

ZOSTAVAX[®]

vacina herpes-zóster (atenuada)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Pó Liófilo Injetável

Cada dose de 0,65 mL contém: pelo menos 19.400 UFP (Unidades Formadoras de Placa) de vírus da varicela-zóster da cepa Oka/Merck



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZOSTAVAX® vacina herpes-zóster (atenuada)

APRESENTAÇÕES

ZOSTAVAX® é apresentada em cartucho contendo 1 frasco-ampola de dose única com pó liofilizado para solução injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluente.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO (A PARTIR DE 50 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,65 mL contém: pelo menos 19.400 UFP (Unidades Formadoras de Placa) do vírus varicela-zóster (VVZ) da cepa Oka/Merck. ZOSTAVAX®, quando reconstituída conforme indicado, é uma preparação estéril para administração subcutânea. Após reconstituição, a vacina deve ser imediatamente utilizada para minimizar a perda de potência.

Excipientes: sacarose, gelatina (suína hidrolisada), ureia, cloreto de sódio, levoglutamato de sódio monoidratado, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico, cloreto de potássio, componentes residuais de células MRC-5 incluindo DNA e proteína, traços de neomicina e soro de bezerro. O produto não contém conservantes.

Diluyente: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ZOSTAVAX® é indicada para:

- prevenção do herpes-zóster;
- prevenção de neuralgia pós-herpética (NPH);
- redução da dor aguda e crônica associada ao herpes-zóster.

ZOSTAVAX® é indicada para imunização de indivíduos a partir de 50 anos de idade.

ZOSTAVAX® pode ser administrada concomitantemente com a vacina influenza (inativada) (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Avaliação da eficácia clínica conferida por ZOSTAVAX®

Estudo de Segurança e Eficácia de ZOSTAVAX® (ESEZ) em indivíduos de 50 a 59 anos de idade

No estudo (ESEZ) com ZOSTAVAX®, um ensaio clínico controlado com placebo e duplo-cego, no qual 22.439 indivíduos de 50 a 59 anos de idade foram distribuídos de maneira randômica para receber dose única de ZOSTAVAX® (n=11.211) ou placebo (n=11.228) e foram acompanhados quanto ao desenvolvimento do herpes-zóster por uma média de 1,3 anos (intervalo de 0 a 2 anos). Todos os casos suspeitos de herpes-zóster foram julgados por um comitê de avaliação clínica. A confirmação final dos casos de herpes-zóster foi realizada pela reação em cadeia da polimerase (PCR) (86%), ou na ausência de detecção do vírus, conforme determinado pelo comitê de avaliação clínica (14%).

ZOSTAVAX® reduziu significativamente a incidência de herpes-zóster quando comparada com o placebo (30 casos [2,0/1.000 pessoas-ano] versus 99 casos [6,6/1000 pessoas-ano], respectivamente; p<0,001). A eficácia protetora de ZOSTAVAX® contra o herpes-zóster foi de 69,8% (IC 95%: 54,1 a 80,6%).

Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ) em indivíduos a partir de 60 anos de idade

No Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ), um ensaio clínico controlado com placebo e duplo-cego de ZOSTAVAX®, 38.546 indivíduos a partir dos 60 anos de idade foram distribuídos de maneira randômica para receber dose única de ZOSTAVAX® (n=19.270) ou de placebo (n=19.276) e foram acompanhados quanto ao desenvolvimento de herpes-zóster em média por 3,1 anos (intervalo de 1 dia a 4,9 anos). A randomização foi estratificada por idade, 60 a 69 e ≥70 anos de idade. Todos os casos suspeitos de herpes-zóster foram julgados por um comitê de avaliação clínica. Foi realizada a confirmação final dos casos de herpes-zóster por PCR, cultura local ou decisão do comitê de avaliação clínica, nessa ordem. Nos dois grupos vacinados (ZOSTAVAX® e placebo), os indivíduos que desenvolveram herpes-zóster receberam fosciclovir e, quando necessário, medicamentos para dor. A gravidade da dor foi avaliada de acordo com a pontuação de "pior dor" em uma escala de 0 a 10, utilizando o inventário resumido de dor do zóster, um questionário validado. Uma pontuação ≥3 foi considerada clinicamente significativa, pois se correlaciona com interferência significativa nas atividades da vida diária (AVD).

ZOSTAVAX® reduziu significativamente o risco de desenvolvimento de herpes-zóster e NPH, em comparação ao placebo. Além disso, ZOSTAVAX® reduziu significativamente a dor aguda e crônica associada ao herpes-zóster, medida pela escala de impacto da doença (IDD) da dor do herpes-zóster (**Tabela 1**).

Tabela 1
Eficácia de ZOSTAVAX® comparada ao placebo
no Estudo de Prevenção do Zóster

Desfecho	Eficácia da vacina	IC de 95%
Incidência de herpes-zóster	51%	44% a 58%
Incidência de neuralgia pós-herpética*	67%	48% a 79%
IDD de dor do herpes-zóster**	61%	51% a 69%

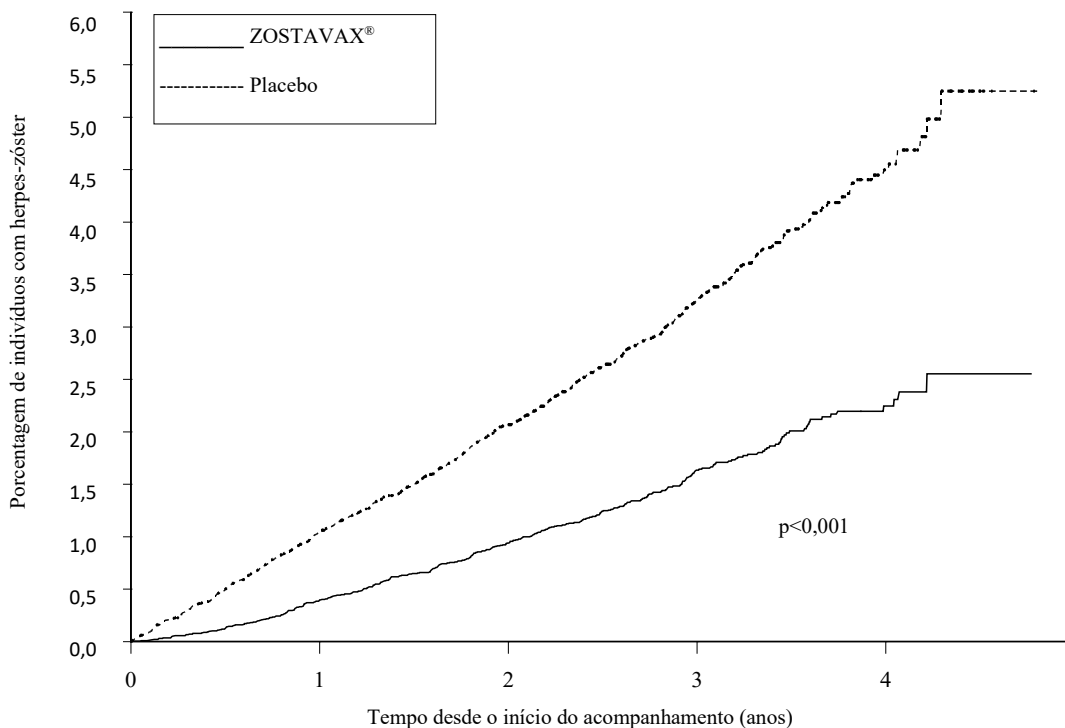
*Dor clinicamente significativa relacionada ao herpes-zóster que surge ou persiste pelo menos 90 dias após o início da erupção cutânea.

**A pontuação IDD de dor do herpes-zóster é uma pontuação composta que incorpora incidência, gravidade e duração da dor aguda e crônica associada ao herpes-zóster ao longo do acompanhamento de 6 meses.

