

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Shingrix proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

Glikoproteina E – antygen^{2,3} wirusa *Varicella zoster*¹ 50 mikrogramów

¹ Wirus *Varicella zoster* = VZV

² związany z adiuwantem AS01_B zawierającym:

ekstrakt roślinny *Quillaja saponaria* Molina, frakcja 21 (QS-21) 50 mikrogramów

3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) uzyskiwany z *Salmonella minnesota* 50 mikrogramów

³ glikoproteina E (gE) wytwarzana w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Proszek ma biały kolor.

Zawiesina jest opalizującym płynem, bezbarwnym do lekko brązowego.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Shingrix jest wskazana do profilaktyki półpaśca (*herpes zoster*, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (ang. post-herpetic neuralgia, PHN) u:

- osób w wieku 50 lat i starszych
- osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec.

Szczepionkę Shingrix należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schemat szczepienia podstawowego składa się z dwóch dawek po 0,5 ml: dawki początkowej oraz drugiej dawki podanej 2 miesiące później. Jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia, druga dawka może być podana w okresie 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 5.1).

U osób, u których występuje lub może wystąpić niedobór odporności lub obniżenie odporności

związane z chorobą lub stosowaną terapią, i dla których korzystne byłoby zastosowanie skróconego schematu szczepienia, druga dawka szczepionki może być podana w okresie 1 do 2 miesięcy po podaniu pierwszej dawki (patrz punkt 5.1).

Konieczność podawania dawek przypominających po szczepieniu podstawowym nie została określona (patrz punkt 5.1).

Szczepionka Shingrix może być podawana zgodnie z tym samym schematem szczepienia osobom wcześniej zaszczepionym żywą atenuowaną szczepionką przeciw półpaścowi (patrz punkt 5.1).

Szczepionka Shingrix nie jest wskazana do stosowania w celu zapobiegania ospie wietrznej jako pierwotnej infekcji wirusem VZV.

Dzieci i młodzież

Nie określono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania szczepionki Shingrix u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podaniem szczepionki

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciu, należy zawsze zapewnić możliwość odpowiedniego leczenia i nadzoru na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po szczepieniu.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, podanie szczepionki Shingrix należy odroczyć u pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Występowanie łagodnego zakażenia, na przykład przeziębienia, nie powinno być powodem odroczenia szczepienia.

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, ochronna odpowiedź immunologiczna może nie wystąpić u wszystkich zaszczepionych.

Szczepionka ta jest przeznaczona wyłącznie do profilaktyki i nie jest przeznaczona do leczenia choroby stwierdzonej klinicznie.

Nie należy podawać szczepionki donaczyniowo ani śródskórnio.

Podawanie podskórne nie jest zalecane.

Omyłkowe podanie drogą podskórną może prowadzić do nasilenia przejściowych, miejscowych reakcji.

Szczepionka Shingrix powinna być ostrożnie stosowana u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po domięśniowym podaniu szczepionki może u nich wystąpić krwawienie.

Do krótkotrwałej utraty przytomności (omdlenia) - jako reakcji psychogennej na wkłucie igły - może dojść po, a nawet przed podaniem jakiegokolwiek szczepionki. Może temu towarzyszyć szereg objawów neurologicznych, takich jak przejściowe zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia (parestezje) oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas powracania przytomności. Ważne jest, aby być przygotowanym i postępować w sposób pozwalający uniknąć obrażeń w wyniku omdlenia.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu u osób w wieku 65 lat lub starszych, w okresie 42 dni po podaniu szczepionki Shingrix obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowo 3 przypadki więcej na milion podanych dawek). Dostępne informacje są niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego ze szczepionką Shingrix.

Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności oraz skuteczności, które uzasadniałyby zastąpienie dawki szczepionki Shingrix dawką innej szczepionki przeciw półpaścowi.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania szczepionki Shingrix u osób z wcześniej przeżytym półpaścem (patrz punkt 5.1). Dlatego też pracownicy ochrony zdrowia muszą indywidualnie ocenić korzyści i ryzyko związane ze szczepieniem przeciw półpaścowi danej osoby.

Substancje pomocnicze

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionka Shingrix może być podawana równocześnie z inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu, 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom (PPV23) lub szczepionką przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkową) o zmniejszonej zawartości antygenów (dTpa). Szczepionki te należy podawać w różne miejsca wstrzyknięcia.

W trzech kontrolowanych, otwartych badaniach klinicznych III fazy, osoby dorosłe w wieku ≥ 50 lat w sposób zrandomizowany przydzielono do grup, które otrzymały w odstępie 2 miesięcy dwie dawki szczepionki Shingrix z równoczesnym (wraz z pierwszą dawką szczepionki Shingrix), albo z nierównoczesnym podaniem: inaktywowanej szczepionki przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu (N=828; badanie Zoster-004), szczepionki PPV23 (N=865; badanie Zoster-035) lub szczepionki dTpa zawierającej 0,3 miligrama Al^{3+} (N=830; badanie Zoster-042). Odpowiedzi immunologiczne po podanych równocześnie szczepionkach pozostały bez zmian, z wyjątkiem obniżonej średniej geometrycznej stężeń (GMCs) dla jednego z antygenów krztuśca (pertaktyny) w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix ze szczepionką dTpa. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane.

Działania niepożądane w postaci gorączki i dreszczy występowały częściej w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix ze szczepionką PPV23.

