



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:

5. 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.



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.

5. 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.



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.

5.
[Firma manuscrita]



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

DISPOSICIÓN Nº **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 Nº 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 - Autorízase 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.

J. J. J.



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 se 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 articulo precedente, esta aDministración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando

[Handwritten signature]



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.



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 N° 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: 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.



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.

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.

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 and mark]



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°:

1850

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



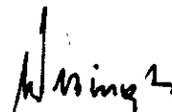
Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1850


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



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
S. de Representación

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



ACCION TERAPEUTICA:

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

Según Código ATC - J07BK02 - Vacuna viral

DESCRIPCION Y FARMACOLOGIA CLINICA

Herpes Zoster

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

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

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

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

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
Farm. ELIZABETH RIVAS
S.A. autorizada

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



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

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

Neuralgia Postherpética

La Neuroalergia Postherpética (NPH), constituye la complicación seria más común y la causa de morbilidad asociada a zoster en las personas inmunocompetentes. Literatura publicada estima que la prevalencia del NPH en la población de EE.UU. es de 500.000 a 1.000.000 de casos. La frecuencia y la severidad del NPH aumenta con la edad, y podría complicar del 25 al 50% de los casos de zoster entre los pacientes por encima de los 50 años de edad. NPH ha sido descrita como un dolor ardiente, marcado, apuñalante, súbito y/o agudo que persiste por meses y hasta años y puede también conducir a agotamiento emocional. La 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

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
FARM. ELIZABETH RIVAS
12000001

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
FARM. Sebastián Darío Goldenfuf
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



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

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

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

En el Estudio de Prevención del Herpes Zoster (SPS), un ensayo clínico de **ZOSTAVAX** controlado por placebo, y doble ciego, 38.546 sujetos de 60 años y mayores fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una dosis única de **ZOSTAVAX** (n=19.270) o placebo (n= 19.276) y su seguimiento para verificar el desarrollo de herpes zoster se realizó durante un promedio de 3,1 años (rango 1 día a 4,9 años). La distribución aleatoria se estratificó por edad, 60 a 69 años y ≥ 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. INC
Farm. ELIZABETH GONZALEZ
Apoderada

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



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

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

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

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

ZOSTAVAX disminuyó significativamente la incidencia de herpes zoster respecto a placebo (315 casos [5,4/ 1.000 años persona] respecto a 642 casos [11,1/ 1.000 años persona], respectivamente, $p < 0,001$). La eficacia protectora de ZOSTAVAX contra el herpes zoster fue de 51% (IC al 95%: [44 a 58%]). ZOSTAVAX redujo la incidencia de zoster en 64% (IC al 95%: [56 a 71%]) en personas de 60 a 69 años, y en 38% (IC al 95%: [25 a 48%]) en personas ≥ 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.
SARMIENTO DE BUSTOS RIVAS
AV. BELLA VISTA 1552

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



que incorpora la incidencia, severidad, y duración del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zoster durante un período de seguimiento de 6 meses.

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

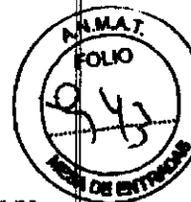
Entre las personas vacunadas que desarrollaron herpes zoster, **ZOSTAVAX** redujo significativamente el dolor asociado con el herpes zoster respecto a placebo. Durante el período de seguimiento de 6 meses hubo una reducción de 22% en la puntuación de severidad por duración (puntuaciones promedio de 141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

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

Para evaluar el impacto de **ZOSTAVAX** sobre la interferencia asociada con el herpes zoster en las actividades de la vida diaria, se calculó una puntuación combinada para cada sujeto sobre la base de la interferencia con la actividad, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo normal, relaciones con terceros, sueño, y goce de la vida generales. Cada ítem se midió según una escala de 0 a 10 (0 sin interferencia y 10 interferencia máxima). Respecto a placebo, **ZOSTAVAX** condujo a una reducción (8%) favorable pero no estadísticamente significativa en el riesgo de una interferencia sustancial con las actividades de la vida diaria (definida como con una puntuación de interferencia combinada en las actividades de la vida diaria ≥ 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
P.º Dr. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 18436



