

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DE ZOSTAVAX®

I. NOMBRE COMERCIAL

ZOSTAVAX®¹

II. NOMBRE GENÉRICO

Vacuna de virus vivo contra el herpes zóster (Oka/Merck), MSD.

III. FÓRMULA Y FORMA FARMACÉUTICA

En un frasco, polvo para reconstituir y, en otro frasco, diluyente para constituir la suspensión inyectable.

ZOSTAVAX es un preparado liofilizado de la cepa Oka/Merck del virus de la varicela/zóster vivo atenuado.

Ingredientes activos

Cuando se reconstituye como se indica, ZOSTAVAX es un preparado estéril para administración subcutánea. Una vez reconstituido y mantenido a la temperatura ambiente hasta durante 30 minutos, cada dosis de 0.65 ml contiene un mínimo de 19,400 unidades formadoras de placas del virus Oka/Merck de varicela-zóster.

Ingredientes inactivos

Cada dosis de 0.65 ml contiene 41.05 mg de sacarosa, 20.53 mg de gelatina hidrolizada porcina, 8.55 mg de urea, 5.25 mg de cloruro de sodio, 0.82 mg de L-glutamato monosódico, 0.75 mg de fosfato dibásico de sodio, 0.13 mg de fosfato monobásico de potasio, 0.13 mg de cloruro de potasio, componentes residuales de células MRC-5 (incluyendo ADN y proteína), y trazas de neomicina y de suero de ternero. El producto no contiene ningún conservador.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ZOSTAVAX está indicado para:

- prevenir el herpes zóster
- prevenir la neuralgia posherpética
- disminuir el dolor asociado con el herpes zóster agudo o crónico.

ZOSTAVAX está indicado para inmunizar a personas mayores de 50 años.

ZOSTAVAX se puede administrar concomitantemente con la vacuna inactivada contra influenza (véase XIII DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y Estudios Clínicos en V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS).

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

Herpes zóster

El herpes zóster (HZ, llamado también simplemente zóster, o zona) es una manifestación de la reactivación del virus de varicela-zóster, que como infección primaria produce la varicela. Tras la infección inicial el virus permanece latente en los ganglios de las raíces posteriores o de los nervios craneales sensitivos, hasta que se reactiva y causa el HZ. Usualmente éste se caracteriza por una erupción cutánea vesicular, unilateral, dolorosa, que se distribuye en el dermatoma correspondiente.

Aunque la erupción vesicular es la característica más distintiva del zóster, el síntoma que con más frecuencia afecta al paciente es el dolor, que puede ocurrir durante la fase prodrómica, la fase de erupción aguda y la fase posherpética de la infección. Se ha reportado que durante la fase eruptiva aguda hasta 90% de los pacientes inmunocompetentes presentan dolor local.

Cualquier persona que se haya infectado con el virus de varicela-zóster, incluso las que no tienen historia clínica de varicela, está en riesgo de padecer HZ, que se considera debido a la disminución progresiva de la inmunidad al virus. En Estados Unidos casi todos los adultos (~98%) son susceptibles al zóster, se calcula que ocurren un millón de casos al año, y se prevé que ese número aumentará a medida que aumenta el promedio de edad de la población. La incidencia y la intensidad del HZ y de sus complicaciones aumentan considerablemente con la edad; dos tercios de los casos ocurren en personas mayores de 50 años. En estudios recientes se ha estimado que el riesgo de padecerlo es de hasta 30% en la población general, y se calcula que 50% de las personas de 85 años habrán experimentado un episodio de HZ.

De 70 a 80% de las hospitalizaciones por zóster ocurren en personas inmunocompetentes. En Estados Unidos, cada año hay 50,000 a 60,000 hospitalizaciones relacionadas con el HZ, y éste es el diagnóstico primario en 12,000 a 19,000 de ellas.

El HZ puede tener complicaciones importantes, como neuralgia posherpética, cicatrices, sobreinfección bacteriana, parálisis de neuronas motoras, neumonía, encefalitis, síndrome de Ramsay Hunt, deterioro visual, hipoacusia, y muerte.

El dolor y el malestar asociados con el HZ pueden ser prolongados y discapacitantes y disminuir la calidad de vida y la capacidad funcional en grado similar al ocasionado por enfermedades debilitantes como la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto del miocardio, la diabetes mellitus de tipo II y la depresión intensa.

Neuralgia posherpética

La neuralgia posherpética es la complicación importante y la causa más frecuentes de morbilidad asociada con el HZ en los pacientes inmunocompetentes. En la literatura publicada se calcula que en la población de Estados Unidos hay 500,000 a 1,000,000 de casos. Su frecuencia y su intensidad aumentan con la edad, y puede complicar 25 a 50% de los casos de zóster en pacientes mayores de 50 años. La neuralgia posherpética se ha descrito como hiperestesia o dolor agudo ardoroso, pulsátil, lancinante y/o penetrante, que puede persistir durante meses o hasta años y puede ocasionar estrés emocional. Por lo menos 90% de los pacientes con neuralgia posherpética presentan alodinia (dolor producido por un estímulo inocuo), que es descrita típicamente como uno de los tipos de dolor más estresantes y debilitantes. En la comunidad médica se usan ampliamente varias definiciones de la neuralgia posherpética, incluyendo la de un dolor que persiste por más de 90 días después del inicio de la erupción cutánea.

Mecanismo de acción

El riesgo de padecer HZ tiene una relación causal con una disminución de la inmunidad específica contra el virus de varicela-zóster. Se mostró que ZOSTAVAX refuerza esa inmunidad, y se considera que ese es el mecanismo por el que protege contra el zóster y sus complicaciones. (Véase más adelante *Inmunogenicidad*.)

