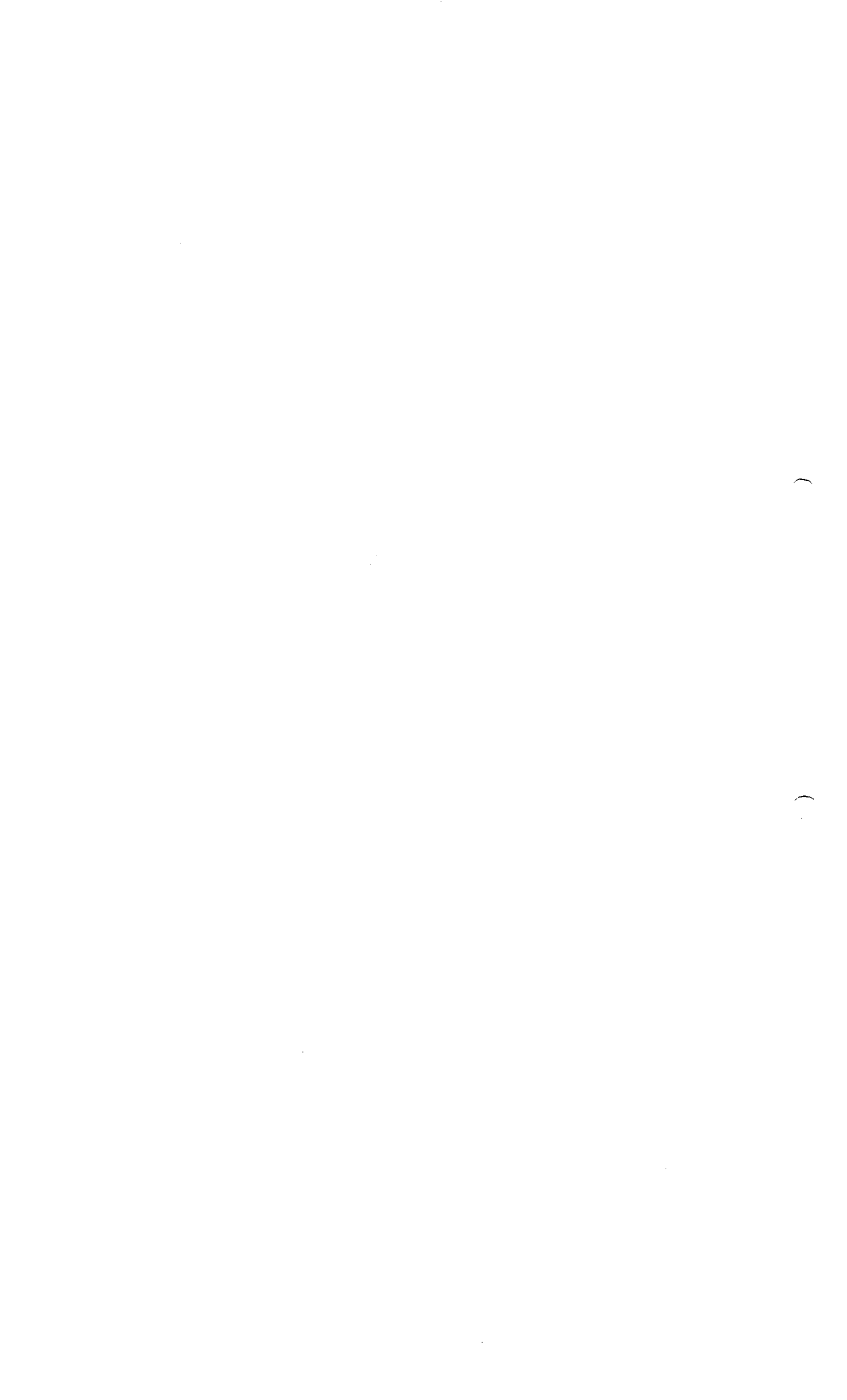
Forma de dosis: ZOSTAVAX™ es una preparación liofilizada de virus vivos (Oka/ Merck) atenuados de la varicela-zoster, para reconstituir con diluyente estéril (con un frasco ampolla de diluyente), a fin de obtener una suspensión de dosis única con un mínimo de 19.400 UFP (unidades formadoras de placa), si se la almacena a temperatura ambiente durante un máximo de 30 minutos. Antes de la reconstitución, el polvo es un pellet compacto y cristalino, blanco a blanquecino, y el solvente es un líquido transparente e incoloro. Luego de reconstituida, ZOSTAVAX™ es un líquido semi-opaco a traslúcido, de color blanquecino a amarillo pálido.

La vacuna se debe administrar como dosis única de 0,65 ml, por vía subcutánea, preferentemente en la zona del deltoides de la parte superior del brazo. La vacuna se debe administrar inmediatamente luego de su reconstitución para minimizar la pérdida de potencia. La vacuna reconstituida se debe descartar si no se la usa dentro de los 30 minutos de su reconstitución.

Para evitar errores de prescripción, expendio, y conservación, los envases y los frascos ampolla de dosis única se encuentran rotulados individualmente y en forma clara como ZOSTAVAX™ [vacuna con virus vivos atenuados (Oka/ Merck) del herpes zoster], y marcados con los requisitos correspondientes de dosis y conservación. Los frascos ampolla también están rotulados claramente como de "dosis única".

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 18436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster
Plan de manejo de riesgos, ARG 1.0

4



Nombre patentado: Se siguieron procedimientos estándar para desarrollar un nombre comercial para ZOSTAVAX™, lo cual implicó considerar en forma extensa las nomenclaturas similares para minimizar el riesgo de confusión cuando se recetara o expendiera el medicamento. Además, el nombre genérico para ZOSTAVAX™ [vacuna con virus vivos atenuados (Oka/ Merck) del herpes zoster] contiene el término “zoster”, e intencionalmente no contiene la palabra “varicela”, para reducir al mínimo la probabilidad de confusión con otras vacunas que contienen el virus varicela/ zoster. Tanto el nombre comercial como el genérico figuran claramente sobre el envase y el frasco ampolla.

