

Ref.: MT376982/12

Reg. ISP N°: B-2075/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOSTAVAX® Vacuna de Virus Vivo Contra el Herpes Zoster (Oka / Merck),**

**Polvo Liofilizado para Suspensión inyectable con diluyente en jeringa prellenada
Polvo Liofilizado para Suspensión inyectable con diluyente en frasco ampolla**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
SECCIÓN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
29 AGO 2012	
N° Ref.:	MT376982/12
N° Registro:	B-2075/09
Para el Profesional:	

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZOSTAVAX, Vacuna de virus vivo, atenuado zoster, polvo liofilizado y diluyente para suspensión inyectable 19.400 UFP/0,6 mL, con diluyente.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de la reconstitución, 1 dosis (0,65 mL) contiene:
Virus de varicela-zoster¹, cepa Oka/Merck (vivo atenuado) no menos de 19.400 UFP²

¹ Producidos en células diploides humanas (MRC-5).

² UFP = Unidades formadoras de placa

Esta vacuna puede contener trazas de Neomicina. Ver secciones 4.3 y 4.4

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y diluyente para suspensión inyectable.

Antes de la reconstitución, el polvo es una masa compacta cristalina de color blanco o blanquecino y el diluyente es un líquido transparente incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ZOSTAVAX está indicado para la prevención del herpes zoster ("zoster" o culebrilla) y la neuralgia post-herpética (NPH) asociada con el herpes zoster.

ZOSTAVAX está indicado para la inmunización de individuos de 60 50 años de edad o mayores.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los individuos deben recibir una dosis única administrada subcutáneamente.

Se desconoce actualmente la necesidad de una segunda dosis. Ver sección 5.1.

Forma de Administración

La vacuna ha de ser administrada por VÍA SUBCUTÁNEA, preferiblemente en la región deltoidea.

NO INYECTAR INTRAVASCULARMENTE

®-En uso de licencia de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

Para las precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar la vacuna vea la sección 6.6

Para instrucciones de reconstitución de la vacuna antes de su administración vea la sección 6.6

~~Ver sección 6.6 para instrucciones de preparación.~~

Población pediátrica

Zostavax no está indicada para la prevención primaria contra la varicela (peste cristal) y no debiera ser usada en niños y adolescentes.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a residuos en cantidades trazas (ej. neomicina) (ver secciones 4.4 y 6.1).
- Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida debido a afecciones tales como: leucemias agudas y crónicas; linfoma; otras enfermedades que afectan a la médula ósea o al sistema linfático; inmunosupresión debida a VIH/SIDA; deficiencias de la inmunidad celular.
- Terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticosteroides); sin embargo, ZOSTAVAX no está contraindicado en sujetos que estén recibiendo corticosteroides tópicos/inhalados o dosis bajas de corticosteroides sistémicos o en pacientes que estén recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la insuficiencia adrenal (ver secciones 4.8 y 5.1).
- Tuberculosis activa no tratada.
- Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe estar siempre disponible un tratamiento médico adecuado y supervisión para el caso de que sucediera una reacción anafiláctica/anafilactoide rara después de la administración de la vacuna, ya que existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad, no sólo al principio activo, sino también a los excipientes y residuos en cantidades trazas (por ejemplo, neomicina) presentes en la vacuna (ver secciones 4.3, 4.8 y 6.1).

La alergia a neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, un antecedente de dermatitis de contacto debida a neomicina no es una contraindicación para recibir vacunas de virus vivos.

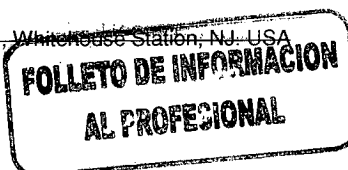
Antes de vacunar a mujeres en edad fértil, se debe excluir el embarazo y se debe utilizar anticoncepción efectiva durante los tres meses siguientes a la vacunación (ver sección 4.3 y 4.6).

ZOSTAVAX no está indicado para el tratamiento de zoster o de NPH.

En presencia de fiebre debe considerarse un aplazamiento de la vacunación.

Como sucede con cualquier vacuna, la vacunación con ZOSTAVAX puede no proteger a todos los vacunados. Ver sección 5.1.

® En uso de licencia de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZOSTAVAX en adultos que se sabe que están infectados con VIH, con o sin evidencia de inmunodepresión (ver sección 4.3).

