

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Shingrix pulbere și suspensie pentru suspensie injectabilă  
Vaccin herpes zoster (recombinant, cu adjuvant)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, o doză (0,5 ml) conține:

Antigenul glicoproteină E<sup>2,3</sup> al virusului varicelo-zosterian<sup>1</sup> 50 micrograme

<sup>1</sup> virusul varicelo-zosterian = VVZ

<sup>2</sup> include adjuvantul AS01<sub>B</sub> care conține:

extract de *Quillaja saponaria Molina*, fracțiunea 21 (QS-21) 50 micrograme

3-O-desacil-4'- monofosforil lipid A (MFL) din *Salmonella minnesota*

50 micrograme

<sup>3</sup> glicoproteină E (gE) produsă în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinant

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare doză conține 0,08 miligrame polisorbate 80 (E 433) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și suspensie pentru suspensie injectabilă

Pulberea este de culoare albă.

Suspensia este un lichid opalescent, incolor până la brun deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Shingrix este indicat pentru prevenirea herpesului zoster (HZ) și a nevralgiei post-herpetice (PHN), la:

- adulți cu vârsta de 50 de ani sau peste;
- adulți cu vârsta de 18 ani sau peste, care au risc crescut de HZ.

Utilizarea Shingrix trebuie să fie în concordanță cu recomandările oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Schema de vaccinare primară constă din două doze a câte 0,5 ml fiecare: o doză inițială, urmată de a doua doză administrată la interval de 2 luni.

Dacă este necesară o schemă de vaccinare mai flexibilă, a doua doză se poate administra în interval de 2 până la 6 luni după prima doză (vezi pct. 5.1).

Pentru subiecții care sunt sau pot deveni imunodeficienți sau imunosupresați din cauza bolii sau a tratamentului, și care ar beneficia de o schemă de vaccinare mai scurtă, a doua doză poate fi administrată la 1 până la 2 luni după doza inițială (vezi pct. 5.1).

Necesitatea administrării unor doze de rapel după schema de vaccinare primară nu a fost stabilită

(vezi pct. 5.1.).

Shingrix poate fi administrat cu aceeași schemă de vaccinare la persoanele vaccinate anterior cu vaccinul HZ viu atenuat (vezi pct. 5.1).

Shingrix nu este indicat pentru prevenirea infecției primare cu virusul varicelei (varicelă).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Shingrix la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Destinat exclusiv injectării intramusculare, de preferat în mușchiul deltoid.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi punctul 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Înainte de imunizare

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, întotdeauna trebuie să fie disponibil imediat un tratament medical adecvat și să existe o supraveghere corespunzătoare, pentru a se putea interveni în caz de evenimente anafilactice după administrarea vaccinului.

Ca și în cazul altor vaccinuri, imunizarea cu Shingrix trebuie amânată la subiecți cu boli febrile acute severe. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, precum o răceală, nu trebuie să determine amânarea vaccinării.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil să nu se obțină un răspuns imun la toate persoanele vaccinate.

Vaccinul este destinat exclusiv utilizării profilactice și nu trebuie folosit pentru tratarea bolii diagnosticate.

Shingrix nu trebuie administrat intravascular sau intradermic.

Nu se recomandă administrarea subcutanată.

Administrarea inadecvată pe cale subcutanată poate duce la amplificarea reacțiilor locale tranzitorii.

Shingrix trebuie administrat cu prudență la persoane cu trombocitopenie sau orice tulburări de coagulare, deoarece pot apărea sângerări în urma administrării intramusculare la acești subiecți.

După sau chiar înainte de orice vaccinare poate surveni sincopa (leșinul), ca reacție psihogenă la injecția cu ac. Acest lucru poate fi însoțit de o serie de semne neurologice, cum sunt tulburări de vedere tranzitorii, paretezii și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Este

important să existe proceduri în vigoare pentru a evita accidentările care se pot produce din cauza leșinului.

Nu există date privind siguranța, imunogenitatea sau eficacitatea care să susțină posibilitatea înlocuirii unei doze de Shingrix cu o doză a altui vaccin anti-HZ.

#### Excipienți cu efect cunoscut

##### *Polisorbat 80*

Acest medicament conține 0,08 mg polisorbat 80 per doză. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

##### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

##### *Potasiu*

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic "nu conține potasiu".

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Shingrix poate fi administrat concomitent cu vaccinul împotriva gripei sezoniere (inactivat, fără adjuvanți), vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent (PPV23), vaccinul pneumococic conjugat 13-valent (VPC13), cu vaccinul diftero-tetano-pertussis acelular (dTpa), cu vaccinul de tip acid ribonucleic mesager (ARNm) împotriva bolii coronavirus 2019 (COVID-19) sau cu vaccinul împotriva virusului sincițial respirator (VSR) (recombinant, cu adjuvanți). Vaccinurile trebuie administrate în zone corporale diferite.

Reacții adverse ca febra și frisoane au fost mai frecvente în cazul administrării concomitente a vaccinului PPV23 cu vaccinul Shingrix (16% și, respectiv, 21%) comparativ cu momentul în care Shingrix a fost administrat singur (7% pentru ambele reacții adverse).

La adulții cu vârsta de 50 ani și peste, reacțiile adverse sistemice care sunt raportate foarte frecvent (vezi Tabelul 1; cum sunt mialgie 32,9%, oboseală 32,2% și cefalee 26,3%) și artralgie, raportate mai puțin frecvent, după administrarea de Shingrix în monoterapie, au fost raportate cu o frecvență crescută când Shingrix a fost administrat concomitent cu un vaccin de tip ARNm împotriva COVID-19 (mialgie 64%, oboseală 51,7%, cefalee 39%, artralgie 30,3%).

Administrarea concomitentă a vaccinului Shingrix cu alte vaccinuri decât cele enumerate mai sus nu a fost studiată.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Shingrix la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite utilizarea Shingrix în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu a fost studiat efectul asupra sugarilor alaptati ale caror mame au fost vaccinate cu Shingrix.  
Nu se cunoaște dacă Shingrix se excretă în laptele uman.

### Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Shingrix poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje pe parcursul a 2-3 zile după vaccinare. Pot apărea stări de oboseală și greață după administrare (vezi pct. 4.8)

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

La adulții cu vârsta de 50 de ani și peste, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost durerea la locul injectării (68,1% în total/doză; 3,8% reacții adverse severe/doză), mialgia (32,9% în total/doză; 2,9% reacții adverse severe/doză), fatigabilitatea (32,2% în total/doză; 3,0% reacții adverse severe/doză) și cefaleea (26,3% în total/doză; 1,9% reacții adverse severe/doză). Majoritatea acestor reacții nu au fost persistente (durată medie de 2-3 zile). Reacțiile raportate ca severe au persistat timp de 1 până la 2 zile.

La adulții cu vârsta  $\geq 18$  ani care sunt imunodeficienți sau imunosupresați din cauza bolii sau a tratamentului [denumiți imunocompromiși (IC)] profilul de siguranță a fost în concordanță cu cel observat la adulți cu vârsta de 50 de ani și peste. La adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani care au risc crescut de HZ și care nu sunt IC există date limitate.

În general, a existat o incidență mai mare a unor reacții adverse la grupele de vârstă mai tânără:

- studii la adulți IC cu vârsta  $\geq 18$  ani (analiză integrată): incidența durerii la locul administrării injectiei, fatigabilitatea, mialgia, cefaleea, frisoanele și febra a fost mai mare la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani comparativ cu cei cu vârsta de 50 ani și peste.
- studii la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (analiză integrată): incidența mialgiei, fatigabilității, cefaleei, frisoanelor, febrei și simptomelor gastrointestinale a fost mai mare la adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 ani comparativ cu cei cu vârsta de 70 ani și peste.

### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe o analiză integrată a datelor generate de studiile clinice controlate cu placebo, efectuate la 5887 adulți cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 de ani și la 8758 adulți cu vârsta de 70 de ani sau peste. Dintre cei 14645 de adulți, 7408 au fost incluși într-un studiu de extensie cu monitorizare pe termen lung cu o perioadă de urmărire de aproximativ 11 ani după vaccinare.

În studiile clinice efectuate la adulți IC cu vârsta  $\geq 18$  ani (1587 subiecți), profilul de siguranță este în concordanță cu datele prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Reacțiile adverse raportate pe parcursul supravegherii de după punerea pe piață sunt de asemenea prezentate mai jos.

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate pe următoarele categorii de frecvență:

Foarte frecvente	( $\geq 1/10$ )
Frecvente	( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )
Mai puțin frecvente	( $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$ )
Rare	( $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$ )
Foarte rare	( $< 1/10\ 000$ )

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității:

**Tabel 1:** Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe <sup>1</sup>	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	reacții de hipersensibilitate inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie, angioedem <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	cefalee
	Foarte rare	sindrom Guillain-Barré <sup>3</sup>
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	simptome gastrointestinale (incluzând greață, vărsături, diaree și/sau durere abdominală)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	mialgie
	Mai puțin frecvente	artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	reacții la locul injectării (precum durere, eritem, edem), fatigabilitate, frisoane, febră
	Frecvente	prurit la locul injectării, stare generală de rău

<sup>1</sup>conform MedDRA (dicționarul medical pentru activitățile de reglementare)

<sup>2</sup>Reacții adverse din raportări spontane

<sup>3</sup> Vezi ‘Descrierea reacțiilor adverse selectate’

Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Studii observaționale după punerea pe piață privind riscul de sindrom Guillain- Barré*

În două studii observaționale similare după punerea pe piață, efectuate în Statele Unite, la persoane cu vârsta de 65 de ani sau peste, s-a observat o creștere a riscului de apariție a sindromului Guillain-Barré (număr estimat de 3 până la 7 cazuri suplimentare la un milion de doze administrate) în interval de 42 de zile după vaccinarea cu Shingrix. În analize suplimentare, riscul crescut a fost observat după prima doză de Shingrix (număr estimat de 6 până la 12 cazuri suplimentare de sindrom Guillain-Barré la un milion de doze administrate), însă nu s-a observat un risc crescut după a doua doză.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

#### **4.9 Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri, vaccinuri varicelo-zosteriene, cod ATC: J07BK03

#### Mecanism de acțiune

Prin combinarea antigenului specific VVZ (gE) cu un sistem adjuvant (AS01<sub>B</sub>), Shingrix este conceput să inducă răspunsurile imune celulare și umorale antigen-specifice la persoane cu imunitate preexistentă împotriva VVZ.

Datele non-clinice evidențiază faptul că AS01<sub>B</sub> induce activarea locală și tranzitorie a sistemului imunitar endogen prin mecanisme moleculare specifice. În acest mod este facilitată recrutarea și activarea celulelor prezentatoare de antigen care transportă antigenele derivate din gE la nivelul ganglionului limfatic cu rol de drenare, ceea ce determină apariția generației de limfocite T CD4+ și anticorpi cu acțiune specifică împotriva gE. Efectul adjuvant al AS01<sub>B</sub> este rezultatul interacțiunilor dintre MFL și QS-21 formulate în lipozomi.

#### Eficacitatea clinică a Shingrix

##### Eficacitatea împotriva virusului herpes zoster (HZ) și a nevralgiei post-herpetice (PHN)

Două studii de fază III pentru evaluarea eficacității Shingrix, controlate cu placebo, mascate pentru investigatori, au fost efectuate la adulți  $\geq 50$  de ani, cărora li s-au administrat 2 doze la interval de 2 luni:

- ZOE-50 (Zoster-006): Cohortă Totală Vaccinată (TVC) de 15405 adulți cu vârsta de 50 de ani sau peste cărora li s-a administrat cel puțin o doză, fie de Shingrix (N = 7695), fie de placebo (N = 7710).
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC de 13900 adulți cu vârsta de 70 de ani sau peste, cărora li s-a administrat cel puțin o doză, fie de Shingrix (N = 6950), fie de placebo (N = 6950).

Studiile nu au fost planificate să demonstreze eficacitatea la subgrupuri de persoane vulnerabile, inclusiv cei cu afecțiuni concomitente multiple, deși acești subiecți nu au fost excluși din studii.