Presentación: La vacuna se provee en frascos ampolla individuales que luego son embalados en forma individual en un envase que también está etiquetado claramente en forma individual como ZOSTAVAX™ [vacuna con virus vivos atenuados (Oka/ Merck) del herpes zoster]. Cada envase contiene un prospecto que brinda información al profesional de la salud sobre el uso apropiado de la medicación.

Experiencia en estudios clínicos: No hubo notificaciones de errores en la medicación en ninguno de los estudios clínicos de ZOSTAVAX™.

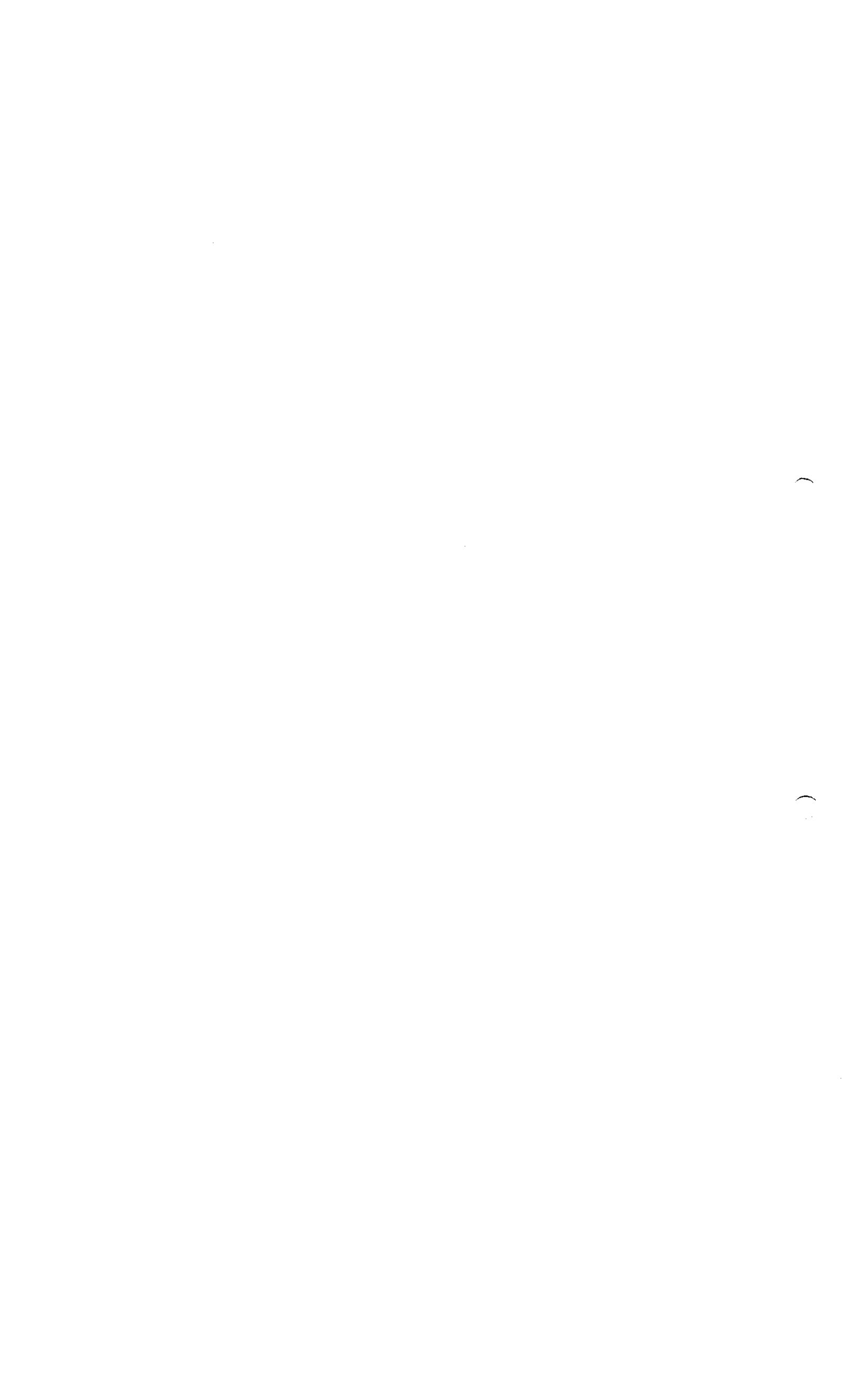
Experiencia de poscomercialización:

Esta sección resume los datos de seguridad acumulados recibidos de procedencias en todo el mundo desde el lanzamiento al mercado hasta 1º de febrero de 2011. Se incluyeron todos los eventos informados de exposición accidental, medicación administrada en un sitio no apropiado, error en el expendio de la medicación, programa inapropiado de administración de la medicación, dosis administrada incorrecta, vía incorrecta de administración de la medicación, administración de la medicación equivocada, y técnica equivocada en el proceso de uso de la medicación.

Los informes que incluyeron exposición durante el embarazo *no están* incluidos en esta revisión acumulada.

Sin embargo, hubo 7 notificaciones no serias que implicaron exposición accidental (es decir, lesión con aguja, o salpicadura con la vacuna) a ZOSTAVAX™ en una profesional de la salud embarazada que administró la vacuna, pero que no recibió realmente ZOSTAVAX™. De los 7 informes (0901USA00066, 0901USA00068, 0901USA00807, 0903USA02106, 1003USA03048, 1007USA04028, y 1009USA00660), ninguno contenía eventos adversos adicionales que no fueran exposición accidental mediante lesiones con aguja, salpicaduras, u otras exposiciones tópicas, y no se describen exhaustivamente, a pesar de que se las incluyó en las cifras de errores generales con la medicación que se presentan a continuación.