ESTUDIOS CLÍNICOS

Evaluación de la eficacia clínica de ZOSTAVAX

Estudio de Eficacia y Seguridad de ZOSTAVAX (ZEST) en sujetos de 50 a 59 años de edad
El estudio de eficacia y seguridad de ZOSTAVAX (ZEST, por sus siglas en inglés) realizado en pacientes de 50 a 59 años de edad, un estudio clínico doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 22.439 sujetos de 50 a 59 años de edad, asignados al azar para recibir una dosis única de ZOSTAVAX (n = 11,211) o placebo (n = 11,228). Con seguimiento para el desarrollo de HZ durante un promedio de 1,3 años (rango de 0 a 2 años). Todos los casos sospechosos de HZ fueron revisados por un comité de evaluación clínica. La determinación final de los casos de zóster se hizo mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) [86%], o en la ausencia de detección de virus, fue determinado por el comité de evaluación clínica [14%].

ZOSTAVAX redujo significativamente la incidencia de HZ comparado con placebo (30 casos [2.0/1000 personas-año] frente a 99 casos [6.6/1000 personas-año], respectivamente, p < 0,001). La eficacia protectora de ZOSTAVAX contra el HZ fue del 69,8% (95% CI: [54,1 a 80,6%]).

Estudio sobre la Prevención de Herpes Zóster (SPS por sus siglas en inglés) en sujetos de 60 años de edad y mayores.

En el estudio sobre la prevención del herpes zóster (SPS), un estudio clínico de ZOSTAVAX doble ciego comparado con un placebo, se distribuyó al azar a 38,546 personas mayores de 60 años para recibir una sola dosis de ZOSTAVAX (n=19,720) o de placebo (n=19,726) y se vigiló la aparición de HZ durante un promedio de 3.1 años (rango, desde un día hasta 4.9 años). La distribución al azar se estratificó según la edad (grupo de 60 a 70 años y grupo de mayores de 70 años). Un comité de evaluación clínica calificó todos los casos sospechosos de zóster. El diagnóstico final de los casos de zóster se hizo por reacción en cadena de la polimerasa, por cultivo local, o por decisión del comité de evaluación clínica, en ese orden. En ambos grupos (el que recibió ZOSTAVAX y el que recibió el placebo), a las personas que presentaron HZ se les administró famciclovir y, si era necesario, analgésicos. La intensidad del "peor dolor" se evaluó en una escala de puntuación de 0 a 10 usando el Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI), que es un cuestionario validado. Se consideró clínicamente significativa una puntuación de 3 o más, porque se correlaciona con una interferencia importante de las actividades cotidianas.

En comparación con el placebo, ZOSTAVAX disminuyó significativamente el riesgo de presentar HZ o neuralgia posherpética. Además, disminuyó significativamente el dolor agudo o crónico asociado con el zóster en la puntuación de la "carga del dolor" (tabla 1).

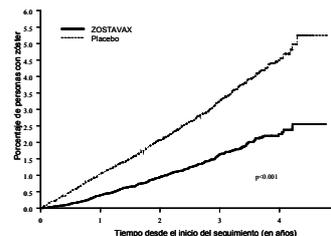
Tabla 1 Eficacia de ZOSTAVAX en comparación con el placebo en el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster		
Punto final	Eficacia de la vacuna	IC 95%
Incidencia de zóster	51%	44 a 58%
Incidencia de neuralgia posherpética*	67%	48 a 79%
"Carga del dolor"***	61%	51 a 69%

IC 95% = Intervalo de confianza de 95%.
*Dolor clínicamente significativo asociado con el zóster, persistente o que empezó por lo menos 90 días después de aparecer la erupción.
**La puntuación de la "carga del dolor" es una puntuación compuesta que incluye la incidencia, la intensidad y la duración del dolor asociado con el zóster en un periodo de seguimiento de seis meses.

ZOSTAVAX disminuyó significativamente la incidencia de zóster (315 casos [5.4/1,000 personas-años]) en comparación con el placebo (642 casos [11.1/1,000 personas-años]) (p<0.001). La eficacia protectora de ZOSTAVAX contra el HZ fue de 51% (intervalo de confianza de 95%, 44 a 58%), y disminuyó su incidencia 64% (intervalo de confianza de 95%, 56 a 71%) en las personas de 60 a 70 años y 38% (intervalo de confianza de 95%, 25 a 48%) en las mayores de 70 años. También disminuyó significativamente la incidencia acumulativa del zóster al paso del tiempo en las personas vacunadas (p<0.001) (figura 1).

Figura 1

Gráfica de Kaplan-Meier de la incidencia acumulativa del zóster al paso del tiempo* en el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster



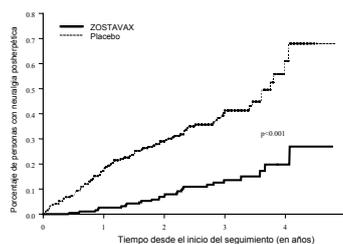
*En un número limitado de personas el seguimiento fue mayor de cuatro años.