Równoczesne stosowanie z innymi szczepionkami nie jest zalecane z uwagi na brak danych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania szczepionki Shingrix podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu stosowania szczepionki Shingrix u matki na dziecko karmione przez nią piersią.

Nie jest wiadomo, czy szczepionka Shingrix przedostaje się do ludzkiego mleka.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni wpływ na płodność u osobników płci męskiej ani żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu szczepionki Shingrix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Szczepionka Shingrix może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w okresie 2 do 3 dni po szczepieniu. Po podaniu szczepionki może wystąpić zmęczenie i złe samopoczucie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (łącznie u 68,1% po podaniu dawki; silny u 3,8% po podaniu dawki), ból mięśni (łącznie u 32,9% po podaniu dawki; silny u 2,9% po podaniu dawki), uczucie zmęczenia (łącznie u 32,2% po podaniu dawki; nasilone u 3% po podaniu dawki) oraz ból głowy (łącznie u 26,3% po podaniu dawki; silny u 1,9% po podaniu dawki). Większość tych działań nie była długotrwała (średni czas trwania 2 do 3 dni). Działania niepożądane określone jako silne trwały 1 do 2 dni.

U osób dorosłych w wieku ≥ 18 lat z niedoborem odporności lub obniżoną odpornością w związku z chorobą lub stosowaną terapią (określanych jako pacjenci o upośledzonej odporności, ang. immunocompromised, IC), profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych pacjentów w wieku 50 lat i starszych. Istnieją ograniczone dane dotyczące dorosłych w wieku 18–49 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, u których nie występuje upośledzenie odporności.

Generalnie, częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u pacjentów w młodszych grupach wiekowych:

- badania dotyczące osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (analiza zbiorcza): ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból mięśni, ból głowy, dreszcze oraz gorączka występowały częściej u osób w wieku 18–49 lat w porównaniu do osób w wieku 50 lat i starszych.
- badania dotyczące osób w wieku ≥ 50 lat (analiza zbiorcza): ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz objawy żołądkowo-jelitowe występowały częściej u osób w wieku 50–69 lat w porównaniu do osób w wieku 70 lat i starszych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczej analizie danych uzyskanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujących 5 887 osób dorosłych w wieku 50-69 lat oraz 8 758 dorosłych w wieku ≥ 70 lat.

W badaniach klinicznych dotyczących osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (1 587 pacjentów), profil bezpieczeństwa był zgodny z informacjami zawartymi w Tabeli poniżej.

W tabeli poniżej przedstawiono również działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania po wprowadzeniu do obrotu.

Zgłaszane działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującymi kategoriami częstości:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)

W obrębie każdej kategorii częstości, działania niepożądane wymieniono w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów ¹	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomych ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśni
	Niezbyt często	ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka
	Często	świąd w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie

¹ Zgodnie z terminologią MedDRA (ang. medical dictionary for regulatory activities)

² Działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki przeciw *Varicella zoster*, kod ATC: J07BK03.

Mechanizm działania

Szczepionka Shingrix, poprzez połączenie antygeny swoistego dla VZV (gE) z systemem adiuwantowym (AS01_B), jest przeznaczona do wywoływania specyficznej antygenowo odpowiedzi immunologicznej (komórkowej i humoralnej) u osób z wcześniej istniejącą odpornością wobec VZV.

Dane niekliniczne wskazują, że AS01_B powoduje miejscową i przejściową aktywację wrodzonego układu odpornościowego poprzez swoiste szlaki molekularne. Ułatwia to rekrutację i aktywację komórek prezentujących antygen, które transportują antygeny pochodzące z gE do węzła chłonny zbierającego chłonkę z danej okolicy, co z kolei prowadzi do wytworzenia gE-swoistych limfocytów T CD4+ i przeciwciał. Działanie adiuwantowe AS01_B jest wynikiem wzajemnego oddziaływania MPL i QS-21 powstałych w liposomach.

Skuteczność szczepionki Shingrix

Skuteczność wobec półpaśca (ang. Herpes Zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (ang. Post-Herpetic Neuralgia, PHN)

Dwa badania III fazy, kontrolowane placebo, zaślepienie dla obserwatora, dotyczące skuteczności szczepionki Shingrix, przeprowadzone zostały z udziałem osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, którym podawano 2 dawki szczepionki w odstępie 2 miesięcy:

- ZOE-50 (Zoster-006): z całkowitą zaszczepioną kohortą (ang. Total Vaccinated Cohort, TVC) liczącą 15 405 osób w wieku ≥ 50 lat, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=7 695) albo placebo (N=7 710).
- ZOE-70 (Zoster-022): z TVC liczącą 13 900 osób w wieku ≥ 70 lat, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=6 950) albo placebo (N=6 950).

Badania te nie były zaplanowane w celu wykazania skuteczności w podgrupach osób osłabionych, w tym osób z wieloma chorobami współistniejącymi, niemniej jednak osoby te nie były wykluczone z badań.