Al 1º de febrero de 2011, se recibió un total de 3.520 informes acumulados de errores posibles o probables con ZOSTAVAX™ provenientes de profesionales de la salud. La evaluación de la cantidad y el tipo de error con la medicación notificados, no reveló ninguna información nueva ni cambio significativo en la frecuencia o el tipo de las notificaciones respecto a lo informado en los Informes Periódicos de Actualización sobre Seguridad (PSUR, por sus siglas en inglés) previos para ZOSTAVAX™. No se observó ninguna inquietud de seguridad. De los 3.520 informes acumulados de errores posibles o probables con la medicación, diferentes al término “sin evento adverso” (n= 2.355), los 5 términos de eventos de error con la medicación informados con mayor frecuencia fueron los siguientes: vía de administración incorrecta (n= 1.072), error con la medicación (n= 734), administración de la medicación equivocada (n= 438), dosis incorrecta (n= 428), y programa de administración inapropiado (n= 326). Estos términos resultan congruentes con los términos de errores con la medicación informados más frecuentemente en los PSUR presentados previamente para ZOSTAVAX™. La vasta mayoría





de los informes que contenían 1 o más de estos 5 términos de error con la medicación informados con mayor frecuencia no contenía ningún evento adverso clínico adicional que no fuera el término de error con la medicación en sí.

Una revisión más exhaustiva de los 5 términos de error con la medicación acumulados informados con mayor frecuencia mostró que la mayoría de las notificaciones de "vía de administración incorrecta", incluyeron la vía intramuscular (IM) en vez de la administración subcutánea. La Página de Datos Centrales de la Compañía (CCDS, por sus siglas en inglés) señala claramente en letras mayúsculas en la Sección III POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, que ZOSTAVAX™ es "PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA". Respecto al término "dosis incorrecta", la Sección III de la CCDS también brinda una redacción clara respecto a la dosis adecuada de 0,65 ml, la cual también figura en los rótulos de los frascos ampolla de la vacuna. La mayoría de los informes de "programa de administración inapropiado" implicó la administración de ZOSTAVAX™ en EE.UU. a pacientes de menos de 60 años. La circular estadounidense señaló claramente en la Sección "INDICACIONES y USO" que ZOSTAVAX™ estaba indicada para ser utilizada en pacientes de "50 años y mayores". De los 2 términos restantes (administración de la medicación equivocada, y error en la medicación), la mayoría de los informes que se referían a administración de la medicación equivocada incluyó la administración de la vacuna de virus vivos (Oka/ Merck) de la varicela en vez de ZOSTAVAX™ o sumada a ésta. Sin embargo, la mayoría de estos informes se produjeron en los primeros años de uso posteriores a la comercialización. La cantidad de esas notificaciones se estabilizó y su tendencia es a la baja, a medida que se adquiere más experiencia de poscomercialización y que se amplía el uso de ZOSTAVAX™. En resumen, respecto al término general de error con la medicación, este término preferido es un término general que refleja cantidad de errores diferentes. En algunos informes, se codificó el término error con la medicación en vez de un término disponible más específico. Por ejemplo, un caso en el cual el notificador indicó un problema de conservación, en vez de seleccionar un término más específico como "conservación incorrecta", se codificó el informe como error con la medicación. La revisión de la cantidad y el tipo de informes de errores con la medicación no reveló ningún patrón significativo, ni ninguna información novedosa, en comparación con los PSURs previos, como así tampoco se observó ningún tema de seguridad.

De los 3.520 informes acumulados, 2.809 (82%) no contenían términos adicionales de eventos adversos que no fueran el error en la medicación en sí y/o el término "sin efecto adverso", o "sin efecto adverso de la medicación". De los 627 informes restantes de error con la medicación, 567 (90%) contenían un evento adverso adicional no serio únicamente. Los 60 (10%) informes restantes contenían un evento adverso serio adicional. Todos los informes de eventos serios se revisaron, y ninguno de los eventos adversos clínicos serios notificados pareció estar relacionado directamente con un error en la medicación, sino más bien eran serios por otros eventos adversos observados comúnmente en la población objetivo para ZOSTAVAX™ y/o en vacunados en general.

La revisión acumulada de términos de error con la medicación al 1º de febrero de 2011 reveló que si bien las notificaciones que implicaron errores en la medicación estaban temporalmente asociadas con la administración de ZOSTAVAX™, la gran mayoría no contaban con eventos adversos clínicos adicionales, y de las notificaciones que efectivamente contaban con ellos, los eventos adversos clínicos no parecían estar directamente relacionados con un error con la medicación o ser el resultado de ello. Además, en el Informe Periódico de Actualización sobre Seguridad 4, el titular de la autorización de comercialización proporcionó un resumen detallado de las medidas en curso que se encuentran en vigencia para corregir y prevenir los errores potenciales con la medicación. Tales esfuerzos continúan en vigor. La revisión de la cantidad y



Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster
 Plan de manejo de riesgos, ARG 1.0