ZOSTAVAX disminuyó la incidencia de la neuralgia posherpética (27 casos [0.5/1,000 personas-años]) en comparación con el placebo (80 casos [1.4/1,000 personas-años]) (p<0.001). En este ensayo la neuralgia posherpética se definió como el dolor clínicamente significativo asociado con el zóster, persistente o que empezó por lo menos 90 días después de aparecer la erupción. La eficacia protectora de ZOSTAVAX contra la neuralgia posherpética fue de 67% (intervalo de confianza de 95%, 48 a 79%), y la disminución fue similar en los dos grupos de edad (60-70 años y

¹ Marca registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos. D.R. © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos. Reservados todos los derechos.

mayores de 70 años). Además, la eficacia de ZOSTAVAX no cambió apreciablemente cuando la neuralgia posherpética se definió con otros tiempos de duración del dolor (30, 60, 120 ó 182 días). En comparación con el placebo, ZOSTAVAX disminuyó significativamente la incidencia acumulativa de la neuralgia posherpética al paso del tiempo ($p < 0.001$) (figura 2).

Figura 2
Gráfica de Kaplan-Meier de la incidencia acumulativa de la neuralgia posherpética al paso del tiempo* en el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster



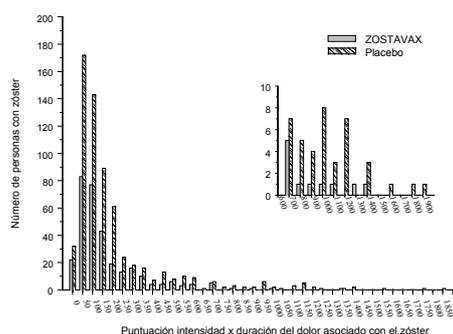
*En un número limitado de personas el seguimiento fue mayor de cuatro años.

ZOSTAVAX disminuyó la calificación de la "carga del dolor" 61% aproximadamente (intervalo de confianza de 95%, 51 a 69%) en comparación con el placebo, y en grado similar en los dos grupos de edad (60-69 años y mayores de 70 años). La puntuación de la "carga del dolor" es una puntuación compuesta que incluye la incidencia, la intensidad y la duración del dolor agudo y crónico asociado con el zóster en un periodo de seguimiento de seis meses.

En comparación con el placebo, ZOSTAVAX disminuyó 73% (intervalo de confianza de 95%, 46 a 87%) la incidencia del dolor intenso y persistente asociado con el zóster (puntuación intensidad x duración, mayor de 600). Tuvieron esa puntuación mayor de 600 once de las personas vacunadas con ZOSTAVAX y 40 de las que recibieron el placebo (figura 3).

En las personas vacunadas que presentaron zóster, ZOSTAVAX disminuyó significativamente el dolor en comparación con el placebo. Durante el periodo de seguimiento de seis meses, la puntuación intensidad x duración disminuyó 22% con ZOSTAVAX (promedio de la puntuación, 141 con ZOSTAVAX y 181 con el placebo; $p = 0.008$).

Figura 3
Puntuación intensidad x duración del dolor asociado con el zóster al paso del tiempo en el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster*



*La gráfica pequeña presenta el número de personas con puntuación intensidad x duración > 600 . Por ejemplo, un "peor dolor" diario con puntuación máxima de 10 durante más de 60 días daría una puntuación intensidad x duración mayor de 600.

En las personas vacunadas que presentaron neuralgia posherpética, ZOSTAVAX disminuyó significativamente el dolor en comparación con el placebo. En el periodo transcurrido desde 90 días después de la aparición de la erupción hasta el final del seguimiento, ZOSTAVAX disminuyó 57% la puntuación intensidad x duración (promedio de la puntuación, 347 con ZOSTAVAX y 805 con el placebo; $p = 0.016$).

Para evaluar el efecto de ZOSTAVAX sobre la interferencia de las actividades cotidianas por el zóster, se calculó para cada persona una puntuación combinada basada en la interferencia de la actividad general, del humor, de la capacidad de andar, del trabajo normal, de las relaciones con otras personas, del sueño y del disfrute de la vida. Cada uno de esos elementos se midió en una escala de 0 a 10, donde 0 indicaba ninguna interferencia y 10 interferencia máxima. En comparación con el placebo, ZOSTAVAX causó una disminución favorable, pero no estadísticamente significativa (8%) en el riesgo de sufrir una interferencia considerable de las actividades cotidianas (puntuación de la interferencia combinada ≥ 2 durante siete días o más), aparte de la eficacia de la vacuna contra el zóster. Entre las personas tratadas que presentaron zóster, ZOSTAVAX disminuyó significativamente la interferencia de las actividades cotidianas en comparación con el placebo. Durante el periodo de seguimiento de seis meses, la puntuación intensidad x duración de la interferencia combinada de las actividades cotidianas disminuyó 31% con ZOSTAVAX (promedio de la puntuación, 57 con ZOSTAVAX y 83 con el placebo; $p = 0.002$).

El uso de medicamentos antivirales en las 72 horas siguientes a la aparición de la erupción del zóster no tuvo un efecto significativo sobre la eficacia de ZOSTAVAX contra el dolor o la incidencia de la neuralgia posherpética. La proporción de pacientes que utilizaron analgésicos fue similar en los dos grupos. Por lo tanto, no fue probable que los analgésicos hayan contribuido a disminuir el dolor herpético o la incidencia de la neuralgia posherpética.

Las personas que recibieron ZOSTAVAX reportaron menos complicaciones que las que recibieron el placebo. La tabla 2 muestra el número de personas que tuvieron complicaciones específicas reportadas en el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster con una frecuencia de 1% o más.