ZOSTAVAX® diminuiu significativamente a incidência de herpes-zóster em comparação ao placebo (315 casos [5,4/1.000 pessoas-ano] versus 642 casos [11,1/1.000 pessoas-ano], respectivamente; p<0,001). A eficácia protetora de ZOSTAVAX® foi de 51% (IC de 95%: 44% a 58%). ZOSTAVAX® reduziu a incidência de herpes-zóster em 64% (IC de 95%: 56% a 71%) em indivíduos com 60 a 69 anos de idade e em

38% (IC de 95%: 25% a 48%) em indivíduos com ≥ 70 anos de idade. A incidência cumulativa de herpes-zóster ao longo do tempo naqueles que receberam a vacina também foi significativamente reduzida ($p < 0,001$; **Figura 1**).

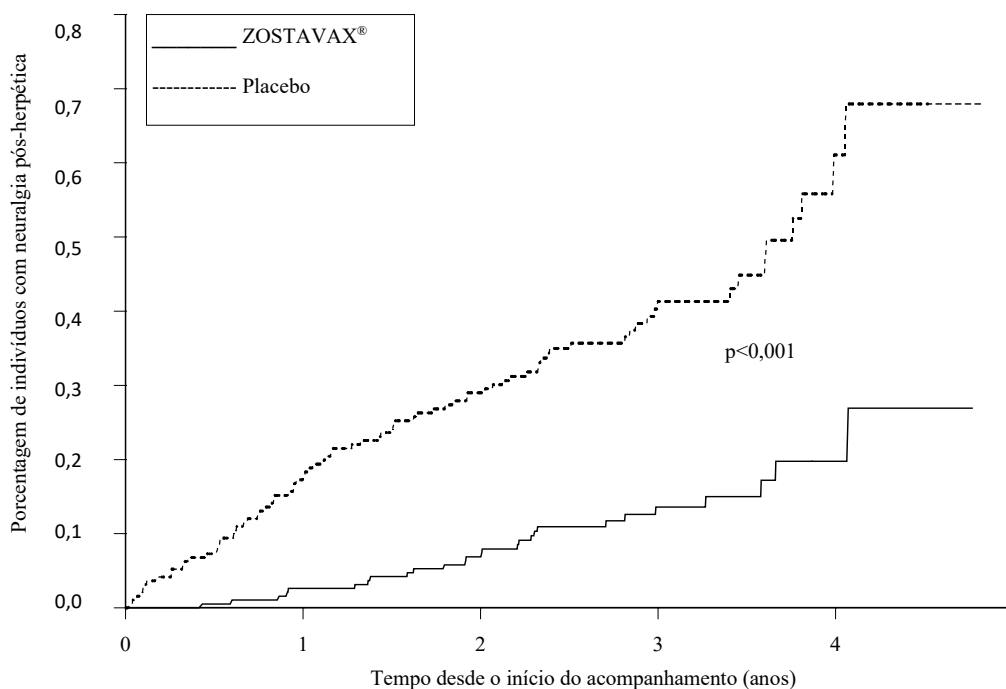
Figura 1
Curva de Kaplan-Meier da incidência cumulativa de herpes-zóster ao longo do tempo*
no Estudo de Prevenção do Zóster



* Um número limitado de indivíduos foi acompanhado após o ano 4.

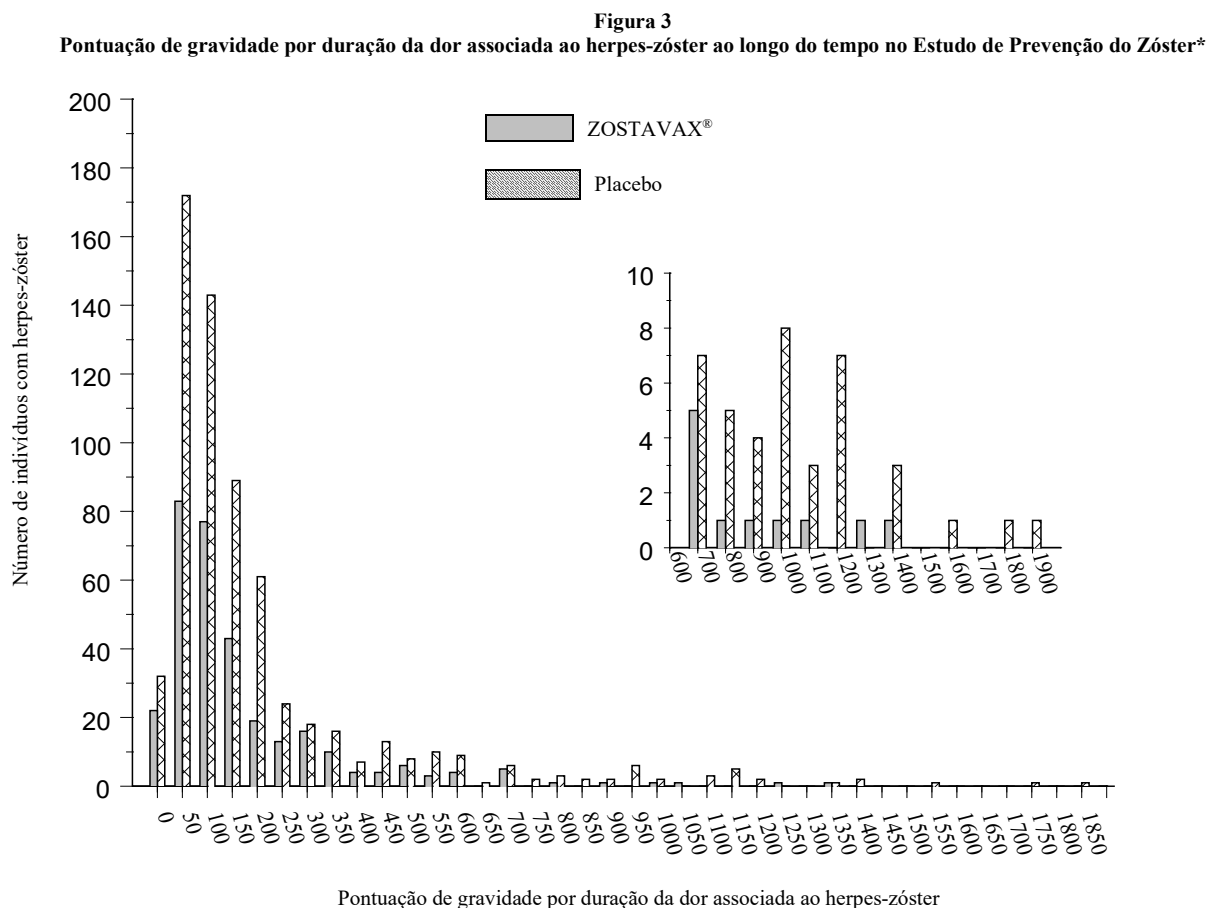
ZOSTAVAX® diminuiu a incidência de NPH em comparação ao placebo (27 casos [0,5/1.000 pessoas-ano] *versus* 80 casos [1,4/1.000 pessoas-ano], respectivamente; $p < 0,001$). Nesse estudo, a definição de NPH foi dor clinicamente significativa associada ao herpes-zóster que surge ou persiste pelo menos 90 dias após o início da erupção cutânea. A eficácia protetora de ZOSTAVAX® contra NPH foi de 67% (IC de 95%: 48% a 79%) e a redução da incidência da NPH foi semelhante nos dois grupos etários (60 a 69 e ≥ 70 anos de idade). Além disso, a eficácia de ZOSTAVAX® não se alterou significativamente quando se definiu a NPH com outros limites alternativos de tempo (30, 60, 120 ou 182 dias) para duração da dor. ZOSTAVAX® reduziu significativamente a incidência cumulativa de NPH ao longo do tempo em comparação ao placebo ($p < 0,001$; **Figura 2**).

Figura 2
Curva de Kaplan-Meier da incidência cumulativa de neuralgia pós-herpética ao longo do tempo*
no Estudo de Prevenção do Zóster



* Foi acompanhado um número limitado de indivíduos após o ano 4.