Două studii de fază III, controlate cu placebo, mascate pentru investigatori, care au evaluat eficacitatea Shingrix, au fost efectuate la adulți IC  $\geq 18$  ani, cu 2 doze administrate la interval de 1-2 luni:

- Zoster-002: TVC a 1846 recipienți de transplant autolog de celule stem hematopoietice (aTCSH) cărora li s-a administrat cel puțin o doză, fie de Shingrix (N = 922), fie de placebo (N = 924), la 50-70 de zile după transplant, 21,3% (Shingrix) și 20,5% (placebo) dintre subiecți au primit cel puțin un tratament imunosupresor (IS) (pentru o durată de cel puțin o zi) de la TCSH până la 30 de zile după Doza 2 (TVC). Proporția subiecților în funcție de boala subiacentă a fost: 53,1% (Shingrix) și 53,4% (placebo) pentru mielom multiplu (MM) și 46,9% (Shingrix) și 46,6% (placebo) pentru alte diagnostice.
- Zoster-039: TVC a 562 subiecți cu afecțiuni maligne hematologice cărora li s-a administrat cel puțin o doză, fie de Shingrix (N = 283), fie de placebo (N = 279) în timpul unui ciclu de tratament împotriva cancerului (37%) sau după ciclul complet de tratament împotriva cancerului (63%). Proporția subiecților în funcție de boala subiacentă a fost: 70,7% (Shingrix) și 71,3% (placebo) pentru MM și alte afecțiuni, 14,5% (Shingrix) și 14,0% (placebo) pentru limfomul non-Hodgkin cu celule B (LNHCB) și 14,8% (Shingrix) și 14,7% (placebo) pentru leucemia limfocitară cronică (LLC). Aceste studii nu au fost concepute pentru a evalua impactul utilizării concomitente a tratamentelor IS asupra eficacității vaccinului sau pentru a evalua impactul tratamentelor IS specifice asupra eficacității vaccinului. Majoritatea persoanelor vaccinate nu au fost sub tratament IS în momentul vaccinării (vezi mai sus). Nu toate tipurile de tratamente IS au fost utilizate în populațiile studiate.

Incidența cazurilor de HZ și de PHN, precum și eficacitatea vaccinului au fost evaluate la nivelul cohortei totale modificate a persoanelor vaccinate (mTVC, *modified Total Vaccinated Cohort*) - mai

exact, din care au fost excluși adulții la care nu s-a administrat a doua doză de vaccin sau diagnosticăți cu HZ în interval de o lună de la administrarea celei de-a doua doză de vaccin.

Shingrix a redus semnificativ incidența HZ, comparativ cu placebo, la:

- adulți  $\geq 50$  ani (ZOE-50): 6 cazuri comparativ cu 210 cazuri;
  - adulți  $\geq 70$  ani (analiza integrată a studiilor ZOE-50 și ZOE-70): 25 cazuri comparativ cu 284 cazuri;
  - adulți  $\geq 18$  ani cu aTCSH (Zoster-002): 49 cazuri comparativ cu 135 cazuri;
  - adulți  $\geq 18$  ani cu afecțiuni maligne hematologice (Zoster-039): 2 cazuri comparativ cu 14 cazuri.
- Eficacitatea vaccinului a fost calculată post-hoc.

Rezultatele eficacității vaccinului împotriva HZ sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabel 2:** Eficacitatea Shingrix împotriva HZ (mTVC)

Vârsta (ani)	Shingrix			Placebo			Eficacitatea vaccinului (%) [Î 95%]
	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de HZ	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de HZ	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	
<b>ZOE-50*</b>							
$\geq 50$	7344	6	0,3	7415	210	9,1	<b>97,2</b> [93,7; 99,0]
<b>50-59</b>	3492	3	0,3	3525	87	7,8	<b>96,6</b> [89,6; 99,4]
$\geq 60$	3852	3	0,2	3890	123	10,2	<b>97,6</b> [92,7; 99,6]
<b>60-69</b>	2141	2	0,3	2166	75	10,8	<b>97,4</b> [90,1; 99,7]
<b>Date cumulate din studiile ZOE-50 și ZOE-70*</b>							
$\geq 70$	8250	25	0,8	8346	284	9,3	<b>91,3</b> [86,8; 94,5]
<b>70-79</b>	6468	19	0,8	6554	216	8,9	<b>91,3</b> [86,0; 94,9]
$\geq 80$	1782	6	1,0	1792	68	11,1	<b>91,4</b> [80,2; 97,0]
<b>Zoster-002*** (recipienți aTCSH#)</b>							
$\geq 18$	870	49	30,0	851	135	94,3	<b>68,2</b> [55,5; 77,6]
<b>18-49</b>	213	9	21,5	212	29	76,0	<b>71,8</b> [38,7; 88,3]
$\geq 50$	657	40	33,0	639	106	100,9	<b>67,3</b> [52,6; 77,9]
<b>Zoster-039 (pacienți cu afecțiuni maligne hematologice#)</b>							
$\geq 18$	259	2	8,5	256	14	66,2	<b>87,2****</b> [44,2; 98,6]

Î Interval de încredere

\* pe parcursul unei perioade mediane de monitorizare de 3,1 ani

\*\* pe parcursul unei perioade mediane de monitorizare de 4,0 ani

Datele referitoare la subiecții cu vârsta de  $\geq 70$  de ani sunt provenite din analizele cumulate preplanificate ale studiilor ZOE-50 și ZOE-70 (mTVC), întrucât aceste analize furnizează cele mai sigure estimări cu privire la eficacitatea vaccinului la această grupă de vârstă.

\*\*\* Pe o perioadă mediană de monitorizare de 21 de luni

\*\*\*\* Calculul VE a fost efectuat post-hoc; perioadă mediană de monitorizare de 11,1 luni

# profilaxia antivirală în conformitate cu standardul local de îngrijire a fost permisă

În studiile ZOE-50 și ZOE-70 au fost înrolați aproximativ 13000 de subiecți cu afecțiuni preexistente, inclusiv afecțiuni asociate cu risc crescut de apariție a HZ. Analiza post-hoc a eficacității împotriva HZ confirmat, efectuată la pacienți cu afecțiuni frecvente (boală renală cronică, boală pulmonară obstructivă cronică, boală coronariană, depresie sau diabet zaharat) indică faptul că eficacitatea vaccinului este concordantă cu eficacitatea generală împotriva HZ.