6



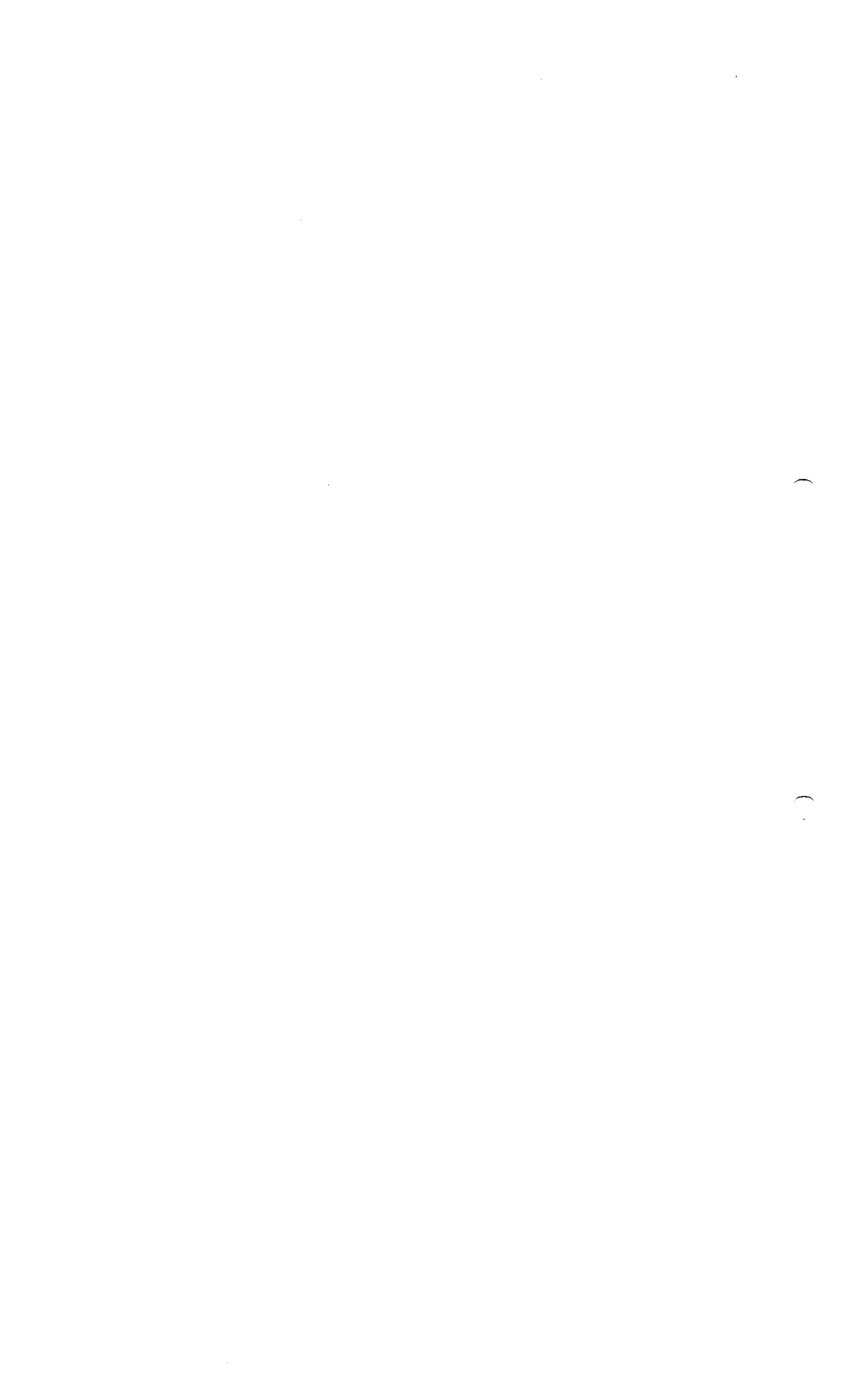
el tipo de informes de errores con la medicación no revela ningún patrón ni tendencia clínicamente significativa en los informes. No se observó ningún tema nuevo ni inquietud de seguridad. El titular de la autorización de comercialización continuará controlando los informes de errores con la medicación que impliquen a ZOSTAVAX™.

Plan de minimización de los riesgos
Resumen del Plan de Manejo de Riesgos

Inquietud de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas para minimizar el riesgo (de rutina y adicionales)
Riesgo(s) identificados		
Potencial de reacciones alérgicas	- Farmacovigilancia de rutina	Minimización del riesgo en forma rutinaria a través de la comunicación en el prospecto: Secciones Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones especiales de uso.
Riesgos potenciales		
Rush de herpes zoster/ similar a herpes zoster, y rush de varicela/ similar a la varicela	- Farmacovigilancia de rutina	Minimización del riesgo en forma rutinaria a través de la comunicación en el prospecto: Advertencias y Precauciones especiales de uso / Reacciones adversas, Experiencia post-comercialización
Transmisión potencial de la cepa del virus Oka/ Merck de la vacuna	- Farmacovigilancia de rutina	Minimización del riesgo en forma rutinaria a través de la comunicación en el prospecto:

MERCK SHARP & DOHME ARG IN
 Farm. Sebastián Darío Golda
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15

[Handwritten signature]
 19 de abril de 2012
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Juan Pablo Baltar
 Apoderado





Inquietud de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas para minimizar el riesgo (de rutina y adicionales)
		Advertencias y Precauciones especiales de uso, Párrafo sobre "Transmisión".
Exposición de individuos inmunocomprometidos	- Farmacovigilancia de rutina	Minimización del riesgo en forma rutinaria a través de la comunicación en el prospecto: Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones especiales de uso.
Eventos potenciales del sistema nervioso central	- Farmacovigilancia de rutina	Minimización del riesgo en forma rutinaria a través de la comunicación en el prospecto
Información faltante		
Duración de la protección y necesidad de una dosis de refuerzo	- Farmacovigilancia de rutina	Minimización del riesgo en forma rutinaria a través de la comunicación en el prospecto: Posología y forma de administración. Nota: En la propuesta de prospecto se informa que en el Estudio de Prevención del Herpes Zoster (SPS, según sus siglas en inglés), se demostró protección durante los 4 años del seguimiento.
Exposición a ZOSTAVAX™ durante el embarazo	-Farmacovigilancia de rutina	Minimización del riesgo en forma rutinaria a través de la comunicación en el prospecto:

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

19 de abril de 2012

merck sharp & dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Balfar
Apoderado



Vacuna con virus vivos (Oka/ Merck) del Herpes Zoster
Plan de manejo de riesgos, ARG 1.0

8



Inquietud de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas para minimizar el riesgo (de rutina y adicionales)
		Contraindicaciones y embarazo.
Detección de señales de seguridad no previstas	- Farmacovigilancia de rutina	Minimización del riesgo en forma rutinaria a través de la comunicación en el prospecto

Otras Actividades:

- En cumplimiento de la Circular 08-2009, como lo hace habitualmente con todos su productos, Merck Sharp and Dohme, se compromete a:
 - ✓ Presentar a partir de su comercialización el IPAS tan pronto se encuentre disponible a nivel internacional.
 - ✓ Realizar el reporte expedito de eventos según lo establece la norma vigente.
- Adicionalmente al reporte expedito, con una frecuencia semestral en el primer año de comercialización y anual en los dos siguientes, se presentará ante la ANMAT una actualización del plan de minimización de riesgos indicando si corresponden o no cambios. En este informe se incluirá un listado de eventos adversos espontáneos Serios y No Serios observados en este período en Argentina junto con la cantidad de dosis distribuidas también en Argentina.
- No se prevé la realización de estudios clínicos de pos comercialización (Fase IV) en Argentina.