ZOSTAVAX® reduziu a pontuação da escala de IDD da dor do herpes-zóster em aproximadamente 61% (IC de 95% : 51% a 69%), em comparação ao placebo. ZOSTAVAX® reduziu a pontuação da escala de IDD da dor do herpes-zóster em extensão similar para as duas faixas etárias (60 a 69 e ≥ 70 anos de idade). A pontuação da escala de IDD da dor do herpes-zóster é uma pontuação composta que incorpora incidência, gravidade e duração da dor aguda e crônica associada ao herpes-zóster ao longo do acompanhamento de 6 meses. ZOSTAVAX® reduziu a incidência de dor grave e de longa duração associada ao herpes-zóster (pontuação de gravidade por duração da dor > 600) em 73% (IC de 95% : 46% a 87%) em comparação ao placebo. Onze pacientes que receberam ZOSTAVAX® apresentaram pontuações de gravidade por duração > 600, em comparação com 40 indivíduos que receberam placebo (**Figura 3**). Entre os indivíduos que desenvolveram herpes-zóster, ZOSTAVAX® reduziu significativamente a dor relacionada ao herpes-zóster em comparação ao placebo. Ao longo do período de acompanhamento de 6 meses, houve redução de 22% na pontuação de gravidade por duração (pontuações médias de 141 para ZOSTAVAX® e 181 para o placebo; $p=0,008$).



* O suplemento apresenta o número de indivíduos com pontuação de gravidade por duração > 600. Por exemplo, a pior dor diária classificada com a pontuação máxima de 10 por > 60 dias resultaria em pontuação de gravidade por duração > 600.

Entre os indivíduos vacinados que desenvolveram NPH, ZOSTAVAX® reduziu significativamente a dor associada à NPH em comparação ao placebo. No período de 90 dias após o início da erupção cutânea até o final do acompanhamento, houve redução de 57% na pontuação de gravidade por duração [pontuações médias de 347 para ZOSTAVAX® e 805 para o placebo; $p=0,016$].

Para avaliar o impacto de ZOSTAVAX® na interferência nas AVD associadas ao herpes-zóster, foi calculada uma pontuação combinada para cada indivíduo, baseada na interferência nas atividades gerais, humor, deambulação, trabalho normal, relacionamentos sociais, sono e satisfação com a vida. Cada item foi avaliado em uma escala de 0 a 10 (0 – nenhuma interferência; 10 – interferência máxima). Em comparação com o placebo, ZOSTAVAX® proporcionou redução favorável, mas não estatisticamente significativa (8%), do risco de apresentar interferência significativa nas AVD (definida como pontuação combinada de interferência nas AVD ≥ 2 por ≥ 7 dias), além da eficácia da vacina para herpes-zóster. Entre os indivíduos vacinados que desenvolveram herpes-zóster, ZOSTAVAX® reduziu significativamente a interferência nas AVD em comparação ao placebo. Ao longo do período de acompanhamento de 6 meses, houve redução de 31% na pontuação de gravidade por duração para interferência nas AVD combinadas (pontuações médias de 57 para ZOSTAVAX® e 83 para o placebo; $p=0,002$).

O uso de medicamentos antivirais em até 72 horas do início da erupção cutânea do herpes-zóster não alterou a eficácia de ZOSTAVAX® na incidência de dor do herpes-zóster ou de NPH. As proporções de indivíduos que utilizaram medicamentos com efeitos analgésicos foram equilibradas entre os grupos, portanto o uso desses medicamentos provavelmente não contribuiu para a redução da incidência de dor do herpes-zóster ou de NPH.

Foram relatadas menos complicações por indivíduos que receberam ZOSTAVAX® em comparação aos indivíduos que receberam placebo. O número de indivíduos com complicações específicas do herpes-zóster, relatado no EPZ com frequência $\geq 1\%$, encontra-se na **Tabela 2**.

Tabela 2
Número de indivíduos com complicações específicas* do herpes-zóster relatadas no Estudo de Prevenção do Zóster

Complicação	ZOSTAVAX® (N = 19.270) (n = 321)	Placebo (N = 19.276) (n = 659)
Alodinia	135	310
Superinfecção bacteriana	3	7
Disseminação	5	11
Comprometimento da visão**	2	9
Paralisia de nervos periféricos (motora)	5	12
Ptose**	2	9
Cicatrizes	24	57
Perda sensorial	7	12

N= número de indivíduos randomizados.

n= número de casos de herpes-zóster, incluindo casos que ocorreram até 30 dias pós-vacinação, com dados disponíveis.

*Complicações relatadas com frequência ≥ 1% em pelo menos um grupo vacinado entre os indivíduos com herpes-zóster.

**Houve herpes-zóster oftálmico em 35 indivíduos que receberam ZOSTAVAX® versus 69 indivíduos que receberam placebo.

Foram relatadas complicações viscerais como pneumonite, hepatite e meningoencefalite por menos de 1% dos indivíduos com herpes-zóster (3 casos de pneumonite e 1 caso de hepatite no grupo placebo; 1 caso de meningoencefalite no grupo da vacina).

Estudo de eficácia em longo prazo em indivíduos a partir de 50 anos de idade

Uma análise interina de um grande estudo de coorte observacional prospectivo, em andamento nos Estados Unidos, sobre a eficácia a longo prazo de ZOSTAVAX® em indivíduos com idade ≥ 50 anos no momento da vacinação, mostrou que ZOSTAVAX® é eficaz na redução da incidência de herpes-zóster (HZ) e NPH em indivíduos vacinados quando comparados a um grupo referência não vacinado.

Durante o período de 2007 a 2014, em um grupo de 1.355.720 participantes do estudo, 392.677 receberam ZOSTAVAX®. Um total de 48.889 casos confirmados de HZ e 3.316 casos confirmados de NPH (> 90 dias de dor associada ao zoster) foram observados.

A eficácia da vacina (EV) contra HZ foi avaliada por até oito anos após a vacinação. A EV estimada por idade na vacinação e a taxa estimada de EV durante os primeiros 3 e 5 anos pós-vacinação são mostradas abaixo (ver Tabela 3).

Tabela 3
EV* de ZOSTAVAX® contra HZ ao longo do Período do Estudo e Taxa acima de 3 e 5 anos, por Idade de Vacinação. 2007 a 2014

	Idade na Vacinação†				
	50-59 anos	60-69 anos	70-79 anos	80+ anos	Entre grupos de todas as idades
	EV % (95% IC)	EV % (95% IC)	EV % (95% IC)	EV % (95% IC)	EV % (95% IC)
EV ao longo do período do estudo‡					
2007-2014	60% (53, 65)	51% (48, 53)	46% (43, 49)	47% (43, 52)	49% (48, 51)
Média EV§					
3-anos pós-vacinação	60% (52, 66)	55% (52, 57)	50% (47, 53)	48% (43, 53)	52% (51, 54)
5-anos pós-vacinação	¶	49% (47, 52)	46% (43, 48)	44% (38, 49)	47% (46, 49)

* EV foi estimada para o primeiro episódio de herpes-zoster durante o acompanhamento e foi calculado como (1-relação de risco)*100.

† Modelo Cox ajustado por tempo no calendário, idade, sexo, raça/ grupo étnico, utilização de recurso de cuidado da saúde (administração de vacina influenza (inativada), número de visitas ao ambulatório por ano), condições de comorbidade (taxa DxCG, pontuação de risco HCUP), estado imunocomprometido durante acompanhamento.

‡ EV ao longo do Período de Estudo é a EV calculada sob a duração total do estudo (2007-2014) no momento dessa análise interina.

§ Média EV foi calculada como a taxa medida da EV anual estimada através de 3 e 5 anos, respectivamente, nas quais as medidas são proporções do período total coberto.

¶ Dados não disponíveis no momento dessa análise interina.