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)
Allodinia	135	310
Superinfección bacteriana	3	7
Diseminación	5	11
Problemas de visión**	2	9
Parálisis de los nervios periféricos (motor)	5	12
Ptosis	2	9
Cicatrices	24	57
Pérdida de la sensibilidad	7	12

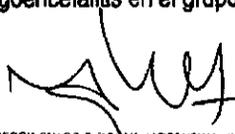
N = Número de sujetos randomizados

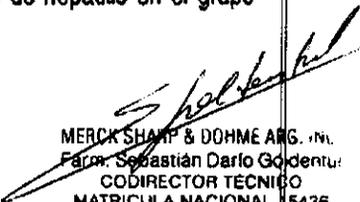
n = número de casos de zoster, incluyendo aquellos casos que ocurrieron en el transcurso de los 30 días postvacunación, con esos datos disponibles.

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

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

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


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) S.R.L.
 Ferras, FERNANDO FERRAS
 Argentina


MERCK SHARP & DOHME ARG. S.R.L.
 Farm. Sebastián Darío Góndola
 CODIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 5436



Immunogenicidad de ZOSTAVAX

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

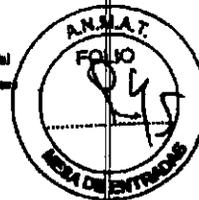
En el Estudio de Prevención del Herpes Zoster (SPS) se evaluaron las respuestas inmunes a la vacunación en un subgrupo de los sujetos incorporados (N= 1395). **ZOSTAVAX** generó respuestas inmunes específicas mayores para el VZV a las 6 semanas posvacunación respecto a placebo. Se demostraron aumentos en el nivel tanto de anticuerpos de VZV, según medición realizada por ensayo de glicoproteínas inmunoabsorbentes ligadas a enzimas (gpELISA) (diferencia de 1,7 veces, título promedio geométrico [GMT] de 479 vs. 288 unidades gpELISA/mL, p< 0,001), como de actividad de los linfocitos T, medida por ensayo de titulación Inmunoenzimática con formación de manchas de las células productoras de interferona gamma del VZV (IFN- 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/ 10⁶ PBMCs], p< 0,001).

En un análisis integrado de dos ensayos clínicos en los cuales se evaluó la respuesta inmune a **ZOSTAVAX** a las 4 semanas posvacunación, las respuestas resultaron generalmente similares en sujetos de 50 a 59 años (N= 389) respecto a los sujetos \geq 60 años (N=731)(GMT de 668 vs. 614 unidades gpELISA/ ml, respectivamente). El incremento del promedio geométrico de la respuesta inmune luego de la vacunación medida por gpELISA fue de 2,6 veces (IC al 95%: [2,4 a 2,9]) en sujetos de 50 a 59 años, y de 2,3 veces (IC al 95%: [2,1 a 2,4]) en sujetos \geq 60 años.

Immunogenicidad luego de la administración concomitante

En un ensayo clínico doble ciego y controlado por placebo, 762 adultos de 50 años y mayores fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una dosis única de **ZOSTAVAX** administrada en forma concomitante (N= 382) o no (n= 380) con la vacuna inactivada contra la gripe. Los sujetos enlistados en el grupo concomitante recibieron **ZOSTAVAX** y la vacuna contra la gripe en el Día 1 y placebo en la Semana 4. Los sujetos enlistados en el grupo no concomitante recibieron la vacuna contra la gripe y placebo en el Día 1 y **ZOSTAVAX** en la Semana 4. Las respuestas de anticuerpos a ambas vacunas a las 4 semanas posvacunación fueron similares, administradas ya sea en forma concomitante o no.