Persona de contacto para este Plan de Minimización de Riesgos.

Dr Héctor Casado, Médico Especialista en Farmacología
Pharmacovigilance.Argentina@merck.com
MSD Argentina

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

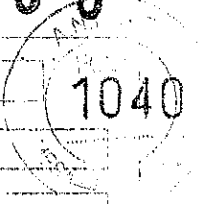
19 de abril de 2012
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

1850

EXPEDIENTE :	1-0047-0000-001896-07-5	ENCUADRE	1.2.5.
LABORATORIO:	MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.		
PRODUCTO:	ZOSTAVAX		



Acreditación de la Representación Legal
No corresponde evaluar dicho ítem

Acreditación de Personería
La personería invocada por el firmante de fs.1 y siguientes se acredita con la consulta a la base de datos de esta Administración Nacional.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).
No corresponde evaluar dicho ítem

Encuadre del trámite
Disposicion N° 705/05

Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.
La Dirección de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del I.N.A.M.E.
El INAME ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del Departamento de Registro:
No corresponde evaluar dicho ítem

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.
No corresponde evaluar dicho ítem

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por los Artículos 5to. inc b) y d) del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.

Firma y Sello
Dra. NORA ADELA DONATO
DIRECTORA
Dirección de Asuntos Jurídicos
Buenos Aires

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS
Buenos Aires, 15 de marzo de 2013

Dictamen 000565/13

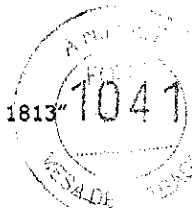
"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1850



BUENOS AIRES, 27 MAR 2013

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-001896-07-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

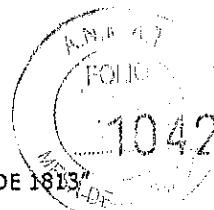
CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de la vacuna ZOSTAVAX VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS DEL HERPES ZOSTER.

Que lo solicitado encuadra en la Disposición N° 705/05 la cual se aplicara a las tramitaciones de solicitudes de inscripción de vacunas.

Que dicha norma fija los requisitos científicos y técnicos requeridos para acreditar en forma fehaciente la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas sometidas al tramite de autorización de comercialización a través de su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.

ANALIA MAZAN
DESALHO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.



2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1850**

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que: a) El producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, b) La información preclínica aportada se considera aceptable para los fines terapéuticos propuestos, c) El producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente y d) El establecimiento declarado demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que dicha vacuna es una preparación liofilizada estéril de vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster (VZV) cepa Oka/ Merck propagada en cultivo celular MRC-5.

Que la citada Dirección, agrega que en los estudios Preclínicos y clínicos agregados a fojas 447/448 y 450/510 consta la información que avala la indicación de la vacuna para la prevención del herpes zoster (HZ), para la prevención de la neuralgia postherpética y la reducción del dolor agudo y crónico asociado con herpes zoster.

ANALIA MAZAN
DESPACHO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T.
FOLIO
1043

"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1.850

Que según informa de DEM el riesgo de desarrollar herpes zoster parece estar relacionado en cuanto a su causa con una disminución de la Inmunidad específica para el VZV.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos informa que 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.

Que finalmente la Dirección de Evaluación de Medicamentos considera los datos presentados con relación a los beneficios y riesgos confirman que la vacuna es Inmunogénica y posee un perfil de seguridad favorable.

Que los datos Identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que el producto cumple con los criterios de seguridad y eficacia aprobándose los textos de rótulos de fs. 975/977 y prospectos de fs. 937/973.

Que a fs 1032/1039 la recurrente acompaña el Plan de Gestión de Riesgos.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la Inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

[Handwritten signature]

ANALLA MAZAN
DESPACHO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1850

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la Inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ZOSTAVAX y nombre/s genérico/s VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS DEL HERPES ZOSTER, la que será Importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.5., por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

Handwritten signature

ANALIA MAZAN
DESDE NO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.

1045

"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1850

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica del cumplimiento de las Buenas Practicas de Fabricación, consistentes en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente según Disposición ANMAT N° 2819/04, de las plantas en la que se realicen, a criterio de esta Administración, los procesos de elaboración críticos.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., con carácter previo a la comercialización del producto indicado en el Artículo 1º, deberá presentar el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando

[Handwritten signature]

ANALLA MAZAN
DESPALHO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.

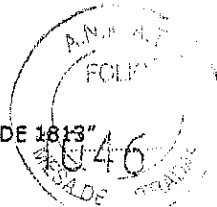
"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1850



consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-001896-07-5

DISPOSICIÓN N°:

1850


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Jun

ANALIA MAZAN
DESPU. HO
ES COPIA DEL ORIGINAL
AN.M.A.T.



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

1850

Nombre comercial: ZOSTAVAX.

Nombre/s genérico/s: VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS DEL HERPES ZOSTER.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MERK & CO. Inc.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SUMNEYTOWN PIKE - WEST POINT, ESTADOS UNIDOS, 19486.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 Nº 2490, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: ZOSTAVAX.

Clasificación ATC: J07BK02.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para: La prevención del herpes zoster, la prevención de la neuralgia postherpética (PHN), la reducción del dolor agudo y crónico asociado con el herpes Zoster. Está indicada para la inmunización de personas de 50 años de edad o mayores.

ANALIA MAZAN
DESPACHO
ES COPIA DEL ORIGINAL
ANALIA



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

1850

Concentración/es: 19400 UFP de CEPA OKA/MERK DE VIRUS VIVO ATENUADO DE VARICELA-ZOSTER.

CADA FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO CONTIENE:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CEPA OKA/MERK DE VIRUS VIVO ATENUADO DE VARICELA-ZOSTER 19400 UFP.