Abreviações: EV eficácia da vacina; IC intervalo de confiança; DxCG grupo de custo do diagnóstico; HCUP projeto de utilização e custo dos cuidados de saúde.

Da mesma forma, EV contra NPH foi avaliada por até oito anos após a vacinação. EV estimada por idade na vacinação e a taxa de EV estimada sob os primeiros 3 e 5 anos após a vacinação são mostradas abaixo (ver Tabela 4).

Tabela 4:
EV* de ZOSTAVAX® contra NPH ao longo do Período do Estudo e Taxa acima de 3 e 5 anos, por Idade de Vacinação. 2007 a 2014

	Idade na Vacinação [†]				
	50-59 anos	60-69 anos	70-79 anos	80+ anos	Entre grupos de todas as idades
	EV % (95% IC)	EV % (95% IC)	EV % (95% IC)	EV % (95% IC)	EV % (95% IC)
EV ao longo do período do estudo[‡]					
2007-2014	63% (11, 85)	71% (65, 76)	70% (63, 75)	62% (50, 71)	69% (65, 72)
Média EV[§]					
3-anos pos-vacinação	¶	74% (66, 80)	73% (65, 79)	63% (49, 73)	71% (66, 75)
5-anos pos-vacinação	¶	72% (65, 77)	69% (62, 75)	61% (47, 71)	68% (64, 72)

* EV foi estimada para o primeiro episódio de herpes-zoster durante o acompanhamento e foi calculado como (1-relação de risco)*100.

† Modelo Cox ajustado por tempo no calendário, idade, sexo, raça/ grupo étnico, utilização de recurso de cuidado da saúde (administração de vacina influenza (inativada), número de visitas ao ambulatório por ano), condições de comorbidade (taxa DxCG, pontuação de risco HCUP), estado imunocomprometido durante acompanhamento.

‡ EV ao longo do Período de Estudo é a EV calculada sob a duração total do estudo (2007-2014) no momento dessa análise interina.

§ Média EV foi calculada como a taxa medida da EV anual estimada através de 3 e 5 anos, respectivamente, nas quais as medidas são proporções do período total coberto.

¶ Dados não disponíveis no momento dessa análise interina.

Abreviações: EV eficácia da vacina; IC intervalo de confiança; DxCG grupo de custo do diagnóstico; HCUP projeto de utilização e custo dos cuidados de saúde.

Imunogenicidade de ZOSTAVAX®

No Estudo de Segurança e Eficácia de ZOSTAVAX® (ESEZ), as respostas imunes à vacinação foram avaliadas em um subgrupo aleatório de 10% [n= 1.136 para ZOSTAVAX® e n= 1.133 para o placebo] dos indivíduos recrutados no ESEZ. ZOSTAVAX® induziu respostas imunes específicas para o VVZ mais acentuadas 6 semanas pós-vacinação em comparação ao placebo. Elevações dos níveis de anticorpos contra o VVZ, avaliados pelo ensaio de imunoadsorção enzimática da glicoproteína (gpELISA), foram demonstradas [diferença de 2,3 vezes (IC 95%: 2,2 a 2,4)], média geométrica dos títulos [MGT] de 664 *versus* 288 unidades/mL de gpELISA, p< 0,001).

No Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ), foram avaliadas as respostas imunes à vacinação em um subgrupo dos indivíduos recrutados (N=1.395). Seis semanas pós-vacinação, ZOSTAVAX® gerou maiores respostas imunes específicas para o VVZ em comparação ao placebo. Foi demonstrado aumento do título de anticorpos contra o VVZ, medido pelo ensaio de imunoadsorção enzimática da glicoproteína (gpELISA) (diferença de 1,7 vez, MGT de 479 *versus* 288 unidades/mL de gpELISA, p< 0,001) e da atividade de células T, medida pelo ensaio imunospot ligado a enzimas de gamainterferona para VVZ (IFN-γ ELISPOT) (diferença de 2,2 vezes, MGT de 70 *versus* 32 células formadoras de mácula por milhão de células mononucleares do sangue periférico [SFC/10⁶ PBMC], p< 0,001).

Numa análise integrada de dois ensaios clínicos que avaliou a resposta imune de ZOSTAVAX® 4 semanas pós-vacinação, as respostas foram geralmente semelhantes em indivíduos de 50 a 59 anos de idade (N= 389) quando comparado à indivíduos ≥ 60 anos de idade (N= 731) (MGT de 668 *versus* 614 unidades/mL de gpELISA, respectivamente). A elevação da média geométrica da resposta imune pós-vacinação medida pelo gpELISA foi de 2,6 vezes (IC de 95%: 2,4 a 2,9) em indivíduos entre 50 a 59 anos de idade e 2,3 vezes (IC de 95%: 2,1 a 2,4) em indivíduos a partir de 60 anos de idade.

Subestudo de Persistência em Curto Prazo (SPCP) do Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ)

O SPCP foi iniciado para ter informações adicionais sobre a persistência da eficácia da vacina e manter um subgrupo de indivíduos para o subestudo de persistência em longo prazo (SPLP). O SPCP incluiu 7.320 indivíduos previamente vacinados com ZOSTAVAX® e 6.950 indivíduos previamente vacinados com placebo no EPZ. A média etária no recrutamento no SPCP foi de 73,3 anos. Durante o SPCP, foi oferecido aos indivíduos que tinham recebido placebo a vacina ZOSTAVAX®, no momento em que foram considerados como tendo concluído o STPS.

As análises do SPCP para a eficácia da vacina se baseiam em dados coletados, previamente 4 a 7 anos pós-vacinação no EPZ. A mediana de acompanhamento no SPCP foi aproximadamente 1,2 anos (intervalo de 1 dia a 2,2 anos). No SPCP, houve 84 casos notificados de herpes-zóster no grupo de ZOSTAVAX® e 95 casos notificados no grupo do placebo. A eficácia estimada da vacina para a incidência de herpes-zóster durante o período de acompanhamento do SPCP foi de 39,6% (18,2% a 55,5%). A eficácia estimada da vacina para a incidência de NPH foi de 60,1% (-9,8% a 86,7%). A eficácia estimada da vacina para a IDD de dor do herpes-zóster foi de 50,1% (14,1% a 71,0%).

Não foram relatados eventos adversos graves relacionados à vacina no SPCP.

Subestudo de Persistência em Longo Prazo (SPLP) do Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ)

Após a conclusão do SPCP, o estudo aberto SPLP avaliou a duração da proteção contra o herpes-zóster, NPH e IDD de dor associada ao herpes-zóster de ZOSTAVAX® em indivíduos vacinados no EPZ. Um total de 6.867 indivíduos previamente vacinados com ZOSTAVAX® no EPZ participou do SPLP. A média etária no momento do recrutamento no SPLP foi de 74,5 anos.

Devido ao fato de ter sido oferecida a vacina aos indivíduos que haviam recebido previamente placebo durante o SPCP, não estava disponível grupo controle concorrente de placebo para o cálculo da eficácia da vacina no SPLP. Assim, os dados dos indivíduos que haviam recebido previamente placebo foram utilizados como grupo de referência para calcular a eficácia da vacina no SPLP.

As análises do SPLP para a eficácia da vacina se baseiam em dados obtidos previamente a partir do ano 7 até o ano 10 pós-vacinação do EPZ. A mediana de acompanhamento durante o SPLP foi de aproximadamente 3,9 anos (intervalo de uma semana a 4,75 anos). Houve 263 casos notificados de HZ durante o SPLP. A eficácia estimada da vacina para a incidência de herpes-zóster durante o período de acompanhamento do SPLP foi de 21,1% (10,9% a 30,4%). A eficácia estimada da vacina para a incidência de NPH foi de 35,4% (8,8% a 55,8%). A eficácia estimada da vacina para a IDD de dor associada a herpes-zóster foi de 37,3% (26,7% a 46,4%). A eficácia observada da vacina no SPLP é geralmente consistente com a eficácia de ZOSTAVAX® observado durante o grupo de 70 anos de idade no EPZ, e é consistente com a idade atual do grupo do estudo.