Shingrix a redus semnificativ incidența PHN, comparativ cu placebo, la:

- adulți  $\geq 50$  ani (ZOE-50): 0 cazuri comparativ cu 18 cazuri
- adulți  $\geq 70$  ani (analiza integrată a studiilor ZOE-50 și ZOE-70): 4 cazuri comparativ cu 36 cazuri.
- adulți  $\geq 18$  ani cu aTCSH (Zoster-002): 1 caz comparativ cu 9 cazuri

Rezultatele eficacității vaccinului împotriva PHN sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabel 3:** Eficacitatea Shingrix împotriva PHN (mTVC)

Vârsta (ani)	Shingrix			Placebo			Eficacitate a vaccinului (%) [Î 95%]
	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri cu PHN*	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de PHN*	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	
<b>ZOE-50**</b>							
≥ 50	7340	0	0,0	7413	18	0,6	<b>100</b> [77,1; 100]
50-59	3491	0	0,0	3523	8	0,6	<b>100</b> [40,8; 100]
≥ 60	3849	0	0,0	3890	10	0,7	<b>100</b> [55,2; 100]
60-69	2140	0	0,0	2166	2	0,2	<b>100<sup>§</sup></b> [< 0; 100]
<b>Date cumulate din studiile ZOE-50 și ZOE-70***</b>							
≥ 70	8250	4	0,1	8346	36	1,2	<b>88,8</b> [68,7; 97,1]
70-79	6468	2	0,1	6554	29	1,2	<b>93,0</b> [72,4; 99,2]
≥ 80	1782	2	0,3	1792	7	1,1	<b>71,2<sup>§</sup></b> [< 0; 97,1]
<b>Zoster-002**** (recipienti aTCSH#)</b>							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	<b>89,3</b> [22,5; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	<b>100,0<sup>§</sup></b> [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	<b>88,0</b> [10,4; 99,8]

\* PHN a fost definită ca durere asociată cu herpes zoster cu intensitate  $\geq 3$  (pe o scală de la 0 la 10), care persistă sau apare la mai mult de 90 de zile după declanșarea erupției zosteriene, evaluată cu ajutorul Inventarului succint al durerii asociate cu herpes zoster (*Zoster Brief Pain Inventory*, ZBPI)

Î Interval de încredere

\*\* pe parcursul unei perioade mediane de monitorizare de 4,1 ani

\*\*\* pe parcursul unei perioade mediane de monitorizare de 4,0 ani

Datele referitoare la subiecții cu vârsta de  $\geq 70$  de ani sunt provenite din analizele cumulate preplanificate ale studiilor ZOE-50 și ZOE-70 (mTVC), întrucât aceste analize furnizează cele mai sigure estimări cu privire la eficacitatea vaccinului la această grupă de vârstă.

\*\*\*\* Pe o perioadă mediană de monitorizare de 21 de luni

§ Nesemnificative statistic

# profilaxia antivirală în conformitate cu standardul local de îngrijire a fost permisă

Beneficiul generat de Shingrix în prevenția PHN poate fi atribuit efectului profilactic al vaccinului împotriva HZ. Nu a putut fi demonstrată o reducere suplimentară a incidenței PHN la subiecți cu HZ confirmat din cauza numărului limitat de cazuri de HZ în grupul la care s-a administrat vaccinul.

În al patrulea an după administrarea vaccinului, eficacitatea împotriva HZ a fost de 93,1% (Î 95%: 81,2; 98,2) și 87,9% (Î 95%: 73,3; 95,4) la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (ZOE-50) și, respectiv, la adulți cu vârsta  $\geq 70$  ani (analiza integrată a studiilor ZOE-50 și ZOE-70).

În Zoster-002, în timpul unei perioade de monitorizare care începe la 1 lună după administrarea celei de a 2-a doze (adică corespunzătoare la aproximativ 6 luni după aTCSH) până la 1 an după aTCSH, când riscul de HZ este cel mai mare, eficacitatea împotriva HZ a fost de 76,2% (Î 95%: 61,1; 86,0).

#### Eficacitatea împotriva altor tipuri de complicații asociate cu HZ în afară de PHN

Complicațiile asociate HZ evaluate (altele decât PHN) au fost: vasculită asociată cu HZ, boală diseminată, oftalmopatie, boală neurologică inclusiv accident vascular cerebral, și afectare viscerală. În analiza integrată a studiilor ZOE-50 și ZOE-70, Shingrix a redus semnificativ incidența acestor complicații asociate cu HZ cu 93,7% (Î 95%: 59,5; 99,9) la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (1 caz comparativ cu 16 cazuri) și cu 91,6% (Î 95%: 43,3; 99,8) la adulți cu vârsta  $\geq 70$  ani (1 caz comparativ cu 12 cazuri). În cadrul acestor studii nu au fost raportate cazuri de afectare viscerală sau accident vascular cerebral.

În Zoster-002, Shingrix a redus semnificativ complicațiile asociate HZ cu 77,8% (Î 95%: 19,0; 96,0) la recipienții de aTCSH  $\geq 18$  ani (3 cazuri comparativ cu 13 cazuri).

În plus, în Zoster-002, Shingrix a redus semnificativ spitalizările asociate HZ cu 84,7% (Î 95%: 32,1; 96,6) (2 cazuri comparativ cu 13 cazuri).

#### Efectul Shingrix asupra durerii cauzate de HZ

Per ansamblu, în ZOE-50 și ZOE-70 a existat o tendință generală de reducere a intensității durerii cauzate de HZ la subiecții vaccinați cu Shingrix, comparativ cu placebo. Ca o consecință a gradului înalt de eficacitate a vaccinului împotriva HZ, numărul cazurilor de exacerbare înregistrate a fost redus, ceea ce nu a permis formularea unor concluzii ferme relativ la aceste obiective ale studiului.

La subiecții cu vârsta  $\geq 70$  de ani care au prezentat cel puțin un episod confirmat de HZ (studiile ZOE-50 și ZOE-70 cumulate), Shingrix a redus semnificativ frecvența și durata utilizării medicației pentru ameliorarea durerii cauzate de HZ, cu 39,0% (Î 95%: 11,9; 63,3) și, respectiv, cu 50,6% (Î 95%: 8,8; 73,2). Durata mediană a utilizării analgezicelor a fost de 32,0 zile în grupul la care s-a administrat Shingrix și de 44,0 de zile în grupul la care s-a administrat placebo.