Tabla 2
Número de personas con complicaciones específicas del zóster* reportadas en el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster

Complicación	ZOSTAVAX (N=19,270) (n = 321)	Placebo (N=19,276) (n = 659)
Alodinia	135	310
Sobreinfección bacteriana	3	7
Diseminación	5	11
Deterioro de la visión**	2	9
Parálisis de nervios motores periféricos	5	12
Ptosis palpebral**	2	9
Cicatrices	24	57
Hipoestesia	7	12

N=Número de pacientes distribuidos al azar.

n=Número de casos de zóster, incluyendo los que ocurrieron en los 30 días siguientes a la vacunación, con estos datos disponibles.

*Complicaciones reportadas en las personas con zóster con una frecuencia $\geq 1\%$ en uno o ambos grupos.

**El zóster oftálmico ocurrió en 35 personas vacunadas con ZOSTAVAX y en 69 de las que recibieron el placebo.

Se reportaron complicaciones viscerales como neumonía, hepatitis y meningoencefalitis en menos de 1% de los pacientes con zóster (tres casos de neumonía y uno de hepatitis en el grupo del placebo, y un caso de meningoencefalitis en el grupo de ZOSTAVAX).

Inmunogenicidad de ZOSTAVAX

En el estudio clínico de eficacia y seguridad de ZOSTAVAX (ZEST por sus siglas en inglés), las respuestas inmunes a la vacunación fueron evaluadas en una subcohorte con distribución al azar del 10% ($n=1,136$ para ZOSTAVAX y $n=1,133$ para placebo) de los sujetos enlistados en el ZEST. ZOSTAVAX provocó mayores respuestas inmunes específicas al virus de varicela zóster (VZV), 6 semanas después de la vacunación en comparación con placebo. El aumento en el nivel de anticuerpos frente a VZV, se demostró por el ensayo inmunoenzimático de adsorción de glicoproteínas (gpELISA) (2.3 veces la diferencia (95% IC [2.2, 2.4]), la media geométrica de los títulos [GMT] de 664 frente a 288 unidades gpELISA / mL, $p < 0.001$).

En el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster (SPS) se evaluaron las respuestas inmunes a la vacunación en un subgrupo de las personas que ingresaron al estudio ($N=1,395$). A las seis semanas después de la administración, ZOSTAVAX indujo mayores respuestas inmunes específicas contra el virus de varicela-zóster que el placebo. Se demostraron aumentos tanto en la concentración de anticuerpos contra el virus de varicela-zóster, medida por la prueba de ensayo inmunoenzimático de adsorción de glicoproteínas (gpELISA) (diferencia de 1.7 veces más, promedio geométrico de título de 479 contra 288 unidades gpELISA/ml, $p < 0.001$) y por la actividad de células T, medida por la prueba ImmunoSpot ligada a enzima del interferón-gamma del virus de varicela-zóster (IFN- ELISPOT) (diferencia de 2.2 veces más, promedio geométrico de título de 70 contra 32 células formadoras de manchas por millón de células mononucleares, $p < 0.001$).

En un análisis integrado de dos estudios clínicos que evaluaron la respuesta inmune a ZOSTAVAX cuatro semanas después de la vacunación, las respuestas generalmente fueron similares en sujetos de 50 a 59 años de edad ($n=389$) en comparación con los sujetos de 60 años de edad o mayores ($n=731$) (promedio geométrico de título de 668 vs. 614 unidades gpELISA/ml, respectivamente). El aumento promedio geométrico del título de la respuesta inmune tras la vacunación, medido por gpELISA, fue 2.6 (IC 95%: [2.4 a 2.9]) en los sujetos de 50-59 años de edad y 2.3 (IC 95%: [2.1 a 2.4]) en los sujetos de 60 años de edad o mayores.

Inmunogenicidad Después de la Administración Concomitante

En un estudio doble ciego, controlado, 762 adultos de 50 años de edad o mayores fueron distribuidos al azar a recibir una dosis de ZOSTAVAX administrada concomitantemente ($n=382$) o no concomitantemente ($n=380$) con la vacuna inactivada contra influenza. Los sujetos del concomitante recibieron ZOSTAVAX y la vacuna inactivada contra influenza en el Día 1 y placebo en la semana 4. Los sujetos del grupo no concomitante recibieron la vacuna inactivada contra influenza y placebo en el Día 1 y ZOSTAVAX en la semana 4. Cuatro semanas después de la vacunación, las respuestas de anticuerpos para ambas vacunas fueron similares, independientemente de que se administraran concomitantemente o no.

En un estudio clínico controlado, doble ciego, con 473 adultos de 60 años de edad o más, fueron asignados al azar para recibir ZOSTAVAX y PULMOVAX concomitantemente ($N=237$), o sólo PULMOVAX y 4 semanas más tarde la administración de ZOSTAVAX ($N=236$). A las cuatro semanas posteriores a la vacunación, los niveles de anticuerpos VZV (virus de varicela zóster) con el uso concomitante fueron significativamente más bajos que los niveles de anticuerpos VZV después de la administración no concomitante (GMT de 338 contra 484 unidades gpELISA/mL, respectivamente; relación GMT = 0.70 (IC del 95%: [0.61, 0.80])). Los niveles de anticuerpos VZV 4 semanas después de la vacunación se incrementaron 1.9 veces (95% IC: [1.7, 2.1]); cumplen el criterio de aceptación previamente especificado) en el grupo concomitante vs. 3.1 veces (95% IC: [2.8, 3.5]) en el grupo no concomitante. Las GMTs para los antígenos de PULMOVAX fueron comparables entre los dos grupos. El uso concomitante de ZOSTAVAX y PULMOVAX demostró un perfil de seguridad que fue generalmente similar al de las dos vacunas administradas de forma no concomitante.