Não foram relatados eventos adversos graves relacionados à vacina no SPLP.

Imunogenicidade após a administração concomitante

Em ensaio clínico controlado e, duplo-cego, 762 adultos a partir de 50 anos de idade foram randomizados para receberem dose única de ZOSTAVAX® administrada concomitantemente (N=382) ou não (N=380) com a vacina influenza (inativada). Indivíduos incluídos no grupo

concomitante receberam ZOSTAVAX® e vacina influenza no dia 1 e o placebo na semana 4. Indivíduos incluídos no grupo não concomitante receberam a vacina influenza e placebo no dia 1 e ZOSTAVAX® na semana 4.

As respostas de anticorpos para as duas vacinas, 4 semanas pós-vacinação, foi semelhante, quando administradas concomitantemente ou não. Em outro estudo duplo-cego, controlado, 882 adultos nos EUA, acima de 50 anos (idade média = 60 anos), foram randomizados para receber a vacina influenza quadrivalente (inativada) e ZOSTAVAX® simultaneamente (N=440), ou a vacina influenza quadrivalente (inativada) isoladamente após 4 semanas com ZOSTAVAX® isoladamente (N=442). As respostas de anticorpos para ambas as vacinas 4 semanas após vacinação foram semelhantes em ambos os grupos.

Em ensaio clínico controlado e, duplo-cego, 473 adultos a partir dos 60 anos de idade foram randomizados para receber ZOSTAVAX® e PNEUMOVAX™ 23 (vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)) concomitantemente (N= 237), ou PNEUMOVAX™ 23 isoladamente seguida 4 semanas depois de ZOSTAVAX® isoladamente (N= 236). Em quatro semanas pós-vacinação, os níveis de anticorpos VVZ após o uso concomitante foram significativamente menores que os níveis de anticorpos VVZ pós-administração não concomitante [MGT de 338 *versus* 484 unidades gpELISA/mL, respectivamente; razão de MGT = 0,70 (IC 95% : 0,61 a 0,80)]. Os níveis de anticorpos VVZ 4 semanas pós-vacinação aumentaram 1,9 vezes (IC 95% : 1,7 a 2,1); atingindo o critério de aceitação pré-especificado) no grupo concomitante *versus* 3,1 vezes (IC 95%: 2,8 a 3,5) no grupo não concomitante. Os MGT para os antígenos da PNEUMOVAX™ 23 foram comparáveis entre os dois grupos. O uso concomitante de ZOSTAVAX® e PNEUMOVAX™ 23 demonstrou perfil de segurança que foi geralmente similar ao das duas vacinas não administradas concomitantemente.

Imunogenicidade em indivíduos com histórico de herpes-zóster (HZ) antes da vacinação

Em ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e duplo-cego, ZOSTAVAX® foi administrada a 100 indivíduos ≥50 anos de idade com histórico de herpes-zóster (HZ) antes da vacinação para avaliar a imunogenicidade de ZOSTAVAX®. ZOSTAVAX® induziu resposta imune específica para o VVZ significativamente maior conforme medido por gpELISA 4 semanas pós-vacinação, em comparação ao placebo (diferença de 2,1 vezes (IC 95% : 1,5 a 2,9, p<0,001, MGT de 812 *versus* 393 unidades gpELISA/ml). As respostas de anticorpos VVZ foram geralmente similares em indivíduos com 50 a 59 em comparação com indivíduos ≥60 anos de idade.

Imunogenicidade em indivíduos em uso de corticoterapia sistêmica ou uso crônico/de manutenção

Em ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e duplo cego, ZOSTAVAX® foi administrada a 206 indivíduos a partir de 60 anos de idade que estavam em uso de corticoterapia sistêmica de manutenção/crônica com dose diária equivalente a 5 a 20 mg de prednisona por pelo menos 2 semanas antes da recrutamento no estudo e 6 semanas ou mais pós-vacinação para avaliar o perfil de imunogenicidade e segurança de ZOSTAVAX®. Comparado com o placebo, ZOSTAVAX® induziu maior resposta imune específica de anticorpos VVZ, medidos por gpELISA 6 semanas pós-vacinação (MGT de 531,1 *versus* 224,3 unidades gpELISA/mL, respectivamente). A elevação da média geométrica da resposta de anticorpos VVZ, medida por gpELISA, da pré-vacinação a pós-vacinação foi de 2,3 (IC 95% : 2,0 a 2,7) no grupo ZOSTAVAX® comparado com 1,1 (IC 95% : 1,0 a 1,2) no grupo placebo (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**, sobre corticosteroides).

Imunogenicidade em indivíduos com infecção HIV

Em ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e duplo cego, ZOSTAVAX® foi administrada em esquema de 2 doses em adultos infectados com HIV (a partir de 18 anos de idade) sob terapia antirretroviral combinada potente com função imune conservada (contagem células T CD4+ ≥200 células/μL). Apesar do esquema de 2 doses ter sido utilizado neste estudo, ZOSTAVAX® é administrada em esquema de dose única (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Neste estudo, um total de 295 indivíduos receberam 1 dose e 286 indivíduos receberam 2 doses. ZOSTAVAX® induziu maior MGT de anticorpos específicos para o VVZ, medido por gpELISA em 6 semanas (6 semanas pós-vacinação de 1 dose) e em 12 semanas (6 semanas pós-vacinação de 2 doses) (MGT de 534,4 e 530,3 *versus* 263,7 e 250,3 unidades gpELISA/mL, respectivamente). A elevação da média geométrica da resposta dos anticorpos ao VVZ, medida por gpELISA, da pré-vacinação para 6 semanas e para 12 semanas pós-vacinação foram 1,78 (IC 95% : 1,64 a 1,92) e 1,80 (IC 95% : 1,66 a 1,95), respectivamente, em indivíduos que receberam a vacina e 1,05 (IC 95% : 0,98 a 1,12) e 1,04 (IC 95% : 0,96 a 1,13), respectivamente, em indivíduos que receberam o placebo (veja: **4. CONTRAINDICAÇÕES**, sobre imunossupressão devido ao HIV/Aids).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ZOSTAVAX® é uma preparação liofilizada da cepa viva atenuada do VVZ da cepa Oka/Merck. O vírus foi inicialmente obtido de uma criança com varicela de ocorrência natural, depois introduzido em culturas de células pulmonares embrionárias, adaptado e replicado em culturas de células embrionárias de cobaias e finalmente replicado em culturas de células humanas diploides (WI-38). Realizou-se nos Laboratórios de Pesquisa da Merck (MRL, Merck Research Laboratories) uma passagem adicional do vírus em culturas de células humanas diploides (MRC-5) isentas de agentes adventícios.

Herpes-zóster

O herpes-zóster, comumente conhecido como “cobreiro” ou simplesmente “zóster”, é uma manifestação da reativação do VVZ que, na infecção primária, causa a catapora (varicela). Após infecção inicial, o vírus permanece latente na raiz dorsal ou nos gânglios sensoriais cranianos até reativação, causando o herpes-zóster. O herpes-zóster é geralmente caracterizado por erupção cutânea unilateral, dolorosa e vesicular, com distribuição que acompanha os dermatomos.

Apesar de a erupção bolhosa ser a manifestação mais característica do herpes-zóster, o sintoma debilitante mais frequente é a dor, que pode ocorrer durante o pródromo, a fase eruptiva aguda e a fase pós-herpética da infecção. Durante a fase eruptiva aguda, relata-se dor local em até 90% dos indivíduos imunocompetentes.

Qualquer indivíduo infectado com o VVZ, mesmo que não apresente histórico clínico de varicela, corre risco de desenvolver herpes-zóster, por causa da diminuição da imunidade ao VVZ. Quase todos os adultos (cerca de 98%) dos EUA estão suscetíveis ao herpes-zóster e estima-se que ocorram 1 milhão de casos anuais. A expectativa é que esse número aumente conforme aumenta a média etária da população. A incidência e a gravidade do herpes-zóster, bem como a frequência e a gravidade de suas complicações, aumentam drasticamente com a idade, dois terços dos casos ocorrem em indivíduos a partir de 50 anos de idade. Em estudos recentes, estimou-se que o risco do herpes-zóster seja de 30% na população geral, durante toda a vida. Prevê-se que, aos 85 anos de idade, 50% dos indivíduos tenham apresentado um episódio de herpes-zóster.

Setenta a 80% das hospitalizações decorrentes do herpes-zóster ocorrem em indivíduos imunocompetentes. Nos EUA, ocorrem a cada ano aproximadamente 50.000 a 60.000 hospitalizações relacionadas ao herpes-zóster, incluindo 12.000 a 19.000 cujo diagnóstico primário é zóster.

O herpes-zóster pode estar associado a complicações sérias, como NPH, cicatrizes, superinfecção bacteriana, paralisia neuronal motora, pneumonia, encefalite, síndrome de Ramsay Hunt, comprometimento visual, perda de audição e óbito.

A dor e o desconforto relacionados ao herpes-zóster podem ser prolongados e incapacitantes e diminuir a qualidade de vida e a capacidade funcional em grau comparável a doenças debilitantes, como insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, diabetes *mellitus* tipo 2 e depressão maior.

Neuralgia pós-herpética

A NPH é a complicação grave mais comum e a causa de morbidade relacionada ao herpes-zóster no hospedeiro imunocompetente. A literatura publicada estima que a prevalência da NPH na população dos EUA em 500.000 a 1.000.000 casos. A frequência e a gravidade da NPH aumenta com a idade, e a NPH pode complicar 25% a 50% dos casos de herpes-zóster em pacientes a partir de 50 anos de idade. A NPH foi descrita como dor somática, em queimação, pulsátil, perfurante, penetrante e/ou aguda que pode persistir por meses ou mesmo por anos, e pode também causar distúrbio emocional. A alodinia (dor causada por estímulo inócuo) ocorre em pelo menos 90% dos pacientes com NPH, tipicamente descrita como um dos piores e mais debilitantes tipos de dor. São amplamente utilizadas várias definições de NPH na comunidade médica, incluindo dor que persiste por mais de 90 dias após o início da erupção cutânea.

Mecanismo de ação

O risco de desenvolver herpes-zóster parece estar relacionado à diminuição da imunidade específica ao VVZ. ZOSTAVAX® mostrou aumentar a imunidade específica ao VVZ; na qual acredita-se que essa imunidade seja o mecanismo que proteja o organismo contra o herpes-zóster e suas complicações (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA/Imunogenicidade**).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, incluindo a gelatina.

Histórico de reação anafilática/anafilatoide à neomicina (cada dose de vacina reconstituída contém traços de neomicina). A alergia à neomicina geralmente manifesta-se como dermatite de contato. Contudo, histórico de dermatite de contato por causa da neomicina não é uma contraindicação para receber vacinas de vírus vivos.

Estados de imunodeficiência primária e adquirida causada por condições como: leucemia aguda e crônica; linfoma; outras condições que afetam a medula óssea ou o sistema linfático; imunossupressão causada por HIV/Aids (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**); deficiências imunes celulares.

Terapia imunossupressora (incluindo corticosteroides em altas doses) (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**), todavia ZOSTAVAX® não é contraindicada para indivíduos que estejam recebendo corticosteroides tópicos/inalatórios ou corticosteroides sistêmicos em baixas doses ou para pacientes que recebam corticosteroides como tratamento de reposição (por exemplo, na insuficiência adrenal).

ZOSTAVAX® é uma vacina de vírus vivos e atenuados de varicela-zóster cuja administração em indivíduos que são imunossuprimidos ou imunodeficientes pode resultar em doença disseminada causada pelo vírus varicela-zóster, incluindo desfecho fatal.

Tuberculose ativa não tratada.

Gravidez (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/Gravidez e lactação**).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O profissional de saúde deve questionar o paciente quanto a reações a doses anteriores de vacinas que contêm VVZ (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Como com qualquer vacina, deve haver tratamento adequado disponível, incluindo injeção de epinefrina (1:1.000) para uso imediato em caso de reação anafilática/anafilatoide.

Deve ser considerado adiamento da vacinação em caso de febre >38,5°C.

A segurança e a eficácia de ZOSTAVAX® em adultos com infecção comprovada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com ou sem evidências de imunossupressão, ainda não foram estabelecidas. Um estudo de segurança e imunogenicidade de fase 2 em adultos infectados pelo HIV com função imune conservada foi concluído (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

A exemplo de qualquer vacina, a vacinação com ZOSTAVAX® pode não proteger todos que a recebem.

Não há dados que indiquem que ZOSTAVAX® afete a capacidade de dirigir veículos ou utilizar máquinas.

Transmissão

Nos estudos clínicos com ZOSTAVAX®, não foi relatada a transmissão do vírus vacinal, entretanto, a experiência pós-comercialização com vacinas varicela indica que pode ocorrer raramente transmissão do vírus da vacina pelos vacinados que apresentam erupção cutânea semelhante à da varicela a pessoas sensíveis. Também foi relatada, a transmissão do vírus da vacina varicela por vacinados que não desenvolvem erupção cutânea semelhante ao VVZ, mas estes casos não foram confirmados. Teoricamente, existe esse risco na vacinação com ZOSTAVAX®, portanto, o risco de transmitir o vírus atenuado da vacina a indivíduos suscetíveis deve ser avaliado *versus* o risco de desenvolvimento do herpes-zóster natural que também poderia ser transmitido para indivíduos suscetíveis.

O profissional de saúde deve informar ao paciente os benefícios e riscos de ZOSTAVAX®.

Os pacientes devem ser orientados a relatar todas as reações adversas aos profissionais de saúde responsáveis.

ZOSTAVAX® não é substituta para a vacina varicela (atenuada).

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade: ZOSTAVAX® ainda não foi avaliada quanto a seu potencial carcinogênico, mutagênico ou de comprometimento da fertilidade.

Gravidez e lactação: categoria de risco C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com ZOSTAVAX®. Também não se sabe se ZOSTAVAX® pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. Porém, a ocorrência de infecção natural com o VVZ é conhecida, às vezes, por causar dano fetal, portanto ZOSTAVAX® não deve ser administrada a mulheres grávidas; além disso, deve-se evitar a gravidez por três meses pós-vacinação (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Não se sabe se o VVZ é secretado no leite humano. Como alguns vírus são secretados no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar ZOSTAVAX® a lactantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico: o uso de ZOSTAVAX® não é recomendado para essa faixa etária.

Uso em idosos: a média etária dos indivíduos recrutados no maior estudo clínico (N= 38.546) com ZOSTAVAX® foi 69 anos de idade (intervalo de 59 a 99 anos). Dos 19.270 indivíduos que receberam ZOSTAVAX®, 10.378 tinham 60 a 69 anos de idade, 7.629 tinham 70 a 79 anos de idade e 1.263 tinham 80 anos de idade ou mais. ZOSTAVAX® foi geralmente segura e eficaz nessa população.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ZOSTAVAX® não deve ser misturada junto com outro medicamento na mesma seringa. Outros medicamentos devem ser administrados em injeções separadas e em locais diferentes do corpo.

Não foi avaliada a administração concomitante de ZOSTAVAX® e medicamentos antivirais eficazes contra o VVZ.

ZOSTAVAX® e PNEUMOVAX™ 23 não devem ser administradas concomitantemente porque o uso concomitante resultou em imunogenicidade reduzida de ZOSTAVAX® (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA/Imunogenicidade após a administração concomitante**). Considerar a administração separada das duas vacinas por, pelo menos, 4 semanas de intervalo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Durante o transporte, para garantir que não haja perda de potência, a vacina deve ser mantida em temperatura igual ou inferior a 8°C, mas sem exceder temperaturas inferiores a -50°C. O uso de gelo seco pode sujeitar ZOSTAVAX® a temperaturas mais frias do que -50°C.