Dwa badania III fazy, kontrolowane placebo, zaślepienie dla obserwatora, oceniające skuteczność szczepionki Shingrix, zostały przeprowadzone z udziałem osób w wieku ≥ 18 lat o upośledzonej odporności, którym podawano 2 dawki w odstępie 1-2 miesięcy:

- Zoster-002: z TVC liczącą 1 846 pacjentów po przeszczepie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (aHSCT), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=922) albo placebo (N=924) w okresie 50-70 dni po przeszczepie; 21,3% (Shingrix) i 20,5% (placebo) pacjentów otrzymało co najmniej jedną terapię immunosupresyjną (IS) (trwającą co najmniej 1 dzień) w okresie od dnia przeszczepu do 30 dni po podaniu drugiej dawki (TVC). Odsetek pacjentów w podziale pod względem choroby podstawowej wynosił: 53,1% (Shingrix) i 53,4% (placebo) dla szpiczaka mnogiego (ang. multiple myeloma, MM) oraz 46,9% (Shingrix) i 46,6% (placebo) dla innej diagnozy.
- Zoster-039: z TVC liczącą 562 pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=283) albo placebo (N=279) w trakcie trwania cyklu terapii przeciwnowotworowej (37%) lub po zakończeniu pełnego cyklu terapii przeciwnowotworowej (63%). Odsetek pacjentów w podziale pod względem choroby podstawowej wynosił: 70,7% (Shingrix) i 71,3% (placebo) dla szpiczaka

mnożonego i innych chorób, 14,5% (Shingrix) i 14% (placebo) dla chłoniaka nieziarniczego z komórek B (ang. non-Hodgkin B-cell lymphoma, NHBL) oraz 14,8% (Shingrix) i 14,7% (placebo) dla przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Badania te nie miały na celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania terapii IS na skuteczność szczepionki ani oceny wpływu określonych terapii IS na skuteczność szczepionki. Większość osób otrzymujących szczepionkę nie była w trakcie terapii immunosupresyjnej w czasie podawania szczepionki (patrz wyżej). Nie wszystkie rodzaje terapii IS były stosowane w badanych populacjach.

Występowanie HZ oraz PHN, a także skuteczność szczepienia były oceniane w zmodyfikowanej Całkowitej Zaszczepionej Kohorcie (ang. modified Total Vaccinated Cohort, mTVC), tj. po wyłączeniu z badania osób, które nie otrzymały drugiej dawki szczepionki lub u których stwierdzono HZ w ciągu jednego miesiąca po podaniu drugiej dawki.

Szczepionka Shingrix znacząco zmniejszała zapadalność na HZ w porównaniu do placebo u:

- osób w wieku ≥ 50 lat (ZOE-50): 6 w porównaniu do 210 przypadków;
- osób w wieku ≥ 70 lat (analiza zbiorcza badań klinicznych ZOE-50 i ZOE-70): 25 w porównaniu do 284 przypadków;
- osób w wieku ≥ 18 lat po aHSCT (Zoster-002): 49 w porównaniu do 135 przypadków;
- osób w wieku ≥ 18 lat z hematologicznymi nowotworami złośliwymi (Zoster-039): 2 w porównaniu do 14 przypadków. Skuteczność szczepionki określono w analizie *post-hoc*.

Dane dotyczące skuteczności szczepionki wobec półpaśca przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Skuteczność szczepionki Shingrix wobec półpaśca (mTVC).

Wiek (lata)	Shingrix			Placebo			Skuteczność szczepionki (%) [95% CI]
	Liczba osób spełniających kryteria oceny	Liczba przypadków HZ	Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)	Liczba osób spełniających kryteria oceny	Liczba przypadków HZ	Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)	
ZOE-50*							
≥ 50	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	97,2 [93,7; 99,0]
50-59	3 492	3	0,3	3 525	87	7,8	96,6 [89,6; 99,4]
≥ 60	3 852	3	0,2	3 890	123	10,2	97,6 [92,7; 99,6]
60-69	2 141	2	0,3	2 166	75	10,8	97,4 [90,1; 99,7]
Dane zbiorcze ZOE-50 i ZOE-70**							
≥ 70	8 250	25	0,8	8 346	284	9,3	91,3 [86,8; 94,5]
70-79	6 468	19	0,8	6 554	216	8,9	91,3 [86,0; 94,9]
≥ 80	1 782	6	1,0	1 792	68	11,1	91,4 [80,2; 97,0]
Zoster-002*** (pacjenci po aHSCT#)							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	68,2 [55,5; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	71,8 [38,7; 88,3]

≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	67,3 [52,6; 77,9]
Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi#)							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

CI Przedział ufności

* W średnim okresie obserwacji wynoszącym 3,1 lat

** W średnim okresie obserwacji wynoszącym 4 lata

Dane od osób w wieku ≥ 70 lat pochodzą z zaplanowanych z góry zbiorczych analiz badań klinicznych ZOE-50 i ZOE-70 (mTVC), gdyż te analizy dostarczają najbardziej miarodajnych szacunków dotyczących skuteczności szczepionki w tej grupie wiekowej.

*** W średnim okresie obserwacji wynoszącym 21 miesięcy

**** Określenie skuteczności szczepienia przeprowadzono *post hoc*; średni okres obserwacji wyniósł 11,1 miesięcy

dopuszczalna była profilaktyka przeciwwirusowa zgodna z lokalnymi standardami opieki

W badaniach klinicznych ZOE-50 i ZOE-70 wzięło udział około 13 000 osób z zaburzeniami zdrowotnymi, w tym ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko wystąpienia HZ. Analiza retrospektywna (*post hoc*) dotycząca skuteczności w zapobieganiu potwierdzonemu HZ u osób z typowymi schorzeniami (przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba wieńcowa, depresja lub cukrzyca) wykazała, że skuteczność szczepionki w tej grupie jest zgodna z ogólną skutecznością w zapobieganiu HZ.