Exclplentes: FOSFATO DIBASICO DE SODIO (ANHIDRO) 0.75 mg / DOSIS, CLORURO DE SODIO 5.25 mg / DOSIS, SACAROSA 41.05 mg / DOSIS, CLORURO DE POTASIO 0.13 mg / DOSIS, UREA 8.55 mg / DOSIS, GLUTAMATO DE SODIO MONOHIDRATO 0.82 mg / DOSIS, FOSFATO MONOBASICO DE POTASIO 0.13 mg / DOSIS, GELATINA DE CERDO 20.53 mg / DOSIS.

CADA FRASCO AMPOLLA CON SOLVENTE CONTIENE:

Genérico/s: -----.

Exclplentes: AGUA PARA INYECCION 0.85 ml.

Origen del producto: Biológico.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CEPA DE VVZ OKA/MERK ATENUADA.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON DE GOMA.

Presentación: ESTUCHE CONTENIENDO 1 VIAL DE VACUNA LIOFILIZADA MONODOSIS ACOMPAÑADO DE DILUYENTE ESTERIL.

[Handwritten signature]

~~ANALIA MAZAN
DEBACHT
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.M.M.A.T.~~

FOLIO
1049
AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813

"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ESTUCHE CONTENIENDO 1 VIAL DE VACUNA LIOFILIZADA MONODOSIS ACOMPAÑADO DE DILUYENTE ESTERIL.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MERK & CO. Inc.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SUMNEYTOWN PIKE - WEST POINT, ESTADOS UNIDOS, 19486.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 N° 2490, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

185.0

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ANALIA MAZAN
DE SPA HO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.

FOLIO
1050

2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

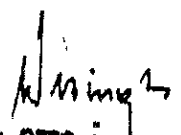
SECRETARÍA DE POLÍTICAS,
REGULACIÓN E INSTITUTOS
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1850


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ANALIA MAZAN
DESDE
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

185



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
Sociedad

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

ANALIA MAZAN
DESPA HO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.W.A.T.

1850

Registral
Qualificación
Health services



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.
Carm. de LUANET RIVAS
Secretaría

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

ANALIA MAZAN
RESERVA HU
ES COPIA DEL ORIGINAL
A. L. M. T.

ANALYA MAZAN
DESPA HO
ES COPIA DEL ORIGINAL

185-0



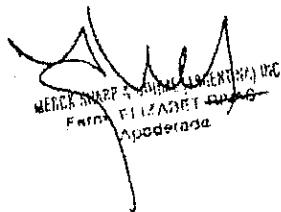
de ya sea ZOSTAVAX (n=11.211) o placebo (n=11.228) y fueron monitoreados para detectar el desarrollo de zoster por una mediana de 1.3 años (rango de 0 a 2 años). Todos los casos sospechosos de zoster fueron adjudicados por un comité de evaluación clínica. La determinación final de los casos de zoster 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%].

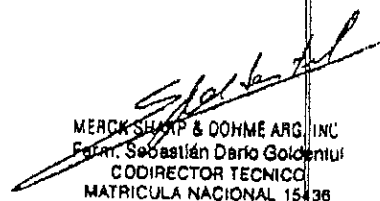
ZOSTAVAX redujo significativamente la incidencia de zoster comparado a placebo (30 casos [2.0/1000 años-persona] vs. 99 casos [8.6/1000 años-persona], respectivamente; $p < 0.001$). La eficacia protectora de ZOSTAVAX en contra de zoster fue del 69.8% (p5% IC: [54.1 a 80.6%]).

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 ≥ 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).


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
Firma: Elizabeth...


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Firma: Sebastián Darío Goldenfui
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

ANALTA MAZAN
DESPA H
ES COPIA ORIGINAL
A.N.M.A.T.

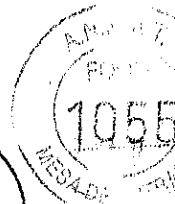


Tabla 1: Eficacia de ZOSTAVAX respecto a placebo en el Estudio de Prevención del Herpes Zoster

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 70 años). La puntuación de la BOI del dolor por herpes zoster es una puntuación compuesta

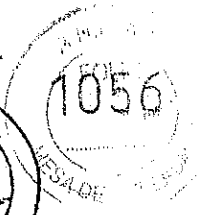
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
SARRE, ELIA, DEPT. IVAS
AV. BELLA VISTA 1000

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FIRM. Sebastián Darío Goldentú
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

ANALIA MAZAN
DESPA:HO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.M.M.A.T.

11850

Resolución
N.º
Certificación
Medicina



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% [48 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 ≥ 2 durante ≥ 7 días) además de la eficacia de la vacuna para el zoster.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Pagn. Sebastián Darío Gordanini
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 18438

ANALIA MAZAN
DESPA HC
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.M.A.T.

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Resolución
R 8
Secretaría de
Salud Pública

ANEXO
FOLIO
1057
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
REPUBLICA ARGENTINA

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)
Alodinia	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
Clatrices	24	57
Pérdida de la sensibilidad	7	12

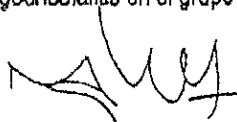
N = Número de sujetos randomizados

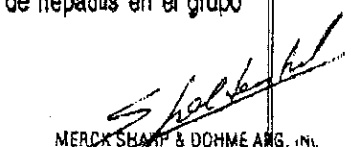
n = número de casos de zoster, incluyendo aquellos casos que ocurrieron en el transcurso de los 30 días postvacunación, con esos datos disponibles.

* 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 S.R.L.
 Enrique ELIZALDE ELIZAS
 Presidente


MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL.
 Pablo Sebastián Darío Galdenzi
 CODIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 5438

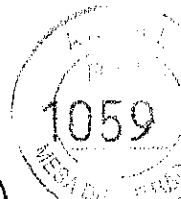
ANALIA MAZAN
DESPALHO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.H. S.A.T.

ANALIA MAZAN
DESPA HO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

1850

Resolución
R 1059



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.

Immunogenicidad 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 postvacunación, 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 ≥ 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. BUENOS AIRES
Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Dra. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 18436

ANALLA MAZAN
DES...
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.

1185

Instituto
R Nacional
de Salud



POSOLÓGIA 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.