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

En un estudio doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo, se administró ZOSTAVAX a 100 sujetos de 50 años de edad o mayores con antecedentes de HZ antes de la vacunación para evaluar la inmunogenicidad de ZOSTAVAX. A las 4 semanas después de la vacunación, ZOSTAVAX indujo significativamente mayores respuestas inmunes específicas contra el virus de varicela-zóster según mediciones con gpELISA en comparación con placebo (diferencia de 2.1 veces (95% IC: [1.5 a 2.9]), $p < 0.001$, promedio geométrico de título de 812 vs. 393 unidades gpELISA / ml). Las respuestas de anticuerpos contra el virus de varicela-zóster generalmente fueron similares en los sujetos de 50 a 59 años comparado con los sujetos de 60 años de edad o mayores.

Immunogenicidad en sujetos que toman corticosteroides sistémicos crónicos/mantenimiento

En un estudio clínico con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, ZOSTAVAX fue administrado a 206 sujetos de 60 años de edad o más que estaban recibiendo terapia crónica/mantenimiento con corticosteroides sistémicos a dosis equivalentes diarias de 5 a 20 mg de prednisona durante al menos 2 semanas antes de inicio, y 6 o más después de la vacunación para evaluar la inmunogenicidad y perfil de seguridad de ZOSTAVAX. En comparación con placebo, ZOSTAVAX indujo una mayor VVZ específica gpELISA anticuerpos GMT a las 6 semanas posteriores a la vacunación (GMT 531.1 vs 224.3 de unidades gpELISA / ml, respectivamente). La media geométrica de las veces en que aumentó el anticuerpo VVZ, medida por gpELISA, antes y después de la vacunación era de 2,3 (95% CI: [2,0 a 2,7]) en el grupo de ZOSTAVAX en comparación con 1,1 (95% CI: [1,0 a 1,2]) en el grupo placebo (véase VI CONTRAINDICACIONES).

Estudio SPS subestudio de persistencia a corto plazo (STPS por sus siglas en inglés)

El STPS se inició para acumular información sobre la persistencia de la eficacia de la vacuna y para preservar un subconjunto de temas para el subestudio persistencia a largo plazo (LTPS por sus siglas en inglés). El STPS incluyó a 7,320 sujetos vacunados previamente con ZOSTAVAX y 6,950 vacunados previamente con placebo en el SPS. La edad media al momento de inscribirse en el STPS era de 73.3 años. Durante el curso del STPS, a los sujetos que recibieron placebo se les ofreció ZOSTAVAX, en ese momento se consideró que habían completado el STPS.

Los análisis de eficacia de la vacuna para el STPS se basaron en datos recolectados primordialmente de 4 a 7 años posteriores a la vacunación en el SPS. La mediana de seguimiento en el STPS era ~1.2 (el intervalo es de 1 día a 2.2 años). En el STPS, había 84 casos evaluables de HZ en el grupo de ZOSTAVAX y 95 casos evaluables en el grupo placebo. La eficacia estimada de la vacuna para la incidencia de HZ durante el periodo de seguimiento del STPS fue del 39.6% (18.2%, 55.5%). La eficacia estimada de la vacuna para la incidencia de la neuralgia posherpética fue del 60.1% (-9.8%, 86.7%). La eficacia estimada de la vacuna para la "carga del dolor" del HZ fue del 50.1% (14.1%, 71.0%).

No hubo experiencias adversas serias reportadas en el STPS relacionadas con la vacuna.

Estudio SPS subestudio de persistencia a largo plazo (LPTS)

Tras la finalización del STPS, el estudio abierto LPTS evaluó la duración de la protección contra el HZ, neuralgia posherpética y "carga del dolor" del HZ de ZOSTAVAX en sujetos vacunados en el SPS. Participaron en el LPTS un total de 6,687 sujetos previamente vacunados con ZOSTAVAX en el SPS. La edad promedio al momento de inscribirse al LPTS fue de 74.5 años.

Debido a que a los sujetos tratados con placebo se les ofreció previamente la vacuna durante el STPS, un grupo control con placebo concurrente no estaba disponible para el cálculo de la eficacia de la vacuna para el LPTS. Por lo tanto, los receptores de placebo anteriores se utilizaron como grupo de referencia para el cálculo de eficacia de la vacuna en el LPTS.

Los análisis del LPTS para la eficacia de la vacuna basados en los datos recolectados primordialmente del año 7 al 10 posteriores a la vacunación en el SPS. La mediana de seguimiento durante el LPTS fue de ~3.9 años (el rango es de una semana a 4.75 años). Hubo 263 casos evaluables de HZ durante el periodo de seguimientos del LPTS. La eficacia estimada de la vacuna para la incidencia durante el periodo de seguimiento del LPTS fue de 21.1% (10.9%, 30.4%). La eficacia estimada de la vacuna para la incidencia de neuralgia posherpética fue del 35.4% (8.8%, 55.8%). La eficacia estimada para la vacuna para la "carga del dolor" del HZ fue del 37.3% (26.7%, 46.4%). La Eficacia observada de la vacuna en el LPTS es generalmente consistente con la eficacia de la vacuna para el HZ observada durante el SPS en el grupo de 70 años de edad y es consistente con la edad actual del grupo de cohorte

No hubo experiencias adversas serias reportadas en el LPTS relacionadas con la vacuna.

VI. CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna, incluyendo la gelatina.

Antecedentes de reacción anafiláctica o anafilactoide a la neomicina (cada dosis de la vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina). Generalmente, la alergia a la neomicina se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, un antecedente de dermatitis de contacto debida a la neomicina no es una contraindicación para recibir vacunas de virus vivos.

Estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida debidos a trastornos como leucemias agudas o crónicas, linfoma, otras alteraciones que afectan la médula ósea o el sistema linfático, inmunosupresión por VIH/SIDA, o deficiencias inmunitarias celulares.

Tratamientos inmunosupresores (incluyendo las dosis altas de corticosteroides); sin embargo, ZOSTAVAX no está contraindicado en las personas que están recibiendo corticosteroides tópicos o inhalados, corticosteroides sistémicos a dosis bajas, o como tratamiento de reemplazo (por ejemplo, en la insuficiencia suprarrenal).

Tuberculosis activa no tratada.

Embarazo (véase *Embarazo* en VIII PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA).

VII. PRECAUCIONES GENERALES

El profesional de la salud debe preguntar al paciente si ha tenido alguna reacción a una dosis anterior de cualquier vacuna que contenga virus de varicela-zóster (véase VI CONTRAINDICACIONES).

Como con cualquier vacuna, se deben tener los medios terapéuticos adecuados, incluyendo epinefrina inyectable (al 1:1,000), para usarlos inmediatamente si ocurre una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se debe considerar posponer la vacunación si el paciente tiene fiebre de más de 38.5°C.

No se han determinado la seguridad y la eficacia de ZOSTAVAX en adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con o sin signos de inmunodeficiencia (véase VI CONTRAINDICACIONES).

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con ZOSTAVAX no proteja a todos los que la reciben.

Transmisión

En los ensayos clínicos con ZOSTAVAX no se ha reportado la transmisión del virus de la vacuna. Sin embargo, la experiencia obtenida después de la salida al mercado sugiere que en raros casos los vacunados que presentan una erupción semejante a la varicela pueden transmitir el virus de la vacuna a los contactos susceptibles. También se ha reportado, pero no se ha confirmado, la transmisión del virus de la vacuna por personas que recibieron la vacuna contra la varicela y no presentaron dicha erupción; ese es un riesgo teórico de la vacunación con ZOSTAVAX. Se debe comparar el riesgo de transmitir el virus atenuado de la vacuna a las personas susceptibles con el de presentar el HZ natural y transmitirlo a esas personas.

Empleo en niños

No se recomienda administrar ZOSTAVAX a niños.

Empleo en personas de edad avanzada

El promedio de edad de las personas incluidas en el estudio clínico más extenso de ZOSTAVAX (n=38,546) fue 69 años (rango, 59 a 99 años). De las 19,270 personas que recibieron ZOSTAVAX, 10,378 tenían 60 a 69 años, 7,629 tenían 70 a 79 años, y 1,263 eran mayores de 80 años. Se demostró que ZOSTAVAX fue generalmente seguro y eficaz en esos pacientes.

VIII. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA

Embarazo
No se han hecho estudios de reproducción en animales con ZOSTAVAX. No se sabe si ZOSTAVAX puede causar daños al feto o afectar la capacidad reproductora si se administra a una mujer embarazada. Sin embargo, se sabe que la infección con el virus de varicela-zóster natural puede causar daño fetal. Por lo tanto, no se debe administrar ZOSTAVAX a una mujer embarazada, y se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación (véase VI CONTRAINDICACIONES).

Madres lactantes

No se sabe si el virus de la varicela-zóster es excretado con la leche humana. Por lo tanto, debido a que algunos virus sí son excretados con la leche, se debe tener precaución si se administra ZOSTAVAX a una mujer que está amamantando.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En los ensayos clínicos se ha evaluado la seguridad de ZOSTAVAX en más de 32,000 personas mayores de 50 años, y fue generalmente bien tolerado.

Estudio clínico de eficacia y seguridad de ZOSTAVAX (ZEST) en sujetos de 50 a 59 años de edad

En el estudio ZEST, los sujetos recibieron una dosis única, ya fuera de ZOSTAVAX (n= 11,184) o placebo (n=11,212) y se monitorizó la seguridad general a través del estudio. Durante el estudio un sujeto vacunado reportó una reacción adversa seria con ZOSTAVAX (reacción anafiláctica).

Todos los sujetos que recibieron una tarjeta de registro de vacunación (VCR por sus siglas en inglés) para registrar los eventos adversos que ocurrieran del día 1 al 42 posteriores a la vacunación, además de someterse a un monitoreo de seguridad de rutina durante todo el estudio.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y muy comunes ($\geq 1/10$) relacionadas con el sitio de inyección de la vacuna, fueron reportadas en el estudio ZEST. Varias experiencias adversas fueron solicitadas (días 1 a 5 posteriores a la vacunación) y se designan con el símbolo *.

Trastornos del sistema nervioso

Común: cefalea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Comunes: hematoma, calor, induración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Comunes: dolor en las extremidades

La incidencia global de eventos adversos relacionados con el lugar de inyección de la vacuna fue significativamente mayor en sujetos vacunados con ZOSTAVAX vs. los que recibieron placebo (63.9% para ZOSTAVAX y 14.4% para placebo).

En el periodo de reporte de 42 días posterior a la vacunación en el estudio ZEST, erupciones de varicela fueron reportadas por 34 sujetos en lugares diferentes al de inyección (19 para ZOSTAVAX y 36 para placebo). De las 24 muestras que fueron adecuadas para la reacción en cadena de polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), se detectó VVZ de tipo salvaje en 10 (3 para ZOSTAVAX y 7 para placebo) de éstos especímenes. La cepa Oka/ Merck del VVZ no se detectó en ninguna de éstas muestras.