Szczepionka Shingrix znacząco zmniejsza zapadalność na PHN w porównaniu do placebo u:

- osób w wieku ≥ 50 lat (ZOE-50): 0 w porównaniu do 18 przypadków;
- osób w wieku ≥ 70 lat (analiza zbiorcza dla badań ZOE-50 i ZOE-70): 4 w porównaniu do 36 przypadków;
- osób w wieku ≥ 18 lat po aHSCT (Zoster-002): 1 w porównaniu do 9 przypadków.

Dane dotyczące skuteczności szczepionki wobec PHN przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Skuteczność szczepionki Shingrix wobec PHN (mTVC)

Wiek (lata)	Shingrix			Placebo			Skuteczność szczepionki (%) [95% CI]
	Liczba osób spełniających kryteria oceny	Liczba przypadków PHN*	Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)	Liczba osób spełniających kryteria oceny	Liczba przypadków PHN	Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)	
ZOE-50**							
≥ 50	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6	100 [77,1; 100]
50-59	3 491	0	0,0	3 523	8	0,6	100 [40,8; 100]
≥ 60	3 849	0	0,0	3 890	10	0,7	100 [55,2; 100]
60-69	2 140	0	0,0	2 166	2	0,2	100[§] [< 0; 100]
Dane zbiorcze ZOE-50 i ZOE-70***							
≥ 70	8 250	4	0,1	8 346	36	1,2	88,8 [68,7; 97,1]
70-79	6 468	2	0,1	6 554	29	1,2	93,0 [72,4; 99,2]
≥ 80	1 782	2	0,3	1 792	7	1,1	71,2[§]

							[< 0; 97,1]
Zoster-002**** (pacjenci po aHSCT #)							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	89,3 [22,5; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	100,0[§] [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4; 99,8]

* PHN zdefiniowano jako ból powiązany z półpaścem, oceniony na stopień ≥ 3 (w skali od 0 do 10), utrzymujący się lub pojawiający się ponad 90 dni po wystąpieniu wysypki półpaścowej, z wykorzystaniem Kwestionariusza Oceny Bólu dla półpaśca (Zoster Brief Pain Inventory, ZBPI)

CI Przedział ufności

** w średnim okresie obserwacji wynoszącym 4,1 lat

*** w średnim okresie obserwacji wynoszącym 4 lata

Dane od osób w wieku ≥ 70 lat pochodzą z zaplanowanych z góry zbiorczych analiz dla badań ZOE-50 i ZOE-70 (mTVC), gdyż te analizy dostarczają najbardziej miarodajnych szacunków dotyczących skuteczności szczepionki w tej grupie wiekowej.

**** W średnim okresie obserwacji wynoszącym 21 miesięcy

§ Statystycznie nieistotne.

dopuszczalna była profilaktyka przeciwwirusowa zgodna z lokalnymi standardami opieki

Korzystny efekt szczepionki Shingrix w zapobieganiu PHN można przypisać efektowi szczepionki w zapobieganiu HZ. Z uwagi na ograniczoną liczbę przypadków HZ w grupie osób zaszczepionych, nie było możliwe wykazanie dalszej redukcji zapadalności na PHN u osób z potwierdzonym HZ.

W czwartym roku po szczepieniu, skuteczność profilaktyki HZ wynosiła: 93,1% (95% CI: 81,2; 98,2) i 87,9% (95% CI: 73,3; 95,4), odpowiednio u osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat (ZOE-50) i osób dorosłych w wieku ≥ 70 lat (analiza zbiorcza dla badań ZOE-50 i ZOE-70).

Czas trwania ochrony powyżej 4 lat jest obecnie przedmiotem badań.

W badaniu Zoster-002, w okresie obserwacji rozpoczynającym się 1 miesiąc po podaniu 2. dawki szczepionki (co odpowiada około 6 miesiącom po aHSCT) i trwającym do 1 roku po aHSCT, w którym ryzyko zachorowania na HZ jest największe, skuteczność szczepionki wobec HZ wynosiła 76,2% (95% CI: 61,1; 86,0).

Skuteczność wobec powikłań związanych z półpaścem innych niż neuralgia półpaścowa (PHN)

Ocenianymi powikłaniami związanymi z półpaścem (innymi niż PHN) były: zapalenie naczyń na tle HZ, choroba o przebiegu rozsianym, powikłania oczne, powikłania neurologiczne (w tym udar) oraz powikłania trzewne. W analizie zbiorczej dla ZOE-50 i ZOE-70, szczepionka Shingrix wpływała na znaczące zmniejszenie częstości występowania tych powikłań związanych z półpaścem o 93,7% (95% CI: 59,5; 99,9) i 91,6% (95% CI: 43,3; 99,8), odpowiednio u osób w wieku ≥ 50 lat (1 w porównaniu do 16 przypadków) i osób w wieku ≥ 70 lat (1 w porównaniu do 12 przypadków). W badaniach tych nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia powikłań trzewnych lub udaru.

W badaniu Zoster-002, szczepionka Shingrix znacząco ograniczyła występowanie powikłań związanych z HZ, o 77,8% (95% CI: 19,0; 96,0) w grupie pacjentów po aHSCT w wieku ≥ 18 lat (3 w porównaniu do 13 przypadków).

Dodatkowo, w badaniu Zoster-002 szczepionka Shingrix znacząco zmniejszyła liczbę hospitalizacji w związku z HZ, o 84,7% (95% CI: 32,1; 96,6) (2 w porównaniu do 13 przypadków).

