

▼ 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. SZCZEGÓŁOWE 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 (patrz punkt 5.1).

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).

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

Identyfikowalność produktu leczniczego

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

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.

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 przebyłym półpaścem oraz u osób osłabionych, w tym osób z wieloma chorobami współistniejącymi (patrz punkt 5.1). Dlatego też pracownicy ochrony zdrowia muszą indywidualnie ocenić korzyści i ryzyko związane ze szczepieniem przeciw półpaścowi danej osoby.

Leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym oraz niedobory odporności

Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności u ograniczonej liczby pacjentów o obniżonej odporności zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) albo po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (HCT) (patrz punkt 5.1). Trwają badania dotyczące stosowania szczepionki Shingrix u osób z potwierdzoną lub podejrzaną immunosupresją lub niedoborem odporności o innym podłożu.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, odpowiedni poziom odpowiedzi immunologicznej może nie zostać uzyskany u tych osób. Podawanie szczepionki Shingrix osobom o obniżonej odporności powinno być dokonywane po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

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

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.

Częstość występowania działań niepożądanych była większa u osób w wieku 50-69 lat w porównaniu do osób w wieku ≥ 70 lat, szczególnie w zakresie ogólnych działań niepożądanych takich jak ból mięśni, uczucie zmęczenia, ból głowy, dreszcze, gorączka czy objawy żołądkowo-jelitowe.

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 .

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	($< 1/10\ 000$)

Klasyfikacja układów i narządów	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 naczynioruchowy ¹
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

¹Działania 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 chłonnozbierającego 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)

W dwóch badaniach III fazy, kontrolowanych placebo, zaślepionych dla obserwatora, dotyczących skuteczności szczepionki Shingrix:

- ZOE-50 (Zoster-006): 15 405 osób w wieku ≥ 50 lat zrandomizowano do grup otrzymujących albo dwie dawki szczepionki Shingrix (N=7 695), albo placebo (N=7 710), podane w odstępie 2 miesięcy,
- ZOE-70 (Zoster-022): 13 900 osób w wieku ≥ 70 lat zrandomizowano do grup otrzymujących albo dwie dawki szczepionki Shingrix (N=6 950), albo placebo (N=6 950), podane w odstępie 2 miesięcy.

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.

Wyniki dotyczące skuteczności w zapobieganiu HZ oraz PHN obserwowane 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, przedstawiono odpowiednio w Tabeli 1 i Tabeli 2.

U osób w wieku ≥ 50 lat szczepionka Shingrix znacząco zmniejszyła zapadalność na HZ w porównaniu do placebo (6 w porównaniu do 210 przypadków w badaniu ZOE-50) i u osób w wieku ≥ 70 lat (25 w porównaniu do 284 przypadków w analizie zbiorczej badań klinicznych ZOE-50 i ZOE-70).

Tabela 1: Skuteczność szczepionki Shingrix wobec półpaśca

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]

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 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 (0 w porównaniu do 18 przypadków w badaniu ZOE-50) i u osób w wieku ≥ 70 lat (4 w porównaniu do 36 przypadków w analizie zbiorczej dla badań ZOE-50 i ZOE-70).

Tabela 2: Skuteczność szczepionki Shingrix wobec PHN

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]

* 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.

§ Statystycznie nieistotne.

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 i osób dorosłych w wieku ≥ 70 lat.

Czas trwania ochrony powyżej 4 lat jest obecnie przedmiotem badań.

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

Ocenianymi powikłaniami związanymi z półpaścem były: zapalenie naczyń wywołane VZV, choroba o przebiegu rozsianym, powikłania oczne, powikłania neurologiczne, powikłania trzewne i udar. 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.

Wpływ szczepionki Shingrix na ból związany z półpaścem

Generalnie 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).

Immunogenność szczepionki Shingrix

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

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Shingrix 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). Miesiąc po podaniu drugiej dawki szczepionka Shingrix wywołała wyższą odpowiedź immunologiczną specyficzną dla gE (humoralną i CMI) w porównaniu do wartości przed szczepieniem.

Wyniki dotyczące immunogenności humoralnej i CMI zaprezentowano 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 sprzed szczepienia (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 sprzed szczepienia (Q1; Q3)	N	Średnia częstotliwość (Q1; Q3)	Mediana krotności wzrostu częstości występowania w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (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

Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

*** Dane dotyczące CD4[2+] swoistych dla gE w grupie wiekowej ≥ 70 lat zostały uzyskane 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.

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 anti-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 anti-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).

Osoby o obniżonej odporności

Dwa badania I/II fazy, Zoster-001 i Zoster-015, przeprowadzono z udziałem osób po autologicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych lub zakażonych HIV.

W sumie 135 dorosłych osób, z których 73 były w wieku ≥ 50 lat, otrzymało co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix, która okazała się być immunogenna i dobrze tolerowana.

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 miesięcy 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

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Dipotasu fosforan

Zawiesina (System adiuwantowy AS01_B):

Dioleoilofosfatydylocholina

Cholesterol

Sodu chlorek

Disodu fosforan bezwodny

Potasu diwodorofosforan

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 użyć 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 (szkoło typu I) z korkiem (guma butylowa)
- Zawiesina do przygotowania 1 dawki w fiolce (szkoło 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 fiolki z brązowym korkiem typu flip-off zawierającej proszek (antygen) i fiolki 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 obejrzeć 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 obejrzeć 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 użyć; jeśli nie jest to możliwe, szczepionkę należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Jeśli szczepionka nie zostanie użyta 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>.