Transmisión

En los ensayos clínicos con ZOSTAVAX, no se ha reportado la transmisión del virus de la vacuna. Sin embargo, la experiencia tras la comercialización de las vacunas de varicela sugiere que puede ocurrir raramente la transmisión del virus de la vacuna entre vacunados que desarrollan una erupción varicelosa y contactos susceptibles (por ejemplo, nietos pequeños susceptibles al virus de varicela-zoster, VVZ). Se ha notificado, pero no ha sido confirmada, la transmisión del virus de la vacuna desde vacunados contra la varicela sin erupción tipo virus varicela-zoster (VVZ). Éste es un riesgo teórico de la vacunación con ZOSTAVAX. El riesgo de la transmisión de virus atenuados de la vacuna a un individuo susceptible debe ser sopesado frente al riesgo de desarrollar el herpes zoster natural, que podría ser transmitido a un individuo susceptible.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

ZOSTAVAX puede ser administrado de forma concomitante con la vacuna inactivada contra la influenza mediante inyecciones separadas y en diferentes sitios del cuerpo (ver sección 5.1).

Zostavax y la Vacuna Polisacárida Pneumocócica 23-valente no debieran ser administradas concomitantemente porque su uso conjunto en un estudio clínico resultó en una reducción de la inmunogenicidad de Zostavax (ver sección 5.1).

Actualmente no se dispone de datos relativos al uso concomitante con otras vacunas.

No se ha evaluado la administración concurrente de ZOSTAVAX y medicamentos anti-virales de eficacia conocida frente al VVZ.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Se desconoce también si ZOSTAVAX puede causar daño en el feto cuando se administra a mujeres embarazadas, o si puede afectar a la capacidad de reproducción. Sin embargo, se sabe que la infección por el virus varicela-zoster que ocurre de forma natural puede causar daño fetal. Como ZOSTAVAX no está indicado en individuos menores de 50 años de edad, ZOSTAVAX no está destinado a mujeres embarazadas. En cualquier caso, debe evitarse el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

No se sabe si el VVZ se secreta en la leche humana. Sin embargo, como algunos virus son secretados en la leche humana, debe tenerse precaución si se administra ZOSTAVAX a mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

Zostavax no ha sido evaluada en estudios de fertilidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo se espera que Zostavax no tenga influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

4.8 Reacciones adversas**a. Resumen del perfil de seguridad**

La seguridad de ZOSTAVAX se ha evaluado en ensayos clínicos con más de ~~20.000~~ 32.000 adultos.

Estudio de Prevención de Herpes (EPH) en sujetos de 60 años de edad y mayores

En el mayor de estos ensayos, el Estudio de Prevención de Herpes Zoster (EPH), 38.546 individuos recibieron una dosis única de la formulación congelada de ZOSTAVAX (n=19.270) o placebo (n=19.276) y se monitorizó la seguridad a lo largo del estudio. Durante el estudio, se notificaron reacciones adversas graves relacionadas con la vacuna en 2 sujetos vacunados con ZOSTAVAX (exacerbación de asma y polimialgia reumática) y en 3 sujetos que recibieron placebo (Síndrome de Goodpasture, reacción anafiláctica y polimialgia reumática).

En el Subestudio de Monitorización de Eventos Adversos, se le proporcionó a un subgrupo de individuos del EPH (n=3.345 recibieron ZOSTAVAX y n=3.271 recibieron placebo) tarjetas de vacunación para registrar las reacciones adversas que tuvieron lugar desde el Día 0 al Día 42 después de la vacunación, además del control rutinario de seguridad que se llevó a cabo durante todo el ensayo.

Las siguientes reacciones adversas en el lugar de inyección y sistémicas relacionadas con la vacuna fueron notificadas con una incidencia significativamente mayor en el grupo de la vacuna frente al grupo del placebo en el Subestudio de Monitorización de Eventos Adversos y se encuentran detalladas en la Tabla 1. La mayoría de estas reacciones adversas fueron notificadas como de intensidad leve. La tabla 1 también incluye reacciones adversas adicionales los que han sido reportados espontáneamente a través de vigilancia post-marketing.

~~Se esperaron diversas reacciones adversas (Días 0 a 4 post-vacunación) que se designaron con el símbolo *.~~

~~[Muy frecuentes (> 1/10), Frecuentes (> 1/100, < 1/10), Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100), Raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Muy Raras (< 1/10.000) incluyendo notificaciones aisladas]~~

~~*Trastornos del sistema nervioso*~~~~*Frecuentes: dolor de cabeza*~~~~*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*~~~~*Muy Frecuentes: eritema*, dolor/dolor al tacto*, hinchazón**~~~~*Frecuentes: hematoma, prurito, calor.*~~

® En uso de licencia de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

La incidencia general de las reacciones adversas en el lugar de la inyección relacionadas con la vacuna, fue significativamente mayor en los sujetos vacunados con ZOSTAVAX versus los sujetos que recibieron placebo (48% en ZOSTAVAX y 17% en placebo).