Wpływ szczepionki Shingrix na ból związany z półpaścem

Generalnie, w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 obserwowano ogólną tendencję do występowania mniej nasilonego bólu związanego z HZ u osób zaszczepionych preparatem Shingrix w porównaniu z placebo. Ze względu na wysoką skuteczność szczepionki w zapobieganiu półpaścowi odnotowano niewielką liczbę przypadków zachorowań przełamujących, nie było zatem możliwe wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących tego obszaru badań.

U osób w wieku ≥ 70 lat z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem HZ (analiza zbiorcza badań ZOE-50 i ZOE-70), szczepionka Shingrix znacząco zmniejszała wykorzystanie i czas przyjmowania leków przeciwbólowych w związku z HZ, odpowiednio o 39,0% (95% CI: 11,9; 63,3) i 50,6% (95% CI: 8,8; 73,2). Mediana czasu przyjmowania leków przeciwbólowych w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix i w grupie placebo wynosiła odpowiednio 32 i 44 dni.

U osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca, szczepionka Shingrix znacząco zmniejszała, w porównaniu do placebo, maksymalną punktację przy ocenie nasilenia przeciętnego bólu podczas całego epizodu półpaśca (średnia = 3,9 w porównaniu do 5,5, wartość $P = 0,049$ oraz średnia = 4,5 w porównaniu do 5,6, wartość $P = 0,043$ odpowiednio u osób w wieku ≥ 50 lat (ZOE-50) i w wieku ≥ 70 lat (analiza zbiorcza badań ZOE-50 i ZOE-70)). Ponadto, u osób w wieku ≥ 70 lat (analiza zbiorcza badań ZOE-50 i ZOE-70), szczepionka Shingrix znacząco zmniejszyła w porównaniu do placebo maksymalną punktację przy ocenie najsilniejszego bólu podczas całego epizodu półpaśca (średnia = 5,7 w porównaniu do 7, wartość $P = 0,032$).

Ocena uciążliwości choroby (ang. burden-of-illness, BOI) uwzględnia częstość występowania półpaśca oraz nasilenie i czas trwania ostrego i przewlekłego bólu związanego z półpaścem w okresie 6 miesięcy po wystąpieniu wysypki. Skuteczność w redukcji BOI wynosiła 98,4% (95% CI: 92,2; 100) u osób w wieku ≥ 50 lat (ZOE-50) i 92,1% (95% CI: 90,4; 93,8) u osób w wieku ≥ 70 lat (analiza zbiorcza badań ZOE-50 i ZOE-70).

W badaniu Zoster-002, szczepionka Shingrix znacząco ograniczyła czas trwania silnego, „najgorszego” bólu związanego z HZ o 38,5% (95% CI: 11,0; 57,6) w grupie pacjentów po aHSCT w wieku ≥ 18 lat, u których potwierdzono co najmniej jeden epizod półpaśca. Szczepionka Shingrix znacząco zmniejszyła maksymalną punktację przy ocenie nasilenia przeciętnego bólu podczas całego epizodu półpaśca, w porównaniu do placebo (średnia = 4,7 w porównaniu do 5,7; wartość $P = 0,018$) oraz maksymalną punktację przy ocenie najsilniejszego bólu podczas całego epizodu półpaśca, w porównaniu do placebo (średnia = 5,8 w porównaniu do 7,1; wartość $P = 0,011$).

Odsetek pacjentów z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem HZ w badaniu Zoster-002, którzy przyjęli co najmniej jeden lek przeciwbólowy wynosił 65,3% i 69,6%, odpowiednio: w grupie otrzymującej szczepionkę Shingrix i placebo. Mediana czasu przyjmowania leków przeciwbólowych w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix i w grupie placebo wynosiła odpowiednio 21,5 i 47,5 dni.

Dodatkowo, skuteczność w redukcji wartości BOI w badaniu Zoster-002 wynosiła 82,5% (95% CI: 73,6%, 91,4%).

Immunogenność szczepionki Shingrix

Ponieważ nie ustalono immunologicznego korelatu ochrony, nie jest znany poziom odpowiedzi immunologicznej zapewniającej ochronę przed półpaścem.

U osób w wieku ≥ 50 lat, odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Shingrix podaną w dwóch dawkach w odstępie 2 miesięcy, była oceniana w podgrupie osób uczestniczących w badaniach III fazy dotyczących skuteczności ZOE-50 [odporność humoralna i odporność komórkowa (ang. cell-mediated immunity, CMI)] i ZOE-70 (odporność humoralna). Dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej specyficznej dla gE (humoralnej i CMI) uzyskanej po podaniu szczepionki Shingrix, przedstawiono odpowiednio w Tabelach 3 i 4.

Tabela 3: Odpowiedź humoralna na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 50 lat (kohorta ATP dla immunogenności)

Odpowiedź immunologiczna wobec gE [^]						
Grupa wiekowa (lata)	Miesiąc 3*			Miesiąc 38**		
	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Mediana krotności wzrostu stężeń w porównaniu do stanu przed szczepieniem (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Średnia krotność wzrostu stężenia w porównaniu do stanu przed szczepieniem (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	1 070	52 376,6 (50 264,1; 54 577,9)	41,9 (20,8; 86,9)	967	11 919,6 (11 345,6; 12 522,7)	9,3 (4,9; 19,5)
Analiza zbiorcza badań ZOE-50 i ZOE-70						
≥ 70	742	49 691,5 (47 250,8; 52 258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10 507,7 (9 899,2; 11 153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)

[^] Odpowiedź immunologiczna wobec gE = poziom przeciwciał anti-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anti-gE (gE ELISA)

* 3. Miesiąc = 1 miesiąc po podaniu 2. dawki

** 38. Miesiąc = 3 lata po podaniu 2. dawki

N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym (dla GMC)

CI Przedział ufności

GMC Średnia geometryczna stężenia

Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

Tabela 4: Odpowiedź komórkowa na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 50 lat (kohorta ATP dla immunogenności)

Odpowiedź komórek T CD4[2+] swoista dla gE						
Grupa wiekowa (lata)	Miesiąc 3*			Miesiąc 38**		
	N	Średnia częstotliwość (Q1; Q3)	Mediana krotności wzrostu częstości występowania w porównaniu do stanu przed szczepieniem (Q1; Q3)	N	Średnia częstotliwość (Q1; Q3)	Mediana krotności wzrostu częstości występowania w porównaniu do stanu przed szczepieniem (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	164	1 844,1 (1 253,6; 2 932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1,206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
≥ 70 ***	52	1 494,6 (922,9; 2 067,1)	33,2 (10,0; 1,052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)

[^] odpowiedź w zakresie komórek T CD4[2+] swoistych dla gE = aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin (ang.

intracellular cytokine staining (ICS) assay) (komórki T CD4[2+] = komórki T CD4+ zawierające/prezentujące co najmniej 2 z 4 wybranych markerów immunologicznych)

* Miesiąc 3 = 1 miesiąc po podaniu 2. dawki

** Miesiąc 38 = 3 lata po podaniu 2. dawki

N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym dla średniej częstotliwości

Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

*** Dane dotyczące CD4[2+] swoistych dla gE w grupie wiekowej ≥ 70 lat zostały uzyskane tylko w badaniu ZOE-50, gdyż w badaniu ZOE-70 nie oceniano aktywności komórek T CD4+.

Dane z otwartego, obserwacyjnego badania klinicznego II fazy z pojedynczą grupą badaną, przeprowadzonego u dorosłych w wieku ≥ 60 lat (Zoster-024) wskazują, że indukowana przez szczepionkę odpowiedź immunologiczna (humoralna i CMI) utrzymuje się do około 6 lat po szczepieniu według schematu 0, 2 miesiące (N=119). Mediana stężenia przeciwciał anti-gE była ponad 7-krotnie wyższa od wyjściowej mediany stężenia tych przeciwciał przed szczepieniem. Mediana częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE była ponad 3,7-krotnie wyższa od wyjściowej mediany częstości występowania tych komórek przed szczepieniem.

U pacjentów w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością, odpowiedź humoralną i CMI na szczepionkę Shingrix po podaniu dwóch dawek w odstępie 1-2 miesięcy, oceniano w:

- jednym badaniu I/II fazy: Zoster-015 (pacjenci zakażeni HIV, większość (76,42%) ustabilizowanych w ramach terapii przeciwtretowirusowej (przez co najmniej jeden rok) z liczbą limfocytów T CD4 ≥ 200 /mm³);
- jednym badaniu II/III fazy: Zoster-028 (pacjenci z guzami litymi w trakcie chemioterapii);
- trzech badaniach III fazy: Zoster-002 (pacjenci po aHSCT poddani szczepieniu po przeszczepie), Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi zaszczepieni w trakcie trwania cyklu terapii przeciwnowotworowej lub po zakończeniu pełnego cyklu terapii przeciwnowotworowej) oraz Zoster-041 (pacjenci po przeszczepie nerki poddawani szczepieniu w trakcie długotrwałej terapii immunosupresyjnej).

Dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej specyficznej dla gE (humoralnej i CMI) uzyskanej po podaniu szczepionki Shingrix dla wszystkich populacji pacjentów z upośledzoną odpornością przedstawiono odpowiednio w Tabelach 5 i 6.

Tabela 5: Odpowiedź humoralna na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (kohorta ATP dla immunogenności)

Odpowiedź immunologiczna wobec gE ^					
Miesiąc 3			Miesiąc 13/18/25		
N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Mediana krotności wzrostu stężeń w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Mediana krotności wzrostu stężeń w porównaniu do stanu przed szczepienia (Q1; Q3)
Zoster-002 (pacjenci po aHSCT)					
82	12 753,2 (7 973,0; 20 399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Miesiąc 13: 3 183,8 (1 869,8; 5 421,2)	Miesiąc 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Miesiąc 25: 2 819,0 (1 387,1; 5 729,1)	Miesiąc 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (pacjenci z guzami litymi)					

87	18 291,7 (14 432,1; 23 183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Miesiąc 13: 4 477,3 (3 482,4; 5 756,3)	Miesiąc 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi)					
217	13 445,6 (10 158,9; 17 795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Miesiąc 13: 5 202,7 (4 074,8; 6 642,8)	Miesiąc 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (pacjenci po przeszczepie nerki)					
121	19 163,8 (15 041,5; 24 416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Miesiąc 13: 8 545,1 (6 753,7; 10 811,5)	Miesiąc 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (pacjenci zakażeni HIV)					
53	42 723,6 (31 233,0; 58 441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Miesiąc 18: 25 242,2 (19 618,9; 32 477,3)	Miesiąc 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)

^ Odpowiedź immunologiczna wobec gE = poziom przeciwciał anty-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anty-gE (gE ELISA)

N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym (dla GMC)

CI Przedział ufności

GMC Średnia geometryczna stężenia

Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

W badaniu Zoster-028, wartości GMC 1 miesiąc po podaniu 2. dawki wynosiły: 22 974,3 (19 080,0; 27 663,5) w grupie, która pierwszą dawkę szczepionki Shingrix otrzymała co najmniej 10 dni przed cyklem chemioterapii (tzw. grupa PreChemo) oraz 9 328,0 (4 492,5; 19 368,2) w grupie, która otrzymała pierwszą dawkę szczepionki Shingrix w trakcie trwania cyklu chemioterapii (tzw. grupa OnChemo). W badaniu Zoster-039, wartości GMC 1 miesiąc po podaniu 2. dawki wynosiły: 19 934,7 (14 674,1; 27 081,2) w grupie, która otrzymała pierwszą dawkę szczepionki Shingrix po zakończeniu pełnego cyklu terapii przeciwnowotworowej oraz 5 777,4 (3 342,5; 9 985,9) w grupie, która otrzymała pierwszą dawkę szczepionki Shingrix w trakcie trwania cyklu terapii przeciwnowotworowej.

Znaczenie kliniczne w kontekście wpływu na skuteczność szczepienia w krótkim i długim terminie jest nieznane.

Tabela 6: Odpowiedź komórkowa na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (kohorta ATP dla immunogenności)

Odpowiedź komórek T CD4[2+] swoista dla gE [^]					
Miesiąc 3			Miesiąc 13/18/25		
N	Średnia częstotliwość (Q1; Q3)	Mediana krotności wzrostu częstości występowania w porównaniu do stanu przed szczepieniem (Q1; Q3)	N	Średnia częstotliwość (Q1; Q3)	Mediana krotności wzrostu częstości występowania w porównaniu do stanu przed szczepieniem (Q1; Q3)
Zoster-002 (pacjenci po aHSCT)					

51	6 644,9 (1 438,3; 13 298,6)	109,0 (34,4; 2 716,4)	32	Miesiąc 13: 1 706,4 (591,4; 5 207,0)	Miesiąc 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Miesiąc 25: 2 294,4 (455,2; 3 633,2)	Miesiąc 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (pacjenci z guzami litymi)					
22	778,8, (393,1; 1 098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Miesiąc 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Miesiąc 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi)					
53	3 081,9 (1 766,2; 7 413,6)	45,9 (16,4; 2 221,9)	44	Miesiąc 13: 1 006,7 (416,0; 3 284,5)	Miesiąc 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (pacjenci po przeszczepie nerki)					
32	2 149,0 (569,4; 3 695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Miesiąc 13: 1 066,3 (424,8; 1 481,5)	Miesiąc 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (pacjenci zakażeni HIV)					
41	2 809,7 (1 554,5; 4 663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Miesiąc 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Miesiąc 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)

^ odpowiedź w zakresie komórek T CD4[2+] swoistych dla gE = aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin (ang. intracellular cytokine staining (ICS) assay) (komórki T CD4[2+] = komórki T CD4+ zawierające/prezentujące co najmniej 2 z 4 wybranych markerów immunologicznych)

N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym dla średniej częstotliwości

Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

* Krew do badania CMI pobierano wyłącznie w grupie pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę szczepionki Shingrix w okresie 8 do 30 dni przed rozpoczęciem cyklu chemioterapii (największa grupa w badaniu)

Immunogenność u osób otrzymujących 2 dawki szczepionki Shingrix w odstępie 6 miesięcy

Skuteczność szczepionki nie była oceniana dla schematu szczepienia 0, 6 miesięcy.

W otwartym badaniu klinicznym III fazy (Zoster-026), w którym 238 osób w wieku ≥ 50 lat przydzielono w sposób zrandomizowany do dwóch równych grup, które otrzymały 2 dawki szczepionki Shingrix w odstępie 2 lub 6 miesięcy, odpowiedź humoralna po zastosowaniu schematu szczepienia 0, 6 miesięcy była porównywalna do odpowiedzi uzyskanej po szczepieniu według schematu 0, 2 miesiące.

Miesiąc po podaniu ostatniej dawki wskaźnik GMC anty-gE wynosił 38 153,7 mIU/ml (95% CI: 34 205,8; 42 557,3) i 44 376,3 mIU/ml (95% CI: 39 697,0; 49 607,2), odpowiednio dla schematu szczepienia 0, 6 miesięcy i 0, 2 miesiące.

Osoby z półpaścem przebyłym przed szczepieniem

Osoby z przebyłym półpaścem stwierdzonym w wywiadzie były wykluczone z badań ZOE-50 i ZOE-70. W badaniu III fazy prowadzonym metodą otwartej próby, bez grupy kontrolnej (Zoster-033), 96 osób w wieku ≥ 50 lat z udokumentowanym medycznie przebyłym półpaścem otrzymało 2 dawki szczepionki Shingrix w odstępie 2 miesięcy. Laboratoryjne potwierdzenie przypadków półpaśca nie

było uwzględnione w protokołach badań. Miesiąc po podaniu ostatniej dawki wskaźnik GMC anty-gE wynosił 47 758,7 mIU/ml (95% CI: 42 258,8; 53 974,4).

W ciągu rocznego okresu obserwacji zgłoszono 9 przypadków podejrzeń półpaśca u 6 osób. Jest to odsetek nawrotów wyższy niż zazwyczaj zgłaszany w badaniach obserwacyjnych dotyczących osób nieszczepionych z przebyłym półpaścem stwierdzonym w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Immunogenność u osób zaszczepionych wcześniej żywą atenuowaną szczepionką przeciw półpaścowi (HZ)

W wielośrodkowym otwartym badaniu III fazy (Zoster-048) oceniano immunogenność szczepionki Shingrix podawanej według 2-dawkowego schematu szczepienia (z odstępem 2 miesiące między dawkami) u 215 osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych ≥ 5 lat wcześniej żywą atenuowaną szczepionką przeciw półpaścowi w porównaniu do grupy 215 osób nieszczepionych nigdy wcześniej żywą atenuowaną szczepionką przeciw półpaścowi. Wcześniejsze podanie żywej atenuowanej szczepionki przeciw półpaścowi nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki Shingrix.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań szczepionki Shingrix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu reaktywacji wirusa ospy wietrznej – półpaśca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, tolerancji miejscowej, bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego/oddechowego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek (antygen gE):

Sacharoza
Polisorbat 80 (E 433)
Sodu diwodorofosforan dwuwodny (E 339)
Dipotasu fosforan (E 340)

Zawiesina (System adiuwantowy AS01_B):

Dioleoilofosfatydylocholina (E 322)
Cholesterol
Sodu chlorek
Disodu fosforan bezwodny (E 339)
Potasu diwodorofosforan (E 340)
Woda do wstrzykiwań

Informacje dotyczące adiuwantu, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C.

Ze względów mikrobiologicznych, szczepionkę należy zużyć niezwłocznie. Jeśli szczepionka nie zostanie niezwłocznie zużyta, za czas oraz warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Proszek do przygotowania 1 dawki w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa)
- Zawiesina do przygotowania 1 dawki w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa).

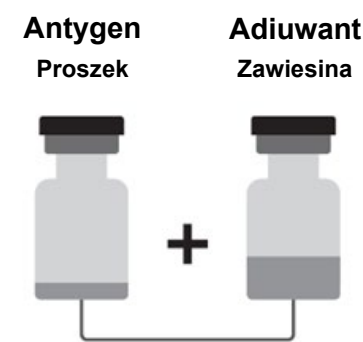
Szczepionka Shingrix jest dostępna w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z proszkiem i 1 fiolkę z zawiesiną albo w opakowaniach zawierających 10 fiolek z proszkiem i 10 fiolek z zawiesiną.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczepionka Shingrix jest dostępna w postaci fiołki z brązowym korkiem typu flip-off zawierającej proszek (antygen) i fiołki z niebiesko-zielonym korkiem typu flip-off zawierającej zawiesinę (adiuwant).

Przed podaniem proszek i zawiesina muszą zostać poddane rekonstytucji.



1 dawka (0,5 ml)

Proszek i zawiesinę należy obejrzyć pod kątem występowania jakichkolwiek obcych cząstek i/lub zmiany wyglądu. W przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek z tych zmian, szczepionki nie należy poddawać rekonstytucji.

Jak przygotować szczepionkę Shingrix:

Przed podaniem szczepionkę Shingrix należy poddać rekonstytucji.

1. Pobrać do strzykawki całą zawartość fiolki z zawiesiną.
2. Dodać całą zawartość strzykawki do fiolki zawierającej proszek.
3. Delikatnie wstrząsać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

Szczepionka po rekonstytucji jest opalizującym płynem, bezbarwnym do lekko brązowego.

Szczepionkę po rekonstytucji należy obejrzyć pod kątem występowania jakichkolwiek obcych cząstek i/lub zmiany wyglądu. W przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek z tych zmian, szczepionki nie należy podawać.

Po rekonstytucji, szczepionkę należy niezwłocznie zużyć; jeśli nie jest to możliwe, szczepionkę należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta w ciągu 6 godzin, należy ją usunąć.

Przed podaniem:

1. Pobrać do strzykawki całą zawartość fiolki ze szczepionką poddaną rekonstytucji.
2. Zmienić igłę, tak, aby do podania szczepionki została użyta nowa igła.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1272/001
EU/1/18/1272/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Parc de la Noire Epine
20, Avenue Fleming
1300 Wavre
Belgia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**1 FIOŁKA I 1 FIOŁKA
10 FIOŁEK I 10 FIOŁEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Shingrix proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Po rekonstytucji, 1 dawka (0,5 ml) zawiera 50 mikrogramów rekombinowanej glikoproteiny E wirusa *Varicella Zoster* z adiuwantem AS01_B

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza
polisorbát 80
sodu diwodorofosforan dwuwodny
dipotasu fosforan
dioleoilofosfatydylocholina
cholesterol
sodu chlorek
disodu fosforan bezwodny
potasu diwodorofosforan
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

1 fiołka: proszek (antygen)

1 fiołka: zawiesina (adiuwant)

10 fiołek: proszek (antygen)

10 fiołek: zawiesina (adiuwant)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

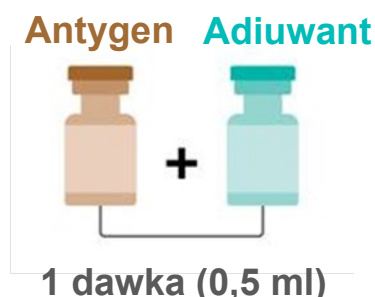
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed podaniem proszek i zawiesinę należy poddać rekonstytucji.



8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1272/001 – 1 fiołka i 1 fiołka

EU/1/18/1272/002 – 10 fiołek i 10 fiołek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Antygen dla Shingrix
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wymieszać z adiuwantem

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z ZAWIESINĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Adiuwant dla Shingrix

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wymieszać z antygenem

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE