



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

DISPOSICIÓN N° 7716

BUENOS AIRES, 18 JUL. 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-10228-15-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal de nombre comercial ZOSTAVAX y nombre genérico VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS (OKA / MERCK) DEL HERPES ZOSTER, autorizada por el Certificado N° 57.080.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 293 y 294 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

91



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

DISPOSICIÓN N°

7716

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nro. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L. los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal de nombre comercial ZOSTAVAX y nombre genérico VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS (OKA / MERCK) DEL HERPES ZOSTER, autorizada por el Certificado N° 57.080, cuyos textos constan a fojas 226 a 276 y 277 a 291 respectivamente, desglosándose a fojas 226 a 242 para los prospectos y 277 a 281 para la información para el paciente.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1850/13 los prospectos e información para el paciente autorizados por las fojas 226 a 242 y 277 a 281 aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.080 en los términos de la Disposición 6077/97.

9
1



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


DISPOSICIÓN N° 7716

ARTICULO 4°.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-10228-15-2

DISPOSICIÓN N° 7716

mjrl


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **7716** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.080 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales, (REM) bajo:

Nombre Comercial: ZOSTAVAX

Nombre Genérico: VACUNA CON VIRUS VIVOS ATENUADOS (OKA / MERCK)
DEL HERPES ZOSTER.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1850/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-1896-07-5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 1850/13	Prospectos e Información para el paciente a fojas 226 a 291, desglosándose las fojas 226 a 242 (prospectos) y fojas 277 a 281 (información para el paciente).

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.



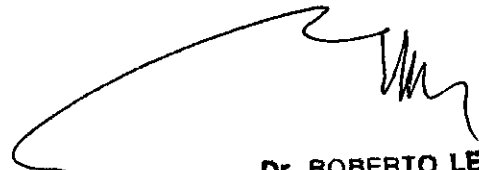
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma MSD ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 57.080
en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de..... **18 JUL. 2016**.....

Expediente N° 1-47-10228-15-2

DISPOSICION N° **7716**

9



Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

ZOSTAVAX®

7716

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

18 JUL 2016

Inyectable para administración subcutánea

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 monosódico 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.

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

6

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Confidencial

PROYECTO DE PROSPECTO



7716



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 sintoma 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.

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 Neuralgia 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 de la NPH aumenta con la edad, y podría complicar del 25 al 50% de los casos de zoster entre los pacientes por

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



PROYECTO DE PROSPECTO



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 alodinia (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 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 ≥ 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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

PROYECTO DE PROSPECTO



7716



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).

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 ($p > 0,001$).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

PROYECTO DE PROSPECTO



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 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 periodo 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; $p= 0,002$).

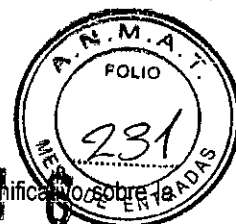
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidential**

PROYECTO DE PROSPECTO



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

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
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 neumonitis, hepatitis y meningoencefalitis fueron reportadas por menos de 1% de los sujetos con zoster (3 casos de neumonitis y 1 caso de hepatitis en el grupo placebo; 1 caso de meningoencefalitis en el grupo de vacuna).

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, $p < 0.001$).

Jose Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico

MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

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 al 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 interferón gamma del VZV (IFN- γ ELISPOT) (diferencia de 2,2 veces, recuento promedio geométrico [GMC] de 70 vs. 32 de células formadoras de manchas por millón de células mononucleares de sangre periférica [SFC/ 10^6 PBMCs], $p < 0,001$).

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

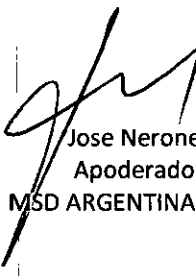
Subestudio de persistencia a corto plazo (Subestudio –STPS – Short-term Persistence Substudy)

El subestudio STPS se inició para obtener información adicional sobre la persistencia de la eficacia de la vacuna y para preservar un subgrupo de sujetos del estudio SPS para el subestudio de Persistencia a Largo Plazo (LTPS). El STPS incluyó 7.320 sujetos que habían sido previamente vacunados con **ZOSTAVAX** y 6.950 sujetos que previamente habían recibido placebo en el SPS. La edad media en el momento del reclutamiento en el STPS fue de 73,3 años. Durante el desarrollo del STPS se ofreció **ZOSTAVAX** a los sujetos que habían recibido placebo, momento en el que se consideró que habían completado el STPS.

Los análisis de eficacia de la vacuna en el STPS se basan fundamentalmente en los datos recogidos 4 a 7 años después de la vacunación en el SPS. El seguimiento medio en el STPS fue de aproximadamente 1,2 años (rango de 1 día a 2,2 años). En el STPS hubo 84 casos de HZ evaluables [8,4/1.000 persona-año] en el grupo de **ZOSTAVAX** y 95 casos evaluables [14,0/1.000 persona-año] en el grupo placebo. La eficacia estimada de la vacuna durante el periodo de seguimiento del STPS fue del 40% (IC 95%: [18 a 56%]) para la incidencia de HZ, del 60% (IC 95%: [-10 a 87%]) para la incidencia de NPH y del 50% (IC 95%: [14 a 71%]) en BOI de dolor asociado a HZ.

Subestudio de Persistencia a Largo Plazo (Subestudio LTPS - Long-term Persistence Substudy):

Después de finalizar el STPS, el LTPS evaluó la duración de la protección frente a HZ, NPH y BOI de dolor asociado a HZ en un total de 6.867 sujetos que habían sido vacunados previamente con **ZOSTAVAX** en el SPS. La edad media en el momento del reclutamiento para el LTPS fue de 74,5 años. En el LTPS no estuvo disponible un control con placebo simultáneo; se utilizaron datos de anteriores receptores de placebo para estimar la eficacia de la vacuna.

6

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balcanas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Los análisis de eficacia de la vacuna en el LTPS se basan fundamentalmente en los datos recogidos desde el año 7 al año 10 después de la vacunación en el SPS. El seguimiento medio durante el LTPS fue de aproximadamente 3,9 años (rango de 1 semana a 4,75 años). Durante el LTPS se notificaron 263 casos de HZ evaluables en 261 pacientes [10,3/1.000 persona-año]. La eficacia estimada de la vacuna durante el periodo de seguimiento del LTPS fue del 21% (IC 95%: [11 a 30%]) para la incidencia de HZ, del 35% (IC 95%: 9 a 56%) para la incidencia de NPH y del 37% (IC 95%: [27 a 46%]) en BOI de dolor asociado a HZ.

7 7 1 6

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.

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

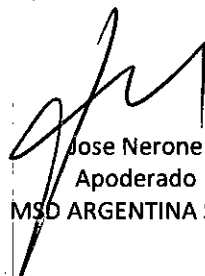
En un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, placebo controlado, **ZOSTAVAX** fue administrado a 100 sujetos de 50 años de edad o mayores, con antecedentes de herpes zoster antes de la vacunación, para ensayar la inmunogenicidad de **ZOSTAVAX**. **ZOSTAVAX** indujo una respuesta inmune VZV-específica 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 ≥ 60.

INDICACIONES

ZOSTAVAX está indicada para:

- la prevención del herpes zoster

6



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

PROYECTO DE PROSPECTO



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

7716

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**).

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).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

NO CONGELAR LA VACUNA RECONSTITUIDA.

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

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

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.

ZOSTAVAX es una vacuna de virus vivo atenuado de varicela-zoster, y su administración puede resultar en enfermedad diseminada en pacientes inmunodeficientes y en pacientes recibiendo una terapia inmunosupresora.

Tuberculosis activa sin tratar.

Embarazo (ver **Embarazo**).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

PROYECTO DE PROSPECTO



7716



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

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

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

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

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

Transmisión

En los ensayos clínicos con **ZOSTAVAX**, no se informó la transmisión del virus de la vacuna. Sin embargo, la experiencia de poscomercialización con vacunas contra la varicela sugiere que en raras oportunidades se puede producir transmisión del virus de la vacuna entre vacunados que desarrollen rash tipo varicela y contactos susceptibles. La transmisión del virus de la vacuna proveniente de los receptores de la vacuna contra la varicela sin rash tipo VZV se 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 periodo de lactancia.

Uso Pediátrico

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

Ⓞ


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

PROYECTO DE PROSPECTO



7716

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). Considere administrar ambas vacunas separadas por al menos 4 semanas.

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.

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

PROYECTO DE PROSPECTO



7716

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 los 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

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.

G


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidential**

PROYECTO DE PROSPECTO



MSD

771



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

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: cefalea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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

Comunes: hematoma, prurito, calor

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

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

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

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).




Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



MSD

771



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.

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 gastrointestinales: náusea

Infecciones e infestaciones: herpes zoster

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

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: artralgia, mialgia.

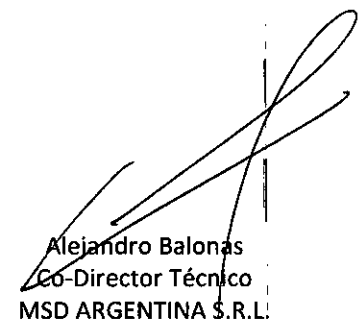
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: rash en el sitio de inyección, urticaria en el sitio de inyección, pirexia, linfadenopatía transitoria en el sitio de inyección.

6


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

PROYECTO DE PROSPECTO



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

Trastornos visuales: Retinitis necrotizante (pacientes con terapia inmunosupresora)

7716

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

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.

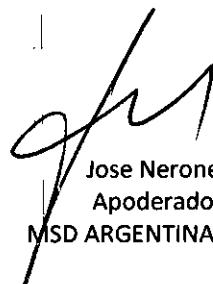
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

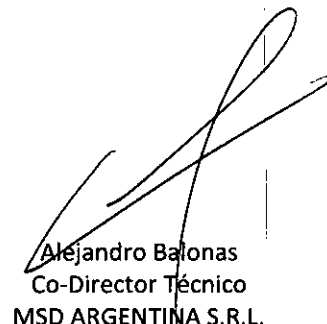
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.080

G


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

PROYECTO DE PROSPECTO



Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, Sumneytown Pike, West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486
INDUSTRIA NORTEAMERICANA

7716

Importado y comercializado en Argentina por: **Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Director Técnico: Sebastián D. Goldentul, Farmacéutico.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cia. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N°.....

Venta bajo receta profesional.

Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Méd. autorizada por el MSPyBS. Reg. San. N°.....

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

Última revisión ANMAT: ...

S-WPC-V211-R-I-072015

G

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Confidencial

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACION PARA EL PACIENTE

ZOSTAVAX®

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

7716

Injectable para administración subcutánea

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de ser vacunado, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Esta vacuna se le ha recetado solamente a usted, y no debe dársela a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ZOSTAVAX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir ZOSTAVAX
3. Cómo usar ZOSTAVAX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZOSTAVAX
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZOSTAVAX y para qué se utiliza

ZOSTAVAX es una vacuna indicada para prevenir la culebrilla (zóster) y la neuralgia post-herpética (NPH) relacionada con zóster, dolor del nervio de larga duración que sigue al herpes zóster.

ZOSTAVAX está indicada para la vacunación de individuos de 50 años de edad o mayores.

ZOSTAVAX no puede utilizarse para tratar zóster ya existente o el dolor asociado a zóster existente.

Información sobre la enfermedad de herpes zóster:

¿Qué es el herpes zóster?

El herpes zóster es una erupción dolorosa y con sensación de quemazón. Normalmente aparece en una parte del cuerpo y puede durar varias semanas. Puede ocasionar dolor intenso de larga duración y cicatrices. Con menor frecuencia pueden aparecer infecciones bacterianas de la piel, debilidad, parálisis muscular, pérdida de audición o de visión. El herpes zóster es causado por el mismo virus que causa la varicela.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



PROYECTO DE PROSPECTO



Después de haber pasado la varicela, el virus que la causó permanece en el cuerpo en las células nerviosas. Algunas veces, después de muchos años, el virus se activa de nuevo y causa el herpes zóster.

¿Qué es NPH?

Después de la cicatrización de las ampollas de herpes zóster, el dolor puede durar meses o años y puede ser intenso. Este dolor del nervio de larga duración se llama neuralgia post-herpética o NPH.

7716

2. Qué necesita saber antes de recibir ZOSTAVAX

No debe recibir ZOSTAVAX

- si es alérgico (hipersensible) a alguno de los componentes de esta vacuna (incluyendo neomicina o cualquiera de los demás componentes de la vacuna)
- si tiene trastornos sanguíneos o cualquier tipo de cáncer que debilite su sistema inmune
- si su médico le ha informado de que tiene debilitado el sistema inmune como resultado de una enfermedad, medicamentos, u otro tratamiento
- si tiene una tuberculosis activa no tratada
- si está embarazada (además, se debe evitar un embarazo durante 3 meses después de la vacunación ver **Embarazo y lactancia**).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir ZOSTAVAX si ha experimentado alguna de las siguientes situaciones:

- si tiene o ha tenido cualquier problema médico o cualquier alergia
- si tiene fiebre
- si tiene infección por VIH

Como sucede con muchas vacunas, ZOSTAVAX puede no proteger completamente a todas las personas vacunadas.

Uso de ZOSTAVAX con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento o vacuna.

ZOSTAVAX puede ser administrado al mismo tiempo que la vacuna antigripal inactivada. Las dos vacunas deberán administrarse como inyecciones separadas en diferentes sitios del cuerpo.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

PROYECTO DE PROSPECTO



ZOSTAVAX no debe administrarse al mismo tiempo que la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. Para más información acerca de estas vacunas, consulte con su médico o profesional sanitario, ya que puede ser mejor recibir estas vacunas con al menos 4 semanas de diferencia.

7716

Embarazo y lactancia

ZOSTAVAX no debe administrarse a mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben tomar las precauciones necesarias para evitar un embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o va a estarlo. Su médico decidirá si debe recibir ZOSTAVAX.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Conducción y uso de máquinas

No existe información que sugiera que ZOSTAVAX afecte a la capacidad de conducir o manejar máquinas.

Informe a su médico si usted ha tenido alguna vez una reacción alérgica a alguno de los componentes (incluyendo neomicina o cualquiera de los componentes incluidos en "los demás componentes son". Contenido del envase e información adicional - que contiene ZOSTAVAX) antes de recibir esta vacuna.

ZOSTAVAX contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está básicamente libre de sodio.

3. Cómo usar ZOSTAVAX

ZOSTAVAX debe ser inyectado bajo la piel (vía subcutánea), preferentemente en la parte superior del brazo.

ZOSTAVAX se administra en dosis única.

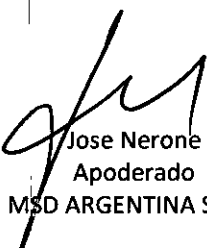
Las instrucciones para la reconstitución destinadas a profesionales sanitarios están incluidas al final del prospecto.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas y medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En los ensayos clínicos, los efectos adversos más frecuentes (ocurren en al menos 1 de cada 10 individuos) se produjeron en el lugar de inyección. Estos efectos adversos incluyeron enrojecimiento, dolor, hinchazón y picor en el lugar de inyección. También se comunicaron con frecuencia dolor de cabeza, dolor en el brazo o pierna, calor, moretones y bulto duro en el lugar de inyección (ocurren en al menos 1 de cada 100 y en menos de 1 de cada 10 individuos). Se comunicó varicela en muy raras ocasiones (ocurre en menos de 1 de cada 10.000 individuos).

Los siguientes efectos adversos adicionales se han observado con el uso general de ZOSTAVAX: náuseas; dolor articular; dolor muscular; fiebre; inflamación de ganglios (cuello, axila); herpes zóster o culebrilla; erupción; erupción en el lugar de inyección; urticaria en el lugar de


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

PROYECTO DE PROSPECTO



inyección; reacciones alérgicas, que pueden ser graves y pueden incluir dificultad para respirar o tragar. Si experimenta una reacción alérgica, llame a su médico inmediatamente.

7716

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de ZOSTAVAX

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice esta vacuna después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZOSTAVAX

Después de la reconstitución, 1 dosis (0,65 ml) contiene:

El principio activo es:

Virus vivos atenuados de varicela-zoster (cepa Oka/Merck) no menos de 19.400 UFP (unidades formadoras de placa).

Los demás componentes son:

Polvo

Sacarosa, gelatina hidrolizada, cloruro sódico, fosfato monobásico de potásico, cloruro potásico, L-glutamato monosódico, fosfato dibásico de sodio, hidróxido sódico (para ajustar el pH) y urea.

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

La vacuna es un polvo para suspensión inyectable contenido en un vial de dosis única, el cual debe ser reconstituido con el disolvente suministrado con el vial de polvo.

El disolvente es un líquido transparente e incoloro. Antes de ser mezclado con el disolvente, el polvo de la vacuna es una masa cristalina compacta de color blanco a casi blanco.

6

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Confidencial

PROYECTO DE PROSPECTO



ZOSTAVAX está disponible en envases de 1 unidad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.080.

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, Sumneytown Pike, West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N°.....

Venta bajo receta profesional.

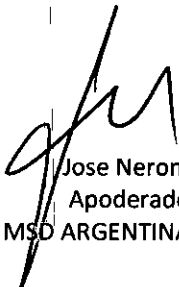
Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. San. N°.....

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:...

WPPI-V211-R-I-072015


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**