La subiecții cu cel puțin un episod confirmat de HZ, Shingrix a redus semnificativ valoarea maximă a scorului mediu pentru durere, comparativ cu placebo, pe durata întregului episod de HZ (scor mediu = 3,9, comparativ cu 5,5, valoare  $P = 0,049$ , la subiecții cu vârsta  $\geq 50$  de ani (ZOE-50) și scor mediu = 4,5, comparativ cu 5,6, valoare  $P = 0,043$ , la subiecții cu vârsta  $\geq 70$  de ani (studiile ZOE-50 și ZOE-70 cumulate)). În plus, la subiecții cu vârsta  $\geq 70$  de ani (studiile ZOE-50 și ZOE-70 cumulate), Shingrix a redus valoarea maximă a scorului pentru cea mai intensă durere, comparativ cu placebo, pe durata întregului episod de HZ (scor mediu = 5,7 comparativ cu 7,0, valoare  $P = 0,032$ ). Scorul de evaluare a impactului bolii (IB) include incidența, severitatea și durata durerii acute și cronice asociate cu HZ pe o perioadă de monitorizare de 6 luni de la apariția erupției. Eficacitatea în reducerea IB a fost de 98,4% (Î 95%: 92,2; 100) la subiecții cu vârsta  $\geq 50$  ani (ZOE-50) și de 92,1% (Î 95%: 90,4; 93,8) la subiecții cu vârsta  $\geq 70$  de ani (date cumulate din studiile ZOE-50 și ZOE-70).

În Zoster-002, Shingrix a redus semnificativ durata durerii severe "cea mai rea" asociate HZ cu 38,5% (Î 95%: 11,0; 57,6) la recipienții de aTCSH  $\geq 18$  ani, cu cel puțin un episod de HZ confirmat. Shingrix a redus semnificativ scorul maxim al durerii medii comparativ cu placebo pe parcursul întregului episod de HZ (medie = 4,7 comparativ cu 5,7, valoarea  $P = 0,018$ ) și scorul maxim al durerii celei mai severe comparativ cu placebo pe parcursul întregului episod de HZ (medie = 5,8 comparativ cu 7,1, valoare  $P = 0,011$ ).

Procentul subiecților cu cel puțin un episod confirmat de HZ în studiul Zoster-002 care au utilizat cel puțin un medicament pentru durere a fost de 65,3% și, respectiv, 69,6% în grupul de tratament cu Shingrix și grupul placebo. Durata mediană a utilizării medicamentelor pentru durere a fost de 21,5 și, respectiv, 47,5 zile în grupul de tratament cu Shingrix și grupul placebo.

În plus, în Zoster-002, eficacitatea în reducerea scorului de evaluare a impactului bolii (EIB) a fost de 82,5% (ÎI 95%: 73,6%, 91,4%).

Eficacitatea pe termen lung împotriva HZ, PHN și a complicațiilor legate de HZ, altele decât PHN

Un studiu de fază IIIb, deschis, de monitorizare pe termen lung a Shingrix (Zoster-049) a fost efectuat la adulții  $\geq 50$  de ani din studiile ZOE-50 și ZOE-70. Participanții au fost înscriși la aproximativ 5 ani după ce li s-a administrat Shingrix în studiul ZOE-50 sau în studiul ZOE-70. Adulții care au dezvoltat imunodeficiență sau imunosupresie din cauza unei boli sau a unui tratament au fost excluși la înrolarea în studiu. TVC pentru eficacitate a inclus 7408 subiecți (adică 50,6% din 14645 subiecți incluși în TVC pentru eficacitate pentru studiile ZOE-50 și ZOE-70). Persistența eficacității rămâne necunoscută în cazul populației imunocompromise/imunosupresate.

Eficacitatea vaccinului a fost calculată descriptiv împotriva HZ, PHN și a complicațiilor legate de HZ, altele decât PHN în mTVC (adică excluzând subiecții cărora nu li s-a administrat a doua doză de vaccin în studiile primare sau care au dezvoltat un caz confirmat de HZ în decurs de o lună de administrarea celei de a doua doze). Deoarece eficacitatea a fost estimată cu raportare la primul sau singurul eveniment, persoanele care au prezentat HZ, PHN sau o complicație legată de HZ (alta decât PHN) în timpul studiilor ZOE-50 și ZOE-70 au fost excluse din analizele de eficacitate corespunzătoare pe durata studiului Zoster-049. Estimările ratelor de incidență în grupul de control pentru evaluarea eficacității vaccinului în timpul studiului Zoster-049 au fost realizate pe baza datelor istorice provenite din grupurile cu administrarea de placebo ale studiilor ZOE-50 și ZOE-70. Rezultatele eficacității Shingrix pe termen lung împotriva HZ, de la aproximativ 5 ani până la aproximativ 11 ani după vaccinare sunt prezentate în Tabelul 4.

**Tabelul 4:** Eficacitatea Shingrix pe termen lung împotriva HZ (mTVC), de la aproximativ 5 ani până la aproximativ 11 ani după vaccinare

Vârsta la data vaccinării (ani)	Shingrix			Placebo / Control istoric*			Eficacitate a vaccinului ** (%) [Î 95%]
	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de HZ	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de HZ	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	
<b>Pe durata Zoster-049</b>							
≥ 50	7258	69	1,8	7258	341	8,7	<b>79,8</b> [73,7; 84,6]
50-59	2043	12	1,0	2043	90	7,7	<b>86,7</b> [75,6; 93,4]
60-69	1242	9	1,3	1242	70	10,1	<b>87,1</b> [74,2; 94,4]
≥ 70	3973	48	2,4	3973	179	8,8	<b>73,2</b> [62,9; 80,9]

Î Interval de încredere

\* Grupul cu administrare de placebo din ZOE-50 / ZOE-70 a fost utilizat pentru analiza de la anul 1 la anul 4 și pentru a forma datele de control istoric pentru analiza de la anul 6 și mai departe în Zoster-049

\*\* Analiza descriptivă a eficacității

mTVC Zoster-049 a început la o mediană de 5,6 ani post-vaccinare în ZOE-50 / ZOE-70 și s-a încheiat la o mediană de 11,4 ani post-vaccinare.

În al unsprezecelea an după vaccinare, eficacitatea împotriva HZ a fost de 82,0% (Î 95%: 63,0; 92,2) la subiecții ≥ 50 de ani (grupul Shingrix: N=5849), 86,7% (Î 95%: 42,7; 98,5) la subiecții 50-59 de ani (grupul Shingrix: N=1883), 100,0% (Î 95%: 65,1; 100,0) la subiecții 60-69 de ani (grupul Shingrix: N=1075) și 72,0% (Î 95%: 33,4; 89,8) la subiecții ≥ 70 de ani (grupul Shingrix: N=2891).

Rezultatele eficacității Shingrix pe termen lung împotriva PHN, de la aproximativ 5 ani până la aproximativ 11 ani după vaccinare, sunt prezentate în Tabelul 5.

**Tabelul 5:** Eficacitatea Shingrix pe termen lung împotriva PHN (mTVC) de la aproximativ 5 ani până la aproximativ 11 ani după vaccinare

Vârsta la data vaccinării (ani)	Shingrix			Placebo / Control istoric*			Eficacitatea vaccinului** (%) [Î 95%]
	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri PHN**	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri PHN**	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	
<b>Pe durata Zoster-049</b>							
≥ 50	7271	4	0,1	7271	32	0,8	<b>87,5</b> [64,8; 96,8]
50-59	2046	0	0,0	2046	7	0,6	<b>100</b> [46,6; 100]
60-69	1243	1	0,1	1243	2	0,3	<b>50,0</b> [< 0; 99,2]
≥ 70	3982	3	0,1	3982	23	1,1	<b>87,0</b> [56,8; 97,5]

Î Interval de încredere

- \* Grupul cu administrare de placebo din ZOE-50 / ZOE-70 a fost utilizat pentru analiza de la anul 1 la anul 4 și pentru a forma datele de control istoric pentru analiza de la anul 6 și mai departe în Zoster-049
  - \*\* PHN a fost definită ca durere asociată cu zoster evaluată ca  $\geq 3$  (pe o scală 0-10), care persistă sau apare la mai mult de 90 de zile de la debutul erupției zoster utilizând Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)
  - \*\*\* Analiza descriptivă a eficacității
- mTVC Zoster-049 a început la o medie de 5,6 ani post-vaccinare în ZOE-50 / ZOE-70 și s-a încheiat la o medie de 11,4 ani post-vaccinare.

Eficacitatea Shingrix împotriva complicațiilor legate de HZ, altele decât PHN, pe durata Zoster-049, a fost de 91,7% (II 95%: 43,7; 99,8) și 88,9% (II 95%: 19,8; 99,8) la adulți  $\geq 50$  ani (1 vs. 12 cazuri) și, respectiv, adulți  $\geq 70$  ani (1 vs. 9 cazuri).

#### *Subiecți cu antecedente de zona zoster (HZ) înainte de vaccinare*

Într-un studiu clinic de fază III, randomizat, controlat cu placebo, orb, și desfășurat în mai multe centre (Zoster 062), subiecți cu vârsta  $\geq 50$  de ani, cu antecedente de HZ (rezolvat cu mai mult de 6 luni înainte de înrolare), au fost randomizați să li se administreze 2 doze de Shingrix sau placebo, la un interval de 2 până la 6 luni. La un număr de 1426 de subiecți s-a administrat cel puțin o doză de Shingrix (N = 714) sau placebo (N = 712), iar 1286 de subiecți au finalizat studiul cu o perioadă minimă de urmărire de 26 de luni.

Incidența recurenței HZ (Shingrix vs. placebo) a fost evaluată în Setul Expus modificat (mES; N = 1350), care a inclus persoanele cărora li s-au administrat două doze de Shingrix (N = 668) sau placebo (N = 682) și care nu au avut un caz confirmat de HZ în decurs de 30 de zile după a doua doză. Datele din acest studiu nu sugerează un risc crescut de recurență a HZ după vaccinarea cu Shingrix la persoanele cu antecedente ale bolii (0 cazuri de HZ în grupul Shingrix vs. 8 cazuri în grupul placebo; raportul ratei incidenței recurenței HZ [Shingrix vs. placebo] 0,00 [II 95%: 0,00; 0,46]).

#### Imunogenitatea Shingrix

Nu a fost stabilită o corelație imunologică de protecție; prin urmare nu se cunoaște nivelul răspunsului imun care asigură protecția împotriva HZ.

La adulții cu vârsta  $\geq 50$  ani, răspunsurile imune la Shingrix, administrat sub forma a două doze la 2 luni distanță, au fost evaluate la un subgrup de subiecți din cadrul studiilor de fază III pentru evaluarea eficacității, ZOE-50 [imunitatea umorală și imunitatea mediată celular (CMI, *cell-mediated immunity*)] și ZOE-70 (imunitatea umorală). Răspunsurile imune specifice la gE (umorale și CMI) declanșate de Shingrix sunt prezentate în Tabelele 6 și 7.

**Tabel 6:** Imunogenitatea umorală a vaccinului Shingrix la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (cohorta ATP pentru analiza imunogenității)

Răspunsul imun împotriva gE <sup>^</sup>						
Grup de vârstă (ani)	Luna 3*			Luna 38**		
	N	MGC (mUI/ml) Diferență (Î 95%)	Valoarea mediană a multiplicării concentrațiilor comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)	N	MGC (mUI/ml) Diferență (Î 95%)	Valoarea mediană a multiplicării concentrațiilor or comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)
<b>ZOE-50</b>						
$\geq 50$	1070	52376,6 (50264,1; 54577,9)	41,9 (20,8; 86,9)	967	11919,6 (11345,6; 12522,7)	9,3 (4,9; 19,5)
<b>Date cumulate din studiile ZOE-50 și ZOE-70</b>						
$\geq 70$	742	49691,5 (47250,8; 52258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10507,7 (9899,2; 11153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP conform protocolului (*according to protocol*)

<sup>^</sup> Răspunsul imun împotriva antigenului gE = titrurile de anticorpi anti-gE măsurate prin testul de absorbție imunoenzimatică anti-gE (gE ELISA, *anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay*)

\* Luna 3 = 1 lună după administrarea dozei 2

\*\* Luna 38 = 3 ani după administrarea dozei 2

N Numărul subiecților evaluabili la momentul specificat (pentru MGC)

Î Interval de încredere

MGC media geometrică a concentrației

Q1; Q3 prima și a treia quartilă

**Tabel 7:** Imunogenitatea mediată celular a vaccinului Shingrix la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (cohorta ATP pentru analiza imunogenității)

Răspuns mediat de limfocitele T CD4[2+] cu acțiune specifică anti-gE <sup>^</sup>						
Grup de vârstă (ani)	Luna 3*			Luna 38**		
	N	Valoarea mediană a frecvenței (Q1; Q3)	Valoarea mediană a multiplicării frecvenței comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)	N	Valoarea mediană a frecvenței (Q1; Q3)	Valoarea mediană a multiplicării frecvenței comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)
<b>ZOE-50</b>						
$\geq 50$	164	1844,1 (1253,6; 2932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
$\geq 70$ ***	52	1494,6 (922,9; 2067,1)	33,2 (10,0; 1052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP conform protocolului (*according to protocol*)