ZOSTAVAX® DEVE SER MANTIDA REFRIGERADA a temperatura de 2 a 8°C ou menos, até que seja reconstituída para injeção (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). O diluente deve ser armazenado em geladeira (2 a 8°C).

Antes de ser reconstituída, a vacina deve ser protegida da exposição à luz.

Prazo de validade: 18 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Após a reconstituição, recomenda-se que a vacina seja administrada imediatamente para minimizar a perda de potência. Descarte a vacina reconstituída caso não seja utilizada dentro de 30 minutos.

NÃO CONGELE A VACINA RECONSTITUÍDA.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência: o pó líofilo injetável é uma massa cristalina compacta branca a esbranquiçada e, quando reconstituída, é um líquido semiopaco a translúcido, esbranquiçado a amarelo-claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA. Não administrar por via intravascular.

Os indivíduos devem receber dose única. Até o momento ainda não se sabe qual a duração da proteção pós-vacinação com ZOSTAVAX®. No Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ), foi confirmada a proteção ao longo de 4 anos de acompanhamento. Ainda não foi definida a necessidade de revacinação.

ZOSTAVAX® não é um tratamento contra o herpes-zóster ou a NPH.

ZOSTAVAX® pode ser administrada junto com a vacina influenza (inativada), utilizando-se seringas separadas.

Reconstituir imediatamente após a vacina ser retirada da geladeira.

Para reconstituir a vacina, utilizar apenas o diluente fornecido, uma vez que ele não contém conservantes ou outras substâncias antivirais que possam inativar o vírus da vacina.

Frasco-ampola de diluente: para reconstituir a vacina, primeiro retirar todo o conteúdo do frasco-ampola de diluente com uma seringa. Injetar todo o diluente da seringa no frasco-ampola da vacina com pó líofilo e agitar suavemente para misturar completamente. Retirar todo o conteúdo com uma seringa e injetar o volume total de vacina reconstituída por via subcutânea, de preferência no braço (preferencialmente na região deltoide).

Após a reconstituição, recomenda-se que a vacina seja administrada imediatamente para minimizar a perda de potência. Descarte a vacina reconstituída caso não seja utilizada dentro de 30 minutos.

Não congelar a vacina reconstituída.

ATENÇÃO: deve ser utilizada uma seringa estéril sem conservantes, antissépticos e detergentes em cada injeção e/ou reconstituição de ZOSTAVAX®, pois essas substâncias podem inativar o vírus da vacina.

Devem ser utilizadas agulha e seringa estéreis separadas para a administração de ZOSTAVAX® a fim de se evitar a transmissão de doenças infecciosas.

As agulhas devem ser descartadas adequadamente e não devem ser tampadas novamente.

Os produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração, quando a solução e o recipiente permitirem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, ZOSTAVAX® foi avaliada quanto à segurança geral em mais de 32.000 adultos a partir de 50 anos de idade. ZOSTAVAX® foi geralmente bem tolerada.

Estudo de segurança e eficácia da vacina ZOSTAVAX® (ESEZ) em indivíduos de 50 a 59 anos de idade.

No estudo ESEZ os indivíduos receberam uma dose única de ZOSTAVAX® (n= 11.184) ou placebo (n= 11.212) e foram monitorados para a segurança ao longo do estudo. Durante o estudo, uma reação adversa séria relacionada à vacina foi relatada em um indivíduo vacinado com ZOSTAVAX® (reação anafilática).

Todos os indivíduos receberam um cartão de registro da vacinação para registrar os eventos adversos ocorridos durante os dias 1 ao 42 pós-vacinação em adição ao monitoramento de segurança de rotina realizado durante o estudo.

No estudo ESEZ, foram relatados os seguintes eventos adversos relacionados à vacina, no local da injeção e sistêmicos com frequência muito comum ($\geq 1/10$) e comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Muitos eventos adversos foram informados (dias 1 a 5 pós-vacinação) e estão indicados com um asterisco (*).

Distúrbio do sistema nervoso

Comum: cefaleia.

Doenças gerais e condições no local de administração

Muito comuns: eritema*, dor*, edema* e prurido.

Comuns: hematoma, calor e endurecimento.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comuns: dor nas extremidades.

A incidência total de eventos adversos relacionados à vacina no local da injeção foi significativamente maior em indivíduos vacinados com ZOSTAVAX® versus indivíduos que receberam o placebo [63,9% para ZOSTAVAX® e 14,4% para placebo].

Durante o período de relato de 42 dias pós-vacinação no estudo ESEZ, foram relatadas erupções cutâneas zosteriforme fora do local da injeção em 34 indivíduos [19 para ZOSTAVAX® e 15 para o placebo]. Das 24 amostras que foram adequadas para o teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), o VVZ tipo selvagem foi detectado em 10 [3 para ZOSTAVAX®, 7 para o placebo] destas amostras. A cepa Oka/Merck do VVZ não foi detectada em nenhuma destas amostras.

Durante o mesmo período de relato de 42 dias pós-vacinação no estudo ESEZ, erupções cutâneas semelhantes à varicela foram relatadas por 124 indivíduos [69 para ZOSTAVAX®, 55 para o placebo]. Das 23 amostras que foram adequadas e disponíveis para o teste PCR, o VVZ foi detectado em uma destas amostras no grupo de indivíduos que receberam ZOSTAVAX®; entretanto, a cepa do vírus (tipo selvagem ou cepa Oka/Merck) não pode ser determinada.

Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ) em indivíduos a partir de 60 anos de idade

No maior desses estudos, o Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ), 38.546 indivíduos receberam dose única de ZOSTAVAX® (n= 19.270) ou placebo (n= 19.276) e foram monitorados quanto à segurança ao longo do estudo. Durante o estudo, foram relatados eventos adversos sérios relacionados à vacina em dois indivíduos vacinados com ZOSTAVAX® (exacerbação de asma e polimialgia reumática) e três indivíduos que receberam placebo (síndrome de Goodpasture, reação anafilática e polimialgia reumática).

No Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos, um subgrupo de indivíduos do EPZ [n= 3.345 receberam ZOSTAVAX® e n= 3.271 receberam placebo] recebeu cartões de vacinação para registrar eventos adversos entre os dias 0 e 42 pós-vacinação, em adição ao monitoramento de segurança de rotina realizado ao longo do estudo.

No Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos, foram relatados os seguintes eventos adversos relacionados à vacina, no local da injeção e sistêmicos com frequência muito comuns ($\geq 1/10$) e comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$). A maioria desses eventos adversos foi relatada como de intensidade leve. Vários eventos adversos foram informados (dias 0 a 4 pós-vacinação) e estão indicados com um asterisco (*).

Distúrbio do sistema nervoso

Comum: cefaleia.

Doenças gerais e condições no local de administração

Muito comuns: eritema*, dor/sensibilidade* e edema*.

Comuns: hematoma, prurido e calor.

A incidência total de eventos adversos relacionados à vacina no local de injeção foi significativamente maior em indivíduos vacinados com ZOSTAVAX® versus indivíduos que receberam placebo [48% dos que receberam a ZOSTAVAX® e 17% dos que receberam placebo].

O restante dos indivíduos do EPZ foi rotineiramente monitorado quanto à segurança, mas não recebeu cartões para relato. Os tipos de eventos relatados nesses pacientes foram geralmente semelhantes aos do subgrupo de pacientes do Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos.

No período de relato de 42 dias pós-vacinação no EPZ, o número de erupções cutâneas zosteriformes relatadas em todos os indivíduos foi pequeno [17 nos que receberam ZOSTAVAX® e 36 nos que receberam placebo; p= 0,009]. Dessas 53 erupções cutâneas zosteriformes, 41 tiveram amostras adequadas para exame de PCR. Foi detectado VVZ selvagem em 25 dessas amostras [5 que receberam ZOSTAVAX® e 20 que receberam placebo]. A cepa Oka/Merck do VVZ não foi detectada em nenhuma dessas amostras.

Dentro do mesmo período de relato de 42 dias pós-vacinação no EPZ, o número relatado (n= 59) de erupções cutâneas semelhantes à varicela também foi pequeno. Dessas erupções cutâneas semelhantes à varicela, 10 apresentaram amostras adequadas para exame de PCR. Não foi detectado o VVZ em nenhuma dessas amostras.

Outros estudos

Em outros estudos clínicos conduzidos antes da finalização do EPZ, as taxas relatadas de erupção cutânea zosteriforme e semelhante à varicela fora do local de injeção, dentro de 42 dias pós-vacinação, também foram baixas nos que receberam ZOSTAVAX® e nos que receberam placebo. Das 17 erupções cutâneas zosteriformes e semelhantes à varicela relatadas fora do local de injeção, 10 amostras foram adequadas para exame de PCR. A cepa Oka/Merck foi identificada por análise de PCR nas amostras das lesões de apenas dois indivíduos que relataram erupções cutâneas semelhantes à varicela (início nos dias 8 e 17).

Em estudos clínicos que avaliaram ZOSTAVAX® em indivíduos a partir de 50 anos de idade, inclusive no estudo com a administração concomitante da vacina influenza (inativada), o perfil de segurança foi geralmente semelhante ao observado no Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos do EPZ. Nesses estudos, no entanto, foi relatada taxa maior de eventos adversos leves a moderados no local de injeção em indivíduos com 50 a 59 anos de idade, em comparação com indivíduos com ≥ 60 anos de idade.

Em ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e duplo-cego, ZOSTAVAX® foi administrada a 100 indivíduos a partir dos 50 anos de idade com histórico de herpes-zóster antes da vacinação para avaliar a imunogenicidade e o perfil de segurança de ZOSTAVAX®. Nesse estudo clínico, o perfil de segurança foi geralmente similar ao observado no Subestudo de Monitoramento de Eventos Adversos do EPZ.

Foi avaliada a segurança e a tolerabilidade de uma segunda dose de ZOSTAVAX® em indivíduos com histórico desconhecido de vacinação com ZOSTAVAX®. Em estudo controlado com placebo e duplo-cego, 98 adultos a partir de 60 anos de idade receberam a segunda dose de ZOSTAVAX® 42 dias após a dose inicial; a vacina foi geralmente bem tolerada. A frequência de eventos adversos relacionados à vacina após a segunda dose de ZOSTAVAX® foi geralmente semelhante à observada com a primeira dose.

Imunogenicidade em indivíduos em uso de corticoterapia sistêmica ou uso crônico/de manutenção

Em ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e duplo cego, ZOSTAVAX® foi administrada a 206 indivíduos a partir de 60 anos de idade que estavam recebendo corticoterapia sistêmica de manutenção/crônica com dose diária equivalente a 5 a 20 mg de prednisona por pelo menos 2 semanas antes do recrutamento no estudo e 6 semanas ou mais pós-vacinação para avaliar o perfil de imunogenicidade e segurança de ZOSTAVAX®. Todos os pacientes vacinados no estudo foram monitorados quanto aos eventos adversos. A relação com a vacina foi determinada pelo investigador baseado em dados cegos. Para avaliar os eventos adversos temporalmente associados com o estudo de vacinação, os pacientes receberam um cartão de registro da vacinação para registrar qualquer evento adverso no local da injeção ou sistêmico, temperaturas elevadas e erupções cutâneas ocorridas durante os dias 1 aos 42 pós-vacinação. Os pacientes foram monitorados para eventos adversos graves, independentemente se o evento estava relacionado à vacina do estudo ao longo do período do estudo (por 182 dias pós-vacinação). Nesse estudo clínico, o perfil de segurança foi geralmente semelhante ao observado no **Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ)** (veja 4. CONTRAINDICAÇÕES, sobre corticosteroides).

Imunogenicidade em indivíduos com infecção HIV

Em ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e duplo cego, ZOSTAVAX® foi administrada com um esquema de 2 doses em adultos (a partir de 18 anos de idade) infectados com HIV em terapia antirretroviral combinada potente com a função imune conservada (contagem células T CD4+ ≥200 células/μL). Apesar do esquema de 2 doses ter sido utilizado neste estudo, ZOSTAVAX® é administrada em esquema de dose única (veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Neste estudo, um total de 295 indivíduos recebeu 1 dose e 286 indivíduos receberam 2 doses. Todos os pacientes vacinados no estudo foram monitorados quanto aos eventos adversos. A relação com a vacina foi determinada pelo investigador baseado em dados cegos. Para avaliar os eventos adversos temporalmente associados com o estudo de vacinação, os pacientes receberam um cartão de registro da vacinação para registrar qualquer evento adverso no local da injeção ou sistêmico, temperaturas elevadas e erupções cutâneas ocorridas por 6 semanas após cada vacinação. Os pacientes foram monitorados quando aos eventos adversos graves, independentemente se o evento foi relacionado à vacina do estudo ao longo do período do estudo (por 24 semanas pós-vacinação dose 1). Neste estudo clínico, o perfil de segurança foi geralmente semelhante ao observado no **Estudo de Prevenção do Zóster (EPZ)** (veja 4. CONTRAINDICAÇÕES, sobre imunossupressão devido ao HIV/Aids).

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso pós-comercialização de ZOSTAVAX®. Como essas reações são relatadas voluntariamente por população de tamanho incerto, em geral não é possível estimar com precisão a frequência ou estabelecer uma relação causal com a vacina.

Distúrbios gastrointestinais: náusea.

Infecções e infestações: herpes-zóster (cepa vacinal).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia e mialgia.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: erupção cutânea e urticária no local da injeção, pirexia e linfadenopatia transitória no local da injeção.

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas.

Distúrbios oculares: retinite necrotizante (pacientes em terapia imunossupressora).

Distúrbios do sistema nervoso: síndrome de Guillain-Barré, paralisia facial.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis sobre superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0218

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

CONECTA MSD 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

Site: msd.com.br

Fabricado por:

ZOSTAVAX_BUI5_052018_VPS

Merck Sharp & Dohme Corp.
West Point, EUA

Embalado por:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Haarlem, Holanda

Venda sob prescrição médica.

ZOSTAVAX_BU15_052018_VPS



Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/03/2022		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Textode Bula – RDC 60/12	21/09/2021	3746505/21-8	10303 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	13/12/2021	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	1 frasco-ampola dedose única com pó liofilizado para solução injetável acompanhado de 1 frasco-ampola comdiluyente
18/03/2021	1053068/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9.REAÇÃO ADVERSAS	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluyente
16/07/2018	0565496/18-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9.REAÇÃO ADVERSAS	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluyente
28/06/2018	0519218/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluyente
09/08/2017	1669339/17-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluyente

20/04/2016	1589524/16-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2016	1282194/16-2	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	31/03/2016	4. CONTRAINDICAÇÕES	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco- ampola com diluyente
06/01/2016	1138940/16-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	N/A	N/A	N/A	N/A	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							acompanhado de 1 frasco- ampola com diluyente
02/09/2015	0782985/15-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. CONTRAINDICAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco- ampola com diluyente
07/08/2015	0699395/15-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2015	0578542/15-1	10467 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de nome comercial em vacinas por decisão judicial	13/07/2015	- APRESENTAÇÕES 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco- ampola com diluyente
26/03/2015	0265642/15-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco- ampola com diluyente

25/11/2014	1061185/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2014	0731697/14-6	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	27/10/2014	- Atualização ortográfica da nomenclatura da vacina 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco- ampola com diluyente
23/10/2013	0895217/13-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Adequação à RDC 47/09 e atualizações de informações dos itens: - IDADE DE USO - COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E	VPS	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-
							PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS		ampola com diluyente