[Handwritten signature]
HERPESVIRUS VACCINO CENTRUM INC.
S.A. - BUENOS AIRES

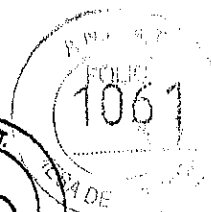
[Handwritten signature]
ARIZONA SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

ANALTA MAZAN
DESPA RI
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.N.A.T.

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

11850

Reservados
R Confidencial
Todos los derechos



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.

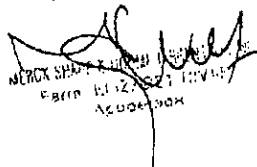
Terapia inmunosupresora (inclusive los corticosteroides a dosis altas). Sin embargo, **ZOSTAVAX** no está contraindicada para su utilización en personas que reciben corticosteroides tópicos/ Inhalados o corticosteroides sistémicos a dosis bajas, como así tampoco en pacientes que reciben corticosteroides 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**).


MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
FARM. GUSTAVO DARIO GOLDENTUR
AGUADAYAN


MERC SHARP & DOHME ARG. INC
FARM. Sebastián Darío Goldentur
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15496

ANALIA MAZAN
DESPA H
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.P.T.

1850

Resolución
Confidencial
Borrador



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 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.

SEBASTIÁN DARÍO GOLDENTUL
CODIRECTOR TÉCNICO
MAYO 1974

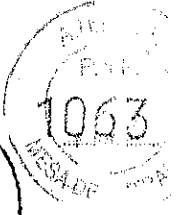
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Emit. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15435

WALAYA MAMZANI
DEPTA H
ES COPIA E
A.N.M. 1

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

1185

República
Argentina
Ministerio de Salud



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.
Pablo Andrés Juvás
Codiector Técnico
Matrícula Nacional 15436

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Pablo Sebastián Darío Goldeniul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

ANALLA MAZAN
DESA H
ES BOPIA DEL ORIGINAL
A.M.A.T.

1850

Regulado
R Confidencial
Medicamento



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

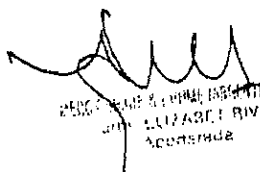
Común: dolor en las extremidades

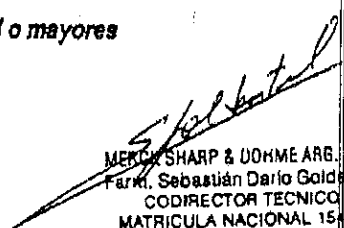
La incidencia general de las experiencias adversas en el sitio de inyección relacionadas con la vacuna fue significativamente mayor para sujetos vacunados con ZOSTAVAX versus sujetos que recibieron placebo (63.9% para ZOSTAVAX y 14.4% para placebo).

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.

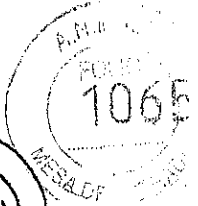
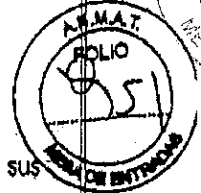
En el mismo período de reporte postvacunación de 42 días en el ZEST, erupciones parecidas a varicela fueron reportadas por 115 sujetos (64 para ZOSTAVAX y 51 para placebo). De las 21 muestras que se estaban disponibles y eran adecuadas para la prueba de PCR, se detectó VZV en una de las muestras del 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


MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC
ELIZABETH RIVAS
Acreditada


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Fam. Sebastián Darío Goldsmut
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

ANALIA MAZAN
DESPACHO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.H.M.A.C.



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).

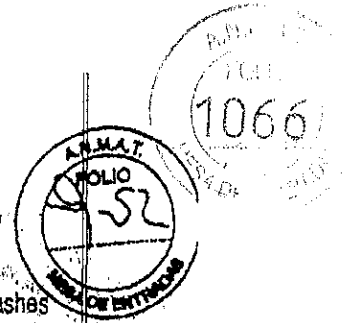
Al resto de los sujetos en el estudio SPS se les realizó un monitoreo de seguridad de rutina, pero no se les proporcionaron tarjetas de informe. Los tipos de eventos informados en dichos pacientes resultaron generalmente similares a los del subgrupo de pacientes en el Subestudio de Monitoreo de Eventos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

MERCK SHARP & DOHME ARG. S.A.
Firma: Sebastián Darío Goldenwul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

ANALIA MAZAN
DESPA H.
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.

1850

Resolución
R 0
Decreto
Nº 1066



Dentro del período de información de posvacunación de 42 días en el estudio SPS, la cantidad de rashés con forma de zoster informados entre todos los sujetos fue pequeña (17 para ZOSTAVAX, 36 para placebo; $p= 0,009$). De dichos 53 rashés 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 rashés tipo varicela informados ($n= 59$) también resultó pequeña. De dichos rashés 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 rashés 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 rashés 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 rashés tipo varicela (con inicio los Días 8 y 17).

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

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
Farm. Sebastián Darío Goldeniul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

ANALIA MAZAN
DESDE EL ORIGINAL
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

185

ANMAT
FOLIO
1067
MESADA



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, piroxia, 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) 4962-6866/2247

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

PRESENTACIONES:

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

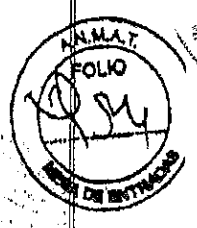
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

ANALIA MAZAN
DESPN HO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.M.M.

1068

1850



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 MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Miguel Ángel Florito - 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-1-082010

Última Revisión ANMAT:

[Handwritten signature]
MIGUEL ÁNGEL FLORITO
DIRECTOR TÉCNICO

[Handwritten signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Pablo Sebastián Darío Goldenul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 18436

ANALIA MAZAN
DEPT. HC
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

PROYECTO DE RÓTULO

ZOSTAVAX®

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

Inyectable para administración subcutánea

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

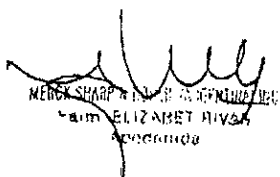
ZOSTAVAX® es una preparación liofilizada estéril de vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck. El virus fue inicialmente obtenido de un niño infectado con varicela naturalmente, luego fue introducido dentro de cultivos de células de pulmón de embrión humano, adaptado y propagado a cultivos de células de embrión de cerdo guinea, y finalmente propagado en cultivo de células diploides humanos (WI-38).

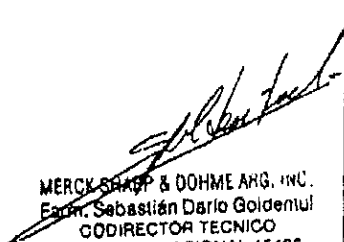
Una vez reconstituida en la forma que se indica, cada dosis inyectable es de 0,65 ml y contiene no menos de 19.400 UFP (Unidades Formadoras de Placas) de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck.

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.

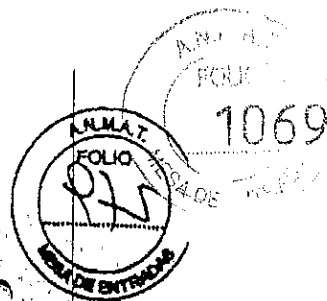
La vacuna reconstituida se debe aplicar por vía subcutánea.


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Lic. ELIZABETH RIVAS
Argentina



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


Reservados
R Confidencial
Todos los derechos

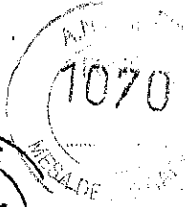
1850



~~ANALIA MAZAN
DESPACHO
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.N.M.A.T.~~

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Registado
R  Confidencial
Brevetado



1850

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto Interno.

PRESENTACIONES:

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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 el 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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

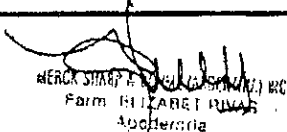
Certificado N°

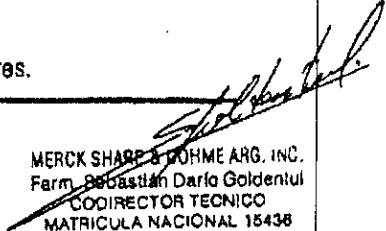
Director Técnico: Miguel Ángel Florito - Farmacéutico

Importado y comercializado por:


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. BIZARRI RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

ANALIA MAZAN
DESDE
ES COPIA DEL ORIGINAL
A.M.A.T.

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

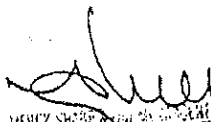
Reservados
Confidencial
Todos los derechos

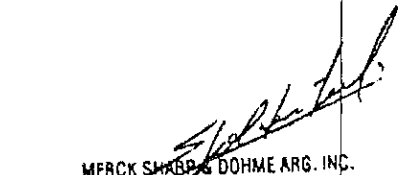


Fabricado en E.E.U.U. por:
Merck sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486

1850

Lote N°:
Vencimiento:


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Carm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada


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

ANALLA MAZAN
DESDE EL ORIGINAL
ES COPIA DE
A.N.M.T.

ANMAT
1072
SECRETARÍA DE POLÍTICAS,
REGULACIÓN E INSTITUTOS
A.N.M.A.T.

"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-001896-07-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1850, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., se autorizó la Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto Importado con los siguientes datos Identificatorios característicos:

Nombre comercial: ZOSTAVAX.

Nombre/s genérico/s: VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS DEL HERPES ZOSTER.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MERK & CO. Inc.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SUMNEYTOWN PIKE - WEST POINT, ESTADOS UNIDOS, 19486.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 Nº 2490, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

ANALISA MAZAN
DOKUMEN & RI
DOKUMEN ORIGINAL
KORPORASI
AS CORP. 1000 SA

1073



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: ZOSTAVAX.

Clasificación ATC: JO7BK02.

Indicación/es autorizada/s: está indicada para: La prevención del herpes Zoster, la prevención de la neuralgia postherpética (PHN), la reducción del dolor agudo y crónico asociado con el herpes Zoster. Está indicada para la inmunización de personas de 50 años de edad o mayores.

Concentración/es: 19400 UFP de CEPA OKA/MERK DE VIRUS VIVO ATENUADO DE VARICELA-ZOSTER.

CADA FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO CONTIENE:

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CEPA OKA/MERK DE VIRUS VIVO ATENUADO DE VARICELA-ZOSTER 19400 UFP.

Excipientes: FOSFATO DIBASICO DE SODIO (ANHIDRO) 0.75 mg / DOSIS, CLORURO DE SODIO 5.25 mg / DOSIS, SACAROSA 41.05 mg / DOSIS, CLORURO DE POTASIO 0.13 mg / DOSIS, UREA 8.55 mg / DOSIS, GLUTAMATO DE SODIO MONOHIDRATO 0.82 mg / DOSIS, FOSFATO MONOBASICO DE POTASIO 0.13 mg / DOSIS, GELATINA DE CERDO 20.53 mg / DOSIS.

CADA FRASCO AMPOLLA CON SOLVENTE CONTIENE:

Genérico/s: -----.

Excipientes: AGUA PARA INYECCION 0.85 ml.

Origen del producto: Biológico.

ANALI... MAZZINI
DE... ORIGINAL
ES COPIA...
...
...

ANMAT
FOLIO
1074
MINISTERIO DE SALUD



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CEPA DE VVZ OKA/MERK ATENUADA.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON DE GOMA.

Presentación: ESTUCHE CONTENIENDO 1 VIAL DE VACUNA LIOFILIZADA MONODOSIS ACOMPAÑADO DE DILUYENTE ESTERIL.

Contenido por unidad de venta: ESTUCHE CONTENIENDO 1 VIAL DE VACUNA LIOFILIZADA MONODOSIS ACOMPAÑADO DE DILUYENTE ESTERIL.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MERK & CO. Inc.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SUMNEYTOWN PIKE - WEST POINT, ESTADOS UNIDOS, 19486.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 N° 2490, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. el Certificado N° **57080**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **27 MAR 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1850


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