En el resto de los sujetos del EPH se realizó una monitorización rutinaria de la seguridad, pero no se les proporcionó tarjetas de registro. Los tipos de eventos adversos notificados en estos pacientes fueron generalmente similares a los del subgrupo de pacientes del Subestudio de Monitorización de eventos Adversos.

Dentro de los 42 días del período de notificación post-vacunación en el EPH, el número de erupciones zosteriformes notificadas entre todos los sujetos fue pequeño (17 para ZOSTAVAX, 36 para placebo; $p=0,009$). De estas 53 erupciones zosteriformes, en 41 se obtuvieron muestras adecuadas para la prueba de PCR. Se detectó el VVZ silvestre en 25 de ellas (5 para ZOSTAVAX, 20 para placebo). La cepa Oka/Merck del VVZ no se detectó en ninguna de estas muestras.

Dentro de esos mismos 42 días del período de notificación post-vacunación en el estudio EPH, el número ($n=59$) de notificaciones de erupción varicelosa también fue pequeño. De éstas, en 10 se obtuvieron muestras adecuadas para PCR. No se detectó VVZ en ninguna de estas muestras.

Estudio de Seguridad y Eficacia de Zostavax (ESEZ) en sujetos de 50 a 59 años de edad

En el estudio ESEZ, los sujetos recibieron una dosis única de Zostavax ($n=11.184$) o de placebo ($n=11.212$) y se monitoreó la seguridad a lo largo del estudio. Durante el estudio, fue reportada una reacción adversa grave relacionada a la vacuna en un sujeto vacunado con Zostavax (reacción anafiláctica).

Todos los sujetos recibieron una tarjeta de vacunación para registrar las reacciones adversas ocurridas durante los días 1 al 42 post vacunación además del control rutinario de seguridad durante todo el estudio.

Los reportes de reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección relacionadas a la vacuna en el estudio ESEZ se encuentran detalladas en la Tabla 1. La tabla 1 también incluye eventos adversos adicionales los que han sido reportados espontáneamente a través de la vigilancia post-marketing.

La incidencia general de reacciones adversas relacionadas a la vacuna en el sitio de inyección fue significativamente mayor para aquellos sujetos vacunados con Zostavax versus sujetos que recibieron placebo (63,9% para Zostavax y 14,4% para placebo). La mayoría de estas reacciones adversas fueron reportadas como leves en intensidad.

Dentro de los 42 días post-vacunación del período de notificación en el estudio ESEZ erupciones zosteriformes fuera del lugar de inyección fueron reportados por 34 sujetos (19 para Zostavax y 15 para placebo). De 24 muestras que fueron adecuadas para el test de Reacción en cadena de polimerasa (PCR), VVZ silvestre fue detectada en 10 de estas muestras (3 para

© En uso de licencia de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

Zostavax, 7 para placebo). La cepa Oka/Merck del VVZ no se detectó en ninguna de estas muestras.

Dentro de esos mismos 42 días del período de notificación post-vacunación en el estudio ESEZ, erupciones tipo varicela fueron reportadas por 124 sujetos (69 para Zostavax y 55 para placebo). De 23 muestras que estaban disponibles y adecuadas para el test PCR, VVZ fue detectada en una de estas muestras del grupo de sujetos que recibieron Zostavax; sin embargo la cepa del virus (tipo silvestre o cepa Oka/Merck) no pudieron ser determinadas.

Otros estudios

En ~~los demás~~ otros ensayos clínicos que respaldan la autorización inicial de la formulación congelada de ZOSTAVAX, las tasas de notificación de las erupciones zosteriformes y varicelosas fuera del lugar de inyección durante los 42 días posteriores a la vacunación también fueron bajas, tanto en los vacunados como en los que recibieron placebo. De las 17 erupciones zosteriformes y varicelosas fuera del lugar de la inyección notificadas, en 10 casos se obtuvieron muestras adecuadas para PCR. La cepa Oka/Merck se identificó mediante análisis de PCR a partir de muestras de lesiones en sólo dos sujetos que notificaron erupción varicelosa (comienzo en Día 8 y Día 17).

En otros ensayos clínicos que evaluaron ZOSTAVAX en sujetos de 50 años de edad o mayores, incluyendo un estudio de la vacuna antigripal inactivada administrada concomitantemente, el perfil de seguridad fue generalmente similar al que se observó en el Subestudio de Monitorización de Eventos Adversos del EPH. Sin embargo, en estos ensayos se notificó una tasa mayor de experiencias adversas en el lugar de inyección, de intensidad leve a moderada, entre los sujetos de 50-59 años de edad en comparación con sujetos \geq 60 años de edad (ver sección 5.1).