Dentro de esos mismos 42 días posteriores a la vacunación en el periodo de reporte del estudio ZEST, 124 sujetos reportaron erupciones parecidas a varicela (69 para ZOSTAVAX y 55 para placebo). De 23 especímenes que estaban disponibles y adecuadas para la prueba de PCR, VVZ se detectó en uno de estos especímenes del drupo de sujetos que recibieron ZOSTAVAX; sin embargo, la cepa del virus (cepa Oka/ Merck tipo salvaje) no se pudo determinar.

Shingles Prevention Study (SPS), (estudio de prevención de herpes zóster) en sujetos de 60 años y mayores

En el más extenso de esos ensayos, el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster (SPS, por sus siglas en inglés), 38,546 personas recibieron una sola dosis de ZOSTAVAX (n=19,270) o de un placebo (n=19,276) y se evaluó la seguridad durante todo el estudio. Se reportaron reacciones adversas importantes en dos de las que recibieron ZOSTAVAX (exacerbación del asma y polimialgia reumática) y en tres de las que recibieron el placebo (síndrome de Goodpasture, reacción anafiláctica y polimialgia reumática).

En el Subestudio de Vigilancia de las Reacciones Adversas se entregaron tarjetas de reporte a un subgrupo de personas del estudio SPS (3,345 de las que recibieron ZOSTAVAX y 3,271 de las que recibieron el placebo), para que anotaran las reacciones adversas que ocurrieran en los días 0 a 42 después de la vacunación, además de la vigilancia usual de la seguridad durante todo el estudio.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y muy comunes ($\geq 1/10$) relacionadas con el sitio de inyección de la vacuna, fueron reportadas en el Adverse Event Monitoring Substudy (subestudio de monitoreo de eventos adversos). La mayoría de estas experiencias adversas fueron reportadas como de intensidad media. Varias experiencias adversas fueron frecuentes (0-4 días posteriores a la vacunación). Y son designadas con el símbolo *.

Trastornos del sistema nervioso
Común: cefalea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Muy comunes: eritema, * dolor/hiperestesia, * hinchazón*
Comunes: hematoma, prurito, calor

La incidencia general de las reacciones adversas en el sitio de la inyección relacionadas con la vacuna fue significativamente mayor con ZOSTAVAX (48%) que con el placebo (17%).

En los demás pacientes del estudio SPS se hizo la vigilancia usual de la seguridad, pero no se les dieron tarjetas de reporte. Los tipos de reacciones que se reportaron en ellos fueron generalmente similares a los observados en el subgrupo del Subestudio de Vigilancia de las Reacciones Adversas.

Dentro del periodo de reporte de 42 días del estudio SPS, el número total de pacientes que tuvieron erupciones zosteriformes fue pequeño (17 con ZOSTAVAX, 36 con el placebo; $p=0.009$). De 41 de esas 53 personas se obtuvieron muestras adecuadas para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa, y se detectó el virus de varicela-zóster natural en 25 de ellos (cinco de los que recibieron ZOSTAVAX y 20 de los que recibieron el placebo). En ninguna de las muestras se detectó la cepa Oka/Merck del virus.

Dentro de ese mismo periodo de 42 días después de la vacunación en el estudio SPS, el número de pacientes con erupciones similares a la varicela también fue pequeño. Se obtuvieron diez muestras adecuadas para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa, y en ninguna de ellas se detectó el virus de varicela-zóster.

En los demás ensayos clínicos que apoyaron la licencia inicial de la formulación congelada de ZOSTAVAX las incidencias reportadas de erupciones zosteriformes y similares a la varicela fuera del sitio de la inyección en los 42 días siguientes a la vacunación también fueron bajas, tanto en las personas que recibieron la vacuna como en las que recibieron el placebo. De los 17 casos reportados de esas erupciones, en diez se obtuvieron muestras adecuadas para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. Se identificó la cepa Oka/Merck del virus en las muestras de las lesiones de sólo dos de las personas con erupción similar a la varicela (que se inició los Días 8 y 17, respectivamente).

En los estudios clínicos con ZOSTAVAX en personas mayores de 50 años, incluyendo el estudio de administración concomitante con la vacuna inactivada contra la influenza, el perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en el Subestudio de Vigilancia de las Reacciones Adversas del SPS. Sin embargo, en esos estudios, la incidencia reportada de reacciones adversas leves a moderadas en el sitio de la inyección fue mayor en las de 50 a 59 años que en las mayores de 60 años.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, ensayo clínico aleatorizado, ZOSTAVAX fue administrado a 100 sujetos de 50 años de edad o mayores con antecedentes de HZ antes de la vacunación para evaluar la inmunogenicidad de ZOSTAVAX y el perfil de seguridad. En este ensayo clínico, el perfil de seguridad fue generalmente similar a la observada en el subestudio de monitorización de eventos adversos del estudio SPS.

Para resolver dudas sobre las personas de las que no se sabía si ya habían sido vacunadas antes con ZOSTAVAX, se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad de una segunda dosis de ZOSTAVAX. En un estudio doble ciego comparativo con un placebo, 98 personas mayores de 60 años recibieron una segunda dosis de ZOSTAVAX 42 días después de la primera dosis; la vacuna fue generalmente bien tolerada. La frecuencia de las reacciones adversas relacionadas con la vacuna después de esa segunda dosis fue generalmente similar a la observada después de la primera dosis.

Experiencia después de la comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido identificadas durante la comercialización de ZOSTAVAX. Debido a que estas reacciones han sido reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, en general no es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer alguna relación causal con la vacuna.