<sup>^</sup> răspuns imun specific împotriva gE, mediat de limfocitele T CD4[2+] = activitatea limfocitelor T CD4+ împotriva gE, măsurată prin testul de colorație intracelulară a citokinelor (ICS)

*intracellular cytokine staining*) (limfocite T CD4[2+] = limfocite T CD4+ care exprimă pe suprafața lor cel puțin 2 din 4 markeri imunologici selectați)

\* Luna 3 = 1 lună după administrarea dozei 2

\*\* Luna 38 = 3 ani după administrarea dozei 2

N Numărul subiecților evaluabili la momentul specificat pentru valoarea mediană a frecvenței Q1; Q3 prima și a treia quartilă

\*\*\* Datele cu privire la răspunsul specific anti-gE mediat de CD4[2+] la pacienții cu vârsta  $\geq 70$  de ani au fost generate doar în studiul ZOE-50 deoarece activitatea limfocitelor T CD4+ nu a fost evaluată în cadrul studiului ZOE-70

La adulții IC  $\geq 18$  ani, răspunsurile umorale și CMI la Shingrix, administrat sub forma a două doze la interval de 1-2 luni, au fost evaluate în:

- un studiu de fază I/II: Zoster-015 [subiecți infectați cu HIV, majoritatea (76,42%) fiind stabili pe tratament antiretroviral (timp de cel puțin un an) cu un număr al limfocitelor T CD4  $\geq 200$  /mm<sup>3</sup>];

- un studiu de fază II/III: Zoster-028 (pacienți cu tumori solide cărora li se administrează chimioterapie);

- trei studii de fază III: Zoster-002 (recipienți de aTCSH vaccinați după transplant), Zoster-039 (pacienți cu afecțiuni maligne hematologice vaccinați în timpul unui ciclu de tratament împotriva cancerului sau după ciclul complet de tratament împotriva cancerului) și Zoster-041 (recipienți de transplant renal cu tratament imunosupresor cronic în momentul vaccinării).

Răspunsurile imune specifice la gE (umorale și CMI) declanșate de Shingrix la toate populațiile studiate de IC sunt prezentate în Tabelele 8 și, respectiv, 9.

**Tabel 8:** Imunogenitatea umorală a vaccinului Shingrix la adulți IC cu vârsta  $\geq 18$  ani la (cohorta ATP pentru analiza imunogenității)

Răspunsul imun împotriva gE <sup>^</sup>					
Luna 3			Luna 13/18/25		
N	MGC (mUI/ml) (Î 95%)	Valoarea mediană a multiplicării concentrațiilor comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)	N	MGC (mUI/ml) (Î 95%)	Valoarea mediană a multiplicării concentrațiilor comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)
<b>Zoster-002 (recipienți aTCSH)</b>					
82	12753,2 (7973,0; 20399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Luna 13: 3183,8 (1869,8; 5421,2)	Luna 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Luna 25: 2819,0 (1387,1; 5729,1)	Month 25: 1,3 (0,6; 44,7)
<b>Zoster-028 (pacienți cu tumori solide)</b>					
87	18291,7 (14432,1; 23183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Luna 13: 4477,3 (3482,4; 5756,3)	Luna 13: 4,1 (2,1; 7,9)
<b>Zoster-039 (pacienți cu afecțiuni maligne hematologice)</b>					
217	13445,6 (10158,9; 17795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Luna 13: 5202,7 (4074,8; 6642,8)	Luna 13: 5,1 (1,1; 17,0)
<b>Zoster-041 (recipienți de transplant renal)</b>					
121	19163,8 (15041,5; 24416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Luna 13: 8545,1 (6753,7; 10811,5)	Luna 13: 6,5 (3,1; 13,3)
<b>Zoster-015 (subiecți infectați cu HIV)</b>					
53	42723,6 (31233,0; 58441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Luna 18: 25242,2 (19618,9; 32477,3)	Luna 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP conform protocolului (*according to protocol*)

<sup>^</sup> Răspunsul imun împotriva antigenului gE = titrurile de anticorpi anti-gE măsurate prin testul de absorbție imunoenzimatică anti-gE (gE ELISA, *anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay*)

N Numărul subiecților evaluabili la momentul specificat (pentru MGC)

Î Interval de încredere

MGC media geometrică a concentrației

Q1; Q3 prima și a treia quartilă

În Zoster-028, MGC la 1 lună după administrarea Dozei 2 au fost 22974,3 (19080,0; 27663,5) în grupul la care a fost administrată prima doză de Shingrix cu cel puțin 10 zile înainte de un ciclu de chimioterapie (grupul PreChemo) și 9328,0 (4492,5; 19368,2) în grupul la care a fost administrată prima doză de Shingrix simultan cu ciclul de chimioterapie (grupul OnChemo). În Zoster-039, MGC la 1 lună după administrarea Dozei 2 au fost 19934,7 (14674,1; 27081,2) în grupul la care a fost administrată prima doză de Shingrix după ciclul complet de tratament împotriva cancerului și 5777,4

(3342,5; 9985,9) în grupul la care a fost administrată prima doză de Shingrix în timpul unui ciclu de tratament împotriva cancerului. Relevanța clinică în ceea ce privește impactul asupra eficacității, pe termen scurt și lung, nu este cunoscută.

**Tabel 9:** Imunogenitatea mediată celular a vaccinului Shingrix la adulți IC cu vârsta  $\geq 18$  ani (cohorta ATP pentru analiza imunogenității)

<b>Răspuns mediat de limfocitele T CD4[2+] cu acțiune specifică anti-gE <sup>^</sup></b>					
	<b>Luna 3</b>			<b>Luna 13/18/25</b>	
<b>N</b>	<b>Valoarea mediană a frecvenței (Q1; Q3)</b>	<b>Valoarea mediană a multiplicării frecvenței comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)</b>	<b>N</b>	<b>Valoarea mediană a frecvenței (Q1; Q3)</b>	<b>Valoarea mediană a multiplicării frecvenței comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)</b>
<b>Zoster-002 (recipienți aTCSH)</b>					
51	6644,9 (1438,3; 13298,6)	109,0 (34,4; 2716,4)	32	Luna 13: 1706,4 (591,4; 5207,0)	Luna 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Luna 25: 2294,4 (455,2; 3633,2)	Luna 25: 50,9 (15,3; 515,2)
<b>Zoster-028* (pacienți cu tumori solide)</b>					
22	778,8 (393,1; 1098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Luna 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Luna 13: 2,0 (1,3; 5,2)
<b>Zoster-039 (pacienți cu afecțiuni maligne hematologice)</b>					
53	3081,9 (1766,2; 7413,6)	45,9 (16,4; 2221,9)	44	Luna 13: 1006,7 (416,0; 3284,5)	Luna 13: 21,4 (7,5; 351,4)
<b>Zoster-041 (recipienți de transplant renal)</b>					
32	2,149.0 (569,4; 3695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Luna 13: 1066,3 (424,8; 1481,5)	Luna 13: 16,9 (5,9; 211,4)
<b>Zoster-015 (subiecți infectați cu HIV)</b>					
41	2809,7 (1554,5; 4663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Luna 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Luna 18: 12,0 (5,7; 507,0)