Los datos obtenidos de un ensayo clínico (n=368) demostraron que la actual formulación refrigerada es generalmente bien tolerada con un perfil de seguridad comparable al de la formulación congelada.

En un estudio clínico aleatorizado doble ciego placebo-controlado, en el que Zostavax fue administrado en 100 sujetos de 50 años de edad o mayores con una historia de Herpes Zoster (HZ) previa a la vacunación, el perfil de seguridad fue generalmente similar a los vistos en el Subestudio de Monitorización de Eventos Adversos del EPH.

Basado en datos limitados de 2 estudios clínicos que enrolaron sujetos VVZ-seronegativos o bajo seropositivos (27 sujetos de 30 años de edad o mayores recibieron la vacuna zoster de virus vivos atenuados), las reacciones adversas sistémicas y en el sitio de inyección fueron generalmente similares a aquellas reportadas para otros sujetos quienes recibieron Zostavax en estudios clínicos, con 2 de los 27 sujetos reportando fiebre. Ningún sujeto reportó erupción tipo varicela o tipo herpes zoster. Ninguna reacción adversa grave relacionada a la vacuna fue reportada.

® En uso de licencia de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

En un estudio clínico aleatorizado doble ciego placebo-controlado, Zostavax fue administrado a 206 sujetos de 60 años de edad o mayores quienes estaban recibiendo terapia corticosteroide sistémica crónica/de mantención en dosis diarias equivalentes de 5 a 20 mg de prednisona por al menos 2 semanas previas al enrolamiento, y 6 semanas o más siguientes a la vacunación para evaluar la inmunogenicidad y perfil de seguridad de Zostavax. En este estudio clínico, el perfil de seguridad fue generalmente comparable a los vistos en el Subestudio de Monitorización de Eventos Adversos del EPH (ver sección 4.3 Contraindicaciones con respecto a corticosteroides).

b. Resumen tabulado de eventos adversos

La tabla 1 presenta reacciones adversas sistémicas y en el sitio de inyección relacionadas a la vacuna, reportadas como significativamente de mayor incidencia en el grupo de los vacunados versus el grupo placebo en el Subestudio de Monitorización de Eventos Adversos.

Ellos están clasificados bajo grados de frecuencia usando la siguiente convención:

[Muy frecuentes (>1/10);

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Muy Raras ($< 1/10.000$)]

La tabla 1 también incluye eventos adversos adicionales que han sido reportados espontáneamente a través de vigilancia post-marketing. Dado a que estos eventos son reportados voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la vacuna. Consecuentemente, la frecuencia de estos eventos adversos es calificada como "no conocido".

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

Tabla 1

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Linfadenopatía (cervical, axilar)	No conocida**
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	No conocida**
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	No conocida**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones	No conocida**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Mialgia. Dolor en las extremidades	No conocida** Frecuente
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Eritema ^{a*} , Dolor/Sensibilidad ^{a*} , Hinchazón ^{a*} , Prurito ^a Hematoma ^a , Calor ^a , Induración ^a Erupción ^a , Urticaria ^a , Pirexia	Muy frecuente Frecuente No conocido**
Infecciones e infestaciones	Varicela	Muy raro

*Varias reacciones adversas fueron solicitadas (dentro de los 5 días postvacunación).

**Reacciones adversas Post Marketing (la frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles).

^a Reacciones adversa en el sitio de inyección**4.9 Sobredosis**

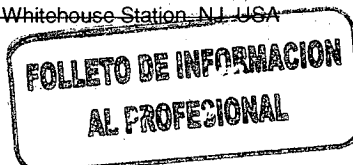
La administración de una dosis mayor a la recomendada de Zostavax se reportó pocas veces y el perfil de eventos adversos fue comparable a lo observado con la dosis recomendada de Zostavax.

~~No se han notificado casos de sobredosis.~~

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna vírica; código ATC: J07BK02

® En uso de licencia de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

Mecanismo de acción

Cualquiera que haya sido infectado con el VVZ, incluyendo a aquéllos sin historial clínico de varicela, está en riesgo de desarrollar zoster. Este riesgo parece estar relacionado causalmente con una disminución en la inmunidad específica frente al VVZ. ZOSTAVAX ha demostrado reforzar la inmunidad específica frente al VVZ, lo que se presume como mecanismo por el que protege frente a Zoster y sus complicaciones. (Ver Inmunogenicidad).