Trastornos gastrointestinales: náusea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: erupción

Trastornos musculoesqueléticos y tejido conectivo: artralgia; mialgia

Trastornos generales y en el sitio de administración: erupción en el sitio de la inyección; urticaria en el sitio de inyección; pirexia; linfadenopatía transitoria en el sitio de la inyección

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se debe mezclar ZOSTAVAX con ningún otro medicamento en la misma jeringa. Otros medicamentos inyectables se deben administrar por separado en otros lugares del cuerpo.

No se ha evaluado la administración concomitante de ZOSTAVAX y medicamentos antivirales eficaces contra el virus de varicela-zóster.

ZOSTAVAX y PULMOVAX no deben administrarse concomitantemente ya que su uso concomitante resultó en una reducción en la inmunogenicidad de ZOSTAVAX (véase V FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS).

XI. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Evaluaciones de rutina de laboratorio no fueron hechas durante los estudios clínicos; por ello no se han reportado alteraciones en las pruebas de laboratorio.

XII. PRECAUCIONES O EFECTOS RELACIONADOS CON CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y DESARROLLO

No se ha evaluado el potencial carcinogénico, mutagénico o de alteración de la fertilidad de ZOSTAVAX.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA.

No se inyecte por vía intravenosa.

Se debe administrar una sola dosis. No se sabe cuánto dura la protección después de la vacunación con ZOSTAVAX. En el Estudio sobre la Prevención del Herpes Zóster (SPS, por sus siglas en inglés) se demostró la protección durante cuatro años de seguimiento. Aún no se ha determinado si es necesaria la revacunación.

ZOSTAVAX no es un tratamiento del zóster ni de la neuralgia posherpética.

ZOSTAVAX se puede administrar concomitantemente con la vacuna inactivada contra influenza utilizando jeringas diferentes.

Reconstitúyase inmediatamente después de sacarlo del refrigerador.

Para reconstituir la vacuna úsese únicamente el diluyente que se proporciona con ella, que no contiene conservadores u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

Frasco de diluyente:

Para reconstituir la vacuna, aspire con una jeringa todo el contenido del frasco del diluyente, inyéctese en el frasco de vacuna liofilizada, y mézclase bien agitando el frasco suavemente. Aspire todo el contenido con una jeringa e inyéctese por vía subcutánea el volumen total de la vacuna reconstituida, de preferencia en la cara externa del brazo (región deltoidea).

Jeringas prellenadas con diluyente

Para reconstituir la vacuna, inyecte todo el diluyente de la jeringa prellenada en el frasco de la vacuna liofilizada, y mézclase bien agitando el frasco suavemente. Aspire todo el contenido en la jeringa e inyéctese por vía subcutánea el volumen total de la vacuna reconstituida, de preferencia en la cara externa del brazo (región deltoidea).

SE RECOMIENDA ADMINISTRAR LA VACUNA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE RECONSTITUIRLA, PARA MINIMIZAR LA PÉRDIDA DE POTENCIA. DESECHESE LA VACUNA RECONSTITUIDA QUE NO SE HAYA ADMINISTRADO EN LOS 30 MINUTOS SIGUIENTES A SU RECONSTITUCIÓN.

No se congele la vacuna reconstituida.

PRECAUCIÓN: Para cada inyección y/o reconstitución de ZOSTAVAX se debe usar una jeringa estéril y libre de conservadores, antisépticos y detergentes, porque estas sustancias podrían inactivar el virus de la vacuna.

Es importante usar una jeringa y una aguja estériles distintas para cada paciente, para evitar la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Las agujas se deben desechar apropiadamente sin volver a ponerles su funda.

Si las características de la solución y del envase lo permiten, los medicamentos parenterales se deben examinar visualmente antes de administrarlos, en busca de partículas o cambios de coloración. Una vez reconstituido, ZOSTAVAX es un líquido semi opaco a translúcido, incoloro a amarillo claro.

XIV. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL (ANTÍDOTOS)

No hay datos acerca de la sobredosificación.

XV. PRESENTACIÓN

Caja con 1 ó 10 frascos ampula de 0.65 ml de dosis única y caja con 1 ó 10 frascos o jeringas prellenadas con diluyente estéril.

XVI. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Para asegurar que no ocurra ninguna pérdida de potencia, durante su transporte la vacuna se debe mantener a una temperatura de 8°C (46°F) o menor.

ZOSTAVAX **SE DEBE MANTENER REFRIGERADO** a una temperatura media de 2 a 8°C (36-46°F) o menor hasta que sea reconstituido para inyectarlo (véase XIII DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). El diluyente se debe conservar por separado a la temperatura ambiente (20 a 25°C) o en el refrigerador (a 2-8°C).

Antes de la reconstitución, protéjase la vacuna de la luz.

DESECHESE LA VACUNA RECONSTITUIDA QUE NO SE HAYA INYECTADO EN LOS 30 MINUTOS SIGUIENTES A LA RECONSTITUCIÓN.

NO SE CONGELE LA VACUNA RECONSTITUIDA.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. WPC-V211-ZST-R-I-072012. ZOSTAVAX es marca registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

XVIII. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Merck Sharp & Dohme de Mexico, S.A. de C.V.
Av. San Jerónimo # 369 piso 8, Col. La Otra Banda, 01090 México D.F. Tel. 5481-9600.
<http://msd.com.mx>

XIX. NÚMERO DE REGISTRO Y DE IPP

Reg. No. 1236M2009 SSA IPP No.
—oO—