- ATP conform protocolului (*according to protocol*)
- ^ răspuns imun specific împotriva gE, mediat de limfocitele T CD4[2+] = activitatea limfocitelor T CD4+ împotriva gE, măsurată prin testul de colorație intracelulară a citokinelor (ICS, *intracellular cytokine staining*) (limfocite T CD4[2+] = limfocite T CD4+ care exprimă pe suprafața lor cel puțin 2 din 4 markeri imunologici selectați)
- N Numărul subiecților evaluabili la momentul specificat pentru valoarea mediană a frecvenței Q1; Q3 prima și a treia quartilă
- \* Sângele pentru CMI a fost colectat doar de la grupul de subiecți cărora li s-a administrat prima doză de Shingrix cu 8-30 de zile înainte de inițierea unui ciclu de chimioterapie (adică cel mai mare grup din studiu)

#### Imunogenitatea la subiecți care au primit 2 doze de Shingrix la interval de 6 luni

Eficacitatea vaccinului nu a fost evaluată pentru schema cu 2 doze administrate la momentul 0 și după 6 luni.

Într-un studiu clinic de fază III, deschis (Zoster-026), în cadrul căruia 238 de adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani au fost randomizați în proporții egale pentru a li se administra 2 doze de Shingrix la interval de 2 sau de 6 luni, s-a demonstrat că răspunsul imun umoral după administrarea schemei de vaccinare cu 2 doze administrate la momentul 0 și după 6 luni nu este inferior răspunsului umoral obținut la administrarea schemei cu 2 doze administrate la momentul 0 și după 2 luni. MGC de anticorpi anti-gE la 1 lună după administrarea ultimei doze de vaccin a fost de 38153,7 mUI/ml (ÎI 95%: 34205,8; 42557,3) și de 44376,3 mUI/ml (ÎI 95%: 39697,0; 49607,2) după vaccinarea conform schemei cu 2 doze administrate la momentul 0 și după 6 luni și, respectiv, la 0 și 2 luni.

#### Imunogenitate la indivizii vaccinați anterior cu vaccinul viu atenuat herpes zoster (HZ)

Într-un studiu clinic deschis de faza III, multicentric (Zooster 048), a fost evaluată o schemă de vaccinare cu 2 doze de Shingrix administrate la interval de 2 luni distanță la 215 adulți cu vârsta  $\geq 65$  de ani care aveau un istoric de vaccinare cu vaccinul viu atenuat herpes zoster HZ cu  $\geq 5$  ani în urmă, comparativ cu 215 subiecți care nu au fost niciodată vaccinați cu vaccinul viu atenuat HZ. Răspunsul imun la Shingrix nu a fost afectat de vaccinarea anterioară cu vaccinul viu atenuat HZ.

#### Persistența imunogenității

Persistența imunogenității a fost evaluată la un subset de subiecți într-un studiu de fază IIIb, deschis, de monitorizare pe termen lung (Zoster-049), efectuat la adulții  $\geq 50$  de ani din ZOE-50 și ZOE-70. În anul 12 post-vaccinare, titrurile de anticorpi anti-gE la 435 de subiecți evaluabili au fost de 5,8 ori (ÎI : 5,2; 6,4) peste valoarea pre-vaccinare (creșterea geometrică medie față de pre-vaccinare). Valoarea mediană a frecvenței limfocitelor T CD4[2+] specifice pentru gE la 12 ani post-vaccinare la 73 de subiecți evaluabili a rămas peste valoarea pre-vaccinare.

Persistența imunogenității a fost evaluată într-un studiu de fază IIIb, deschis (Zoster-073), care a inclus 68 de pacienți cu transplant renal, cu vârsta  $\geq 18$  ani, cărora li se administrează tratament imunosupresor cronic, proveniți din studiul Zoster-041. Studiul Zoster-073 a început la 4-6 ani după vaccinarea realizată în cadrul Zoster-041. În luna 24 (la aproximativ 6-8 ani după doza a doua), concentrația anticorpilor anti-gE la cei 49 de subiecți evaluabili a fost de 2,4 ori mai mare (ÎI 95%: 1,6; 3,7) comparativ cu nivelul pre-vaccinare (creștere geometrică medie). Frecvența mediană a celulelor T CD4[2+] specifice gE în luna 24, evaluată la 19 subiecți din subsetul CMI, a rămas peste nivelul pre-vaccinare.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu Shingrix la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenția reactivării virusului varicelo-zosterian 1 (vezi pct. 4.2 pentru informații referitoare la utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea acută și după doze repetate, toleranța locală, siguranța cardiovasculară/respiratorie și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

# 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienților

### Pulbere (antigenul gE)

Sucroză  
Polisorbat 80 (E 433)  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (E 339)  
Fosfat dipotasic (E 340)

### Suspensie (sistem adjuvant AS01<sub>B</sub>)

Dioloil fosfatidilcolină (E 322)  
Colesterol  
Clorură de sodiu  
Fosfat disodic anhidru (E 339)  
Dihidrogenofosfat de potasiu (E 340)  
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

## 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

42 luni

### După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică după reconstituire au fost demonstrate pentru un interval de 24 de ore, în condițiile păstrării la 30 °C.

Din punct de vedere microbiologic, vaccinul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de păstrare după reconstituire și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod obișnuit, nu trebuie să depășească 6 ore, în condițiile păstrării la temperaturi între 2 °C și 8 °C.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

- Pulbere pentru 1 doză în flacon (sticlă tip I) cu dop (cauciuc butilic)
- Suspensie pentru 1 doză în flacon (sticlă tip I) cu dop (cauciuc butilic).