Evaluación de la eficacia clínica proporcionada por ZOSTAVAXEstudio de Prevención de Herpes (EPH) en sujetos de 60 años de edad y mayores

ZOSTAVAX redujo significativamente el riesgo de desarrollar zoster y NPH en comparación con placebo. Además, ZOSTAVAX redujo significativamente el dolor asociado a zoster medido mediante la escala de carga de enfermedad (BOI) del dolor asociado a HZ (ver resultados y definición en la Tabla 4-2).

Tabla 4-2
Eficacia de ZOSTAVAX comparada con placebo
en el Estudio de Prevención de Herpes Zoster (EPH)

Variable	Eficacia de la vacuna*	IC 95%
Incidencia de zoster	51%	44 a 58%
Incidencia de NPH**	67%	48 a 79%
BOI del dolor asociado a HZ***	61%	51 a 69%

*Eficacia de la vacuna: reducción relativa en la medición de la variable en el grupo de vacunados comparada con el grupo placebo.

**Dolor asociado a zoster clínicamente relevante que persiste o aparece al menos 90 días después de la aparición de la erupción.

***La escala de BOI del dolor asociado a zoster, es una escala combinada que incorpora la incidencia, intensidad y duración del dolor agudo y crónico asociado a Zoster durante un período de seguimiento de 6 meses.

En el Estudio de Prevención de Herpes Zoster (EPH), ensayo clínico de ZOSTAVAX, doble ciego y controlado con placebo, se aleatorizaron 38.546 sujetos de 60 años de edad o mayores para recibir una dosis única de ZOSTAVAX (n= 19.270) o placebo (n= 19.276).

ZOSTAVAX disminuyó significativamente la incidencia de zoster comparado con placebo (315 casos [5,4/1.000 personas-año] frente a 642 casos [11,1/1.000 personas-año], respectivamente; p<0,001). La eficacia protectora de ZOSTAVAX frente a zoster fue del 51% (IC 95%: [de 44 a 58%]). ZOSTAVAX redujo la incidencia de zoster en un 64% (IC 95%: [de 56 a 71%]) en individuos de 60-69 años de edad y en un 38% (IC 95%: [de 25 a 48%]) en individuos ≥70 años de edad.

En el EPH, la reducción de zoster se observó en casi todos los dermatomas. Se produjo zoster oftálmico en 35 sujetos vacunados con ZOSTAVAX frente a 69 sujetos que recibieron placebo. Aparecieron problemas de visión en 2 sujetos vacunados con ZOSTAVAX frente a 9 sujetos que recibieron placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

ZOSTAVAX redujo la incidencia de NPH comparado con placebo (27 casos [0,5/1.000 personas-año] frente a 80 casos [1,4/1.000 personas-año], respectivamente; $p < 0,001$). En este ensayo, la definición de NPH fue "dolor clínicamente significativo asociado a zoster que persiste o aparece al menos 90 días después de la aparición de la erupción". La eficacia protectora de ZOSTAVAX frente a NPH fue del 67% (IC 95%: [de 48 a 79%]). Con referencia sólo a los sujetos que desarrollaron Zoster, hubo una reducción en el riesgo de desarrollar posteriormente NPH. En el grupo de la vacuna, el riesgo de desarrollar NPH después de zoster fue del 9% (27/315), mientras que en el grupo del placebo fue del 13% (80/642). Este efecto fue más destacado en el grupo de sujetos de más edad (≥ 70 años de edad), donde el riesgo de desarrollar NPH después de zoster se redujo al 10% en el grupo de la vacuna frente al 19% en el grupo del placebo.

ZOSTAVAX redujo la escala de BOI del dolor asociado a zoster en aproximadamente un 61% (IC 95%: [de 51 a 69%]), comparado con placebo. El efecto fue más pronunciado en el grupo de edad más joven (60 a 69 años), donde la eficacia de ZOSTAVAX en BOI del dolor asociado a zoster fue del 66% comparado con el 55% en pacientes ≥ 70 años de edad; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,266$).

Prevención de los casos de HZ con dolor intenso en toda la población del estudio

ZOSTAVAX redujo la incidencia de zoster con dolor intenso y de larga duración (puntuación de intensidad-duración > 600) en un 73% (IC 95%: [de 46 a 87%]) comparado con placebo (11 frente a 40 casos, respectivamente).

Reducción de la intensidad por duración del dolor asociado a zoster en individuos vacunados que desarrollaron zoster.

Con respecto al dolor agudo (dolor entre 0-30 días) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de la vacuna y el grupo del placebo. La escala de intensidad por duración del dolor asociado a herpes zoster fue de 89 (IC 95%: [de 82 a 97%]) para el grupo de la vacuna frente a 92 (IC 95%: [de 87 a 97%]) para el grupo del placebo. El uso global de medicación analgésica fue similar en ambos grupos de estudio.

Entre los individuos vacunados que desarrollaron NPH, ZOSTAVAX redujo significativamente el dolor (crónico) asociado a NPH comparado con placebo. En el período a partir de los 90 días después de la aparición de la erupción hasta el final del seguimiento, hubo una reducción del 57% en la escala de intensidad por duración (puntuación media de 347 para ZOSTAVAX y 805 para placebo; $p=0,016$).

Entre los individuos vacunados que desarrollaron zoster, ZOSTAVAX redujo significativamente el dolor global agudo y crónico asociado a zoster comparado con placebo. A lo largo de un período de 6 meses de seguimiento (agudo y crónico), hubo una reducción del 22% ($p=0,008$) en la puntuación de intensidad por duración y un 52% (IC 95%: [de 7 a 74%]) de reducción (desde el 6,2% al 3,5%) del riesgo de padecer HZ con dolor intenso y de larga duración (puntuación de intensidad por duración > 600).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

Estudio de Seguridad y Eficacia de Zostavax (ESEZ) en sujetos de 50 a 59 años de edad

El Estudio de Seguridad y Eficacia de Zostavax (ESEZ) fue un estudio clínico doble ciego, placebo-controlado, en el que 22.349 sujetos de 50 a 59 años de edad fueron aleatorizados para recibir una dosis única de Zostavax (n=11.211) o placebo (n=11.228) y fueron seguidos para el desarrollo de herpes zoster para una mediana de 1,3 años (rango de 0 a 2 años). Todos los casos de sospechas de zoster fueron adjudicadas por un comité de evaluación clínica. La determinación final de casos de zoster fue hecha por Reacción en cadena de Polimerasa (PCR) [86%], o en la ausencia de detección de virus, según lo determinado por un comité de evaluación clínica [14%].

Zostavax disminuyó significativamente la incidencia de zoster comparado con placebo (30 casos [2,0/1.000 persona-años) versus 99 casos [6,6/1000 persona-años], respectivamente; $p < 0,001$). La eficacia protectora de Zostavax contra zoster fue de 70% (95% CI: [54 a 81%]).

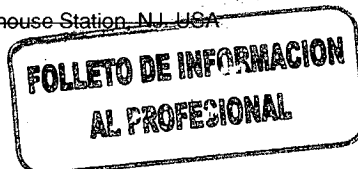
Inmunogenicidad de ZOSTAVAX

En el Estudio de Prevención de Herpes Zoster (EPH), se evaluó la respuesta inmune a la vacunación en un subgrupo de los sujetos reclutados (N=1.395). ZOSTAVAX logró obtener una mayor respuesta inmune específica frente al VVZ a las 6 semanas post-vacunación comparada con placebo. Se ha demostrado un incremento, tanto en los niveles de anticuerpos frente al VVZ, medidos mediante ensayo inmunoenzimático de adsorción de glicoproteína (gpELISA) (diferencia de 1,7 veces, media geométrica de los títulos [GMT] de 479 frente a 288 unidades gpELISA/mL, $p < 0,001$), como en la actividad de células T, medida mediante el inmunoensayo enzimático de interferón gamma (IFN- γ ELISPOT) (diferencia de 2,2 veces, media geométrica del recuento [GMC] de 70 frente a 32 células formadoras de manchas por millón de células mononucleares de sangre periférica [SFC/10⁶ PBMCs], $p < 0,001$). Al evaluarse a las 4 semanas post-vacunación, la inmunogenicidad de la actual formulación estable refrigerada ha demostrado ser similar a la inmunogenicidad de la anterior formulación congelada de ZOSTAVAX.

Dentro del Estudio de Seguridad y Eficacia de Zostavax (ESEZ), las respuestas inmune a la vacunación fueron evaluadas en una subcohorte aleatoria del 10% (n=1.136 para Zostavax y n=1.133 para placebo) de los sujetos enrolados en el ESEZ. Zostavax provocó mayores respuestas inmune VVZ-específica a las 6 semanas post vacunación comparada con placebo. Aumentos en los niveles de anticuerpos VVZ, medidos por Ensayo inmunoabsorbente de glicoproteínas enzimo-ligadas (gpELISA) fueron demostrados (2,3 veces la diferencia (95% CI [2,2; 2,4]), título medio geométrico [GMT] de 664 versus 288 gpELISA unidades/mL, $p < 0,001$).

~~En un análisis integrado por dos ensayos clínicos que evaluaban la respuesta inmune a ZOSTAVAX a las 4 semanas post-vacunación, las respuestas fueron generalmente similares en sujetos de 50 a 59 años (N=389) comparados a sujetos de ≥ 60 años de edad (N=731) (GMT de 668 frente a 614 unidades gpELISA/mL, respectivamente). El aumento de la media geométrica de la respuesta inmune después de la vacunación medida por gpELISA fue 2,6 veces (IC 95% [2,4 a 2,9]) en sujetos de 50 a 59 años de edad y de 2,3 veces (IC 95% [2,1 a 2,4]) en sujetos de ≥ 60 años de edad.~~

® En uso de licencia de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

Inmunogenicidad después de la administración concomitante

En un ensayo clínico controlado, doble ciego, 762 adultos de 50 años de edad o mayores fueron randomizados para recibir una dosis única de ZOSTAVAX administrado de forma concomitante con vacuna antigripal de virus fraccionados inactivados (N=382) o no-concomitante (N= 380). La respuesta de anticuerpos frente a ambas vacunas a las 4 semanas después de la vacunación fue similar, ya fueran administradas de forma concomitante o no.

En un estudio controlado doble ciego, 473 adultos, de 60 años de edad o mayores, fueron aleatorizados para recibir una dosis única de Zostavax ya sea concomitantemente (N=237) o no concomitante con la vacuna polisacárida pneumocócica 23-valente (N=236). A las 4 semanas post vacunación, los niveles de anticuerpo VVZ siguiendo al uso concomitante no fueron similares a los niveles de anticuerpos VVZ siguiendo administración no concomitante (GMTs de 338 vs. 484 gpELISA unidades/mL, respectivamente; la razón GMT=0,70 (95%CI: [0,61; 0,80])). Los niveles de anticuerpos VVZ 4 semanas post vacunación fueron aumentados 1,9 veces (95%CI: [1,7; 2,1]); cumpliendo con el criterio de aceptación pre-especificado) en el grupo concomitante vs. 3,1 veces (95% CI: [2,8; 3,5]) en el grupo no concomitante. Los GMTs para los antígenos de la vacuna polisacárida pneumocócica 23-valente fueron similares entre los dos grupos. No hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad entre la administración concomitante y no concomitante de Zostavax y la vacuna polisacárida pneumocócica, excepto para dolor de cabeza y eritema e hinchazón en el sitio de la inyección de la vacuna polisacárida pneumocócica, que fueron los más comunes en el grupo concomitante.

Inmunogenicidad en sujetos con una historia de herpes zoster (HZ) previa a la vacunación

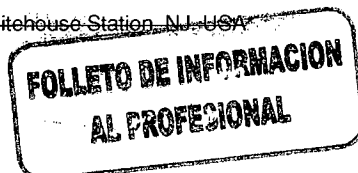
En un estudio clínico aleatorizado doble ciego placebo-controlado, Zostavax fue administrado a 100 sujetos de 50 años de edad o mayores con una historia de herpes zoster (HZ) previa a la vacunación para evaluar la inmunogenicidad y seguridad (ver sección 4.8) de Zostavax. Zostavax indujo una respuesta inmune VVZ-específica significativamente mayor medida por gpELISA a las 4 semanas postvacunación, comparado con placebo (2,1 veces diferente (95% CI: [1,5 a 2,9]), p<0,001, GMT de 812 vs.393 gpELISA unidades/mL. Las respuestas de anticuerpos VVZ fueron generalmente similares en sujetos de 50 a 59 años comparado con sujetos ≥ 60 años de edad.

Inmunogenicidad en sujetos en tratamiento crónico/mantención con corticosteroides sistémicos

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego placebo-controlado, Zostavax fue administrado a 206 sujetos de 60 años de edad o mayores quienes fueron recibiendo terapia corticosteroide sistémica crónica o de mantención a una dosis diaria equivalente de 5 a 20 mg de prednisona por al menos 2 semanas previas al enrolamiento, y 6 semanas o más siguiendo la vacunación para evaluar el perfil de inmunogenicidad y seguridad de Zostavax.

Comparado con placebo, Zostavax indujo un mayor anticuerpo gpELISA VVZ-específico GMT a 6 semanas post vacunación (GMT de 531,1 vs. 224,3 gpELISA unidades/mL respectivamente). El aumento de veces de la Media geométrica de la respuesta inmune tras la vacunación medida por gpELISA fue 2,3 veces (95% CI: [2,0 a 2,7]) comparado con 1,1 veces (95% CI: [1,0 a 1,2]) en el grupo placebo.

® En uso de licencia de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

Revacunación

La necesidad o el momento de revacunación con ZOSTAVAX no se han determinado todavía.

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo, 98 adultos de 60 años de edad o mayores recibieron una segunda dosis de ZOSTAVAX 42 días después de la dosis inicial; la vacuna fue generalmente bien tolerada. La frecuencia de experiencias adversas relacionadas con la vacuna después de la segunda dosis de ZOSTAVAX fue generalmente similar a la que se observó con la primera dosis.

Sujetos inmunocomprometidos

La vacuna no ha sido evaluada en individuos con alteraciones de la inmunidad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En vacunas no es necesaria la evaluación de las propiedades farmacocinéticas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios no-clínicos convencionales, pero no existen motivos de preocupación a partir de los datos no-clínicos que se consideren relevantes para la seguridad clínica, aparte de los datos incluidos en otras secciones de este folleto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Polvo: Sacarosa, gelatina hidrolizada, cloruro de sodio, fosfato dihidrógeno de potasio, cloruro de potasio, L-glutamato monosódico, fosfato disódico anhidro y urea.

Diluyente: Agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros en la misma jeringa.

6.3 Período de eficacia

18 meses, entre 2°C y 8 °C

Después de la reconstitución, la vacuna debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

6.5 Naturaleza y contenido del envase / Disponibilidad***Presentación con diluyente en jeringa prellenada***

Polvo en un frasco ampolla (vidrio Tipo I) con un tapón (goma de butilo) y tapa desprendible (aluminio) y diluyente en una jeringa prellenada (vidrio Tipo I) con tapón émbolo (goma de clorobutilo) y tapa de la punta de la jeringa (goma natural de clorobutilo) con ~~2~~ **X** agujas separadas.

Caja de cartón que contiene ~~4~~ **X** blister con un frasco ampolla con polvo liofilizado y diluyente en una jeringa prellenada sin aguja fija con ~~2~~ **X** agujas.

Presentación con diluyente en frasco ampolla

Polvo en un frasco ampolla de dosis única (vidrio Tipo I) con un tapón (goma de butilo) y tapa desprendible (aluminio) y diluyente en un frasco ampolla (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo) y tapa desprendible (aluminio).

Caja de cartón con un frasco ampolla con polvo liofilizado y diluyente en un frasco ampolla.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Evitar el contacto con desinfectantes.

Para la reconstitución de la vacuna utilizar el diluyente suministrado. Cuando está reconstituido, ZOSTAVAX es un líquido de semi-turbio a traslúcido, de casi blanco a amarillo pálido.

Es importante la utilización de una nueva jeringa y nueva aguja estériles para cada paciente con el fin de prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Instrucciones para la reconstitución:***Diluyente en Jeringa prellenada:***

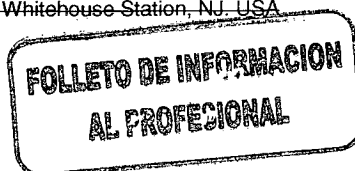
Para reconstituir la vacuna, inyectar todo el diluyente contenido en la jeringa en el frasco ampolla de la vacuna liofilizada y agitar suavemente para mezclar completamente. Extraer el contenido completo en una jeringa para inyección. En el envase externo pueden estar disponibles 2 agujas separadas en la presentación que contiene la jeringa prellenada sin aguja fija. La aguja debe ponerse en el extremo de la jeringa con un movimiento de rotación de un cuarto de giro (90°) para asegurar la unión.

Diluyente en frasco ampolla:

Para reconstituir la vacuna, primero extraer el contenido completo del frasco ampolla del diluyente en una jeringa. Inyectar todo el diluyente contenido en la jeringa en el frasco ampolla de la vacuna liofilizada y agitar suavemente para mezclar completamente. Extraer el contenido completo en una jeringa para inyección.

SE RECOMIENDA QUE LA VACUNA SEA ADMINISTRADA INMEDIATAMENTE

® En uso de licencia de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**ZOSTAVAX, VACUNA DE VIRUS VIVO, ATENUADO ZOSTER,
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE
19.400 UFP/0,6 mL, CON DILUYENTE**

Zostavax® EUSPC-ZST- R-052012- CHILE

DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN, PARA MINIMIZAR LA PÉRDIDA DE POTENCIA.

La vacuna reconstituida no debe utilizarse si se advierte cualquier partícula extraña o si el aspecto de la vacuna difiere de lo descrito anteriormente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio, 2007

FABRICADO POR:

Merck & Co., Inc.
Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania
EE.UU.