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



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

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

En un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, placebo controlado, **ZOSTAVAX** fue administrado a 100 sujetos de 50 años de edad o mayores, con antecedentes de herpes zoster antes de la vacunación, para ensayar la inmunogenicidad de **ZOSTAVAX**. **ZOSTAVAX** indujo una respuesta inmune VZV-específica mayor, medida por el ensayo gpELISA a las 4 semanas 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:

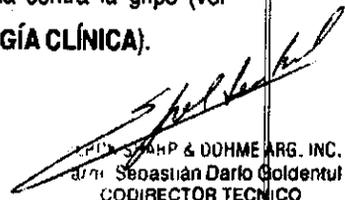
ZOSTAVAX está indicada para:

- 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. BLANDETRIVAS
Apuerada


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

**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

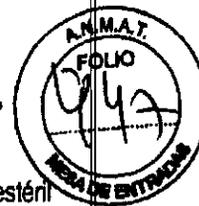
Para reconstituir la vacuna, retire primero en una jeringa el contenido total del frasco de diluyente. Inyecte todo el diluyente contenido en la jeringa dentro del frasco de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar por completo. Retire en la jeringa el contenido total e inyecte el volumen total 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.

Sebastián Darío Goldentul
Dr. PÉCER SHAPIRO & DÜHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES:

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

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

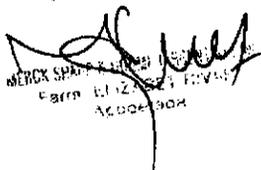
Terapia inmunosupresora (inclusive los corticosteroides a dosis altas). Sin embargo, **ZOSTAVAX** no está contraindicada para su utilización en personas que reciben corticosteroides tópicos/ inhalados o corticosteroides sistémicos a dosis bajas, como así tampoco en pacientes que reciben corticosteroides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

Tuberculosis activa sin tratar.

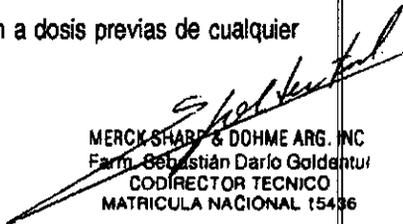
Embarazo (ver *Embarazo*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

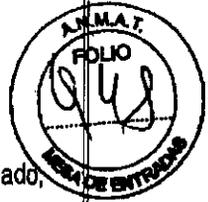
El profesional de la salud debe preguntar al paciente sobre alguna reacción a dosis previas de cualquier vacuna con contenido de VZV (ver **CONTRAINDICACIONES**).



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Elizavet - VZV
ACD004304



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



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.

MERCK SHARP & DUHME ARG. INC.
Erm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Uso en Pacientes de edad avanzada

La edad promedio de los sujetos incorporados en el mayor estudio clínico de **ZOSTAVAX** (N= 38.546) fue de 69 años (rango 59-99 años). De los 19.270 sujetos que recibieron **ZOSTAVAX**, 10.378 tenían de 60 a 69 años; 7.629 tenían de 70 a 79 años, y 1.263 tenían 80 años o más. **ZOSTAVAX** demostró ser generalmente segura y efectiva en esta población.

Interacciones Medicamentosas

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

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

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


MERCCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
FARMACIA
Buenos Aires


MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FARM. Sebastián Darío Goldenrui
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



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

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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

Comunes: hematoma, calor, endurecimiento

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético

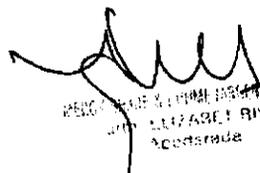
Común: dolor en las extremidades

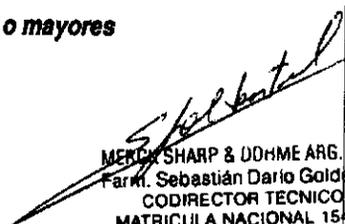
La incidencia general de las experiencias adversas en el sitio de inyección relacionadas con la vacuna fue significativamente mayor para sujetos vacunados con **ZOSTAVAX** versus sujetos que recibieron placebo (63.9% para **ZOSTAVAX** y 14.4% para placebo).

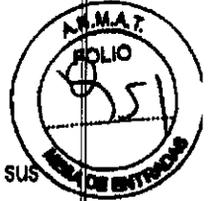
Durante el período de reporte post vacunación de 42 días en el ZEST, erupciones zosteriformes no en el sitio de inyección fueron reportadas por 30 sujetos (15 para **ZOSTAVAX** y 15 para placebo). De las 21 muestras que eran adecuadas para la prueba de PCR, se detectó VZV de tipo salvaje en 10 (3 para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

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


 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA, INC.
 Elizabeth Rivas
 Acetarsada


 MERCK SHARP & DOHME ARG. S.R.L.
 Fariel Sebastián Darío Goldentul
 CODIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436



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

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

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

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: cefalea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

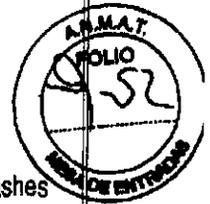
Muy comunes: eritema, * dolor/ sensibilidad, * inflamación*

Comunes: hematoma, prurito, calor

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

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

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



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

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

Otros Estudios

En otros estudios clínicos realizados para respaldar la autorización inicial de la formulación congelada de **ZOSTAVAX**, las tasas de rashes zosteriformes y tipo varicela que no se encontraban en la zona de la inyección informadas dentro de los 42 días posvacunación también fueron bajas tanto en los receptores de la vacuna zoster como en los receptores de placebo. De los 17 rashes tipo zoster y varicela informados que no se encontraban en la zona de inyección, 10 muestras se encontraron disponibles y adecuadas para el análisis PCR. La cepa Oka/ Merck se identificó por análisis PCR en las muestras de lesión de sólo dos sujetos que informaron rashes tipo varicela (con inicio los Días 8 y 17).

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

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

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

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

Experiencia Post-comercialización

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

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

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: artralgia, mialgia.

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

No existen datos referidos a sobredosificación.

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

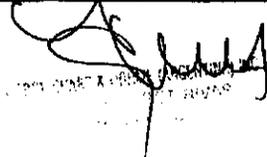
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

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

PRESENTACIONES:

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:




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

Registrado
R Continuo
Fecha vencimiento

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-I-082010

Última Revisión ANMAT:

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



PROYECTO DE RÓTULO

1850

ZOSTAVAX®

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

Inyectable para administración subcutánea

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

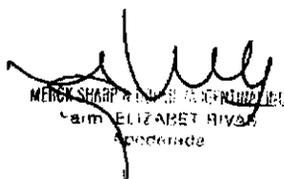
ZOSTAVAX® es una preparación liofilizada estéril de vacuna de virus vivos atenuados de varicela-zoster, cepa Oka/Merck. El virus fue inicialmente obtenido de un niño infectado con varicela naturalmente, luego fue introducido dentro de cultivos de células de pulmón de embrión humano, adaptado y propagado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


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



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 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°

Director Técnico: Miguel Ángel Fiorito - Farmacéutico

Importado y comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. RUIZABARTE RIVAS
Buenos Aires

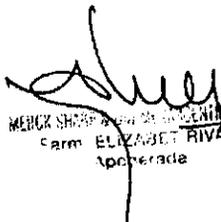
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldeniul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

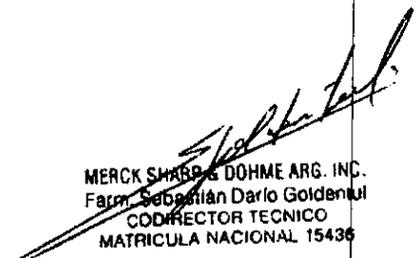


Fabricado en E.E.U.U. por:
Merck sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486

1850

Lote N°:
Vencimiento:


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darlo Goldenul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



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

ANEXO III

CERTIFICADO

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

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1850, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 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 N° 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.



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.



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.

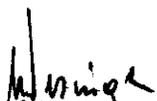
Domicilio de los establecimientos elaboradores: SUMNEYTOWN PIKE - WEST POINT, ESTADOS UNIDOS, 19486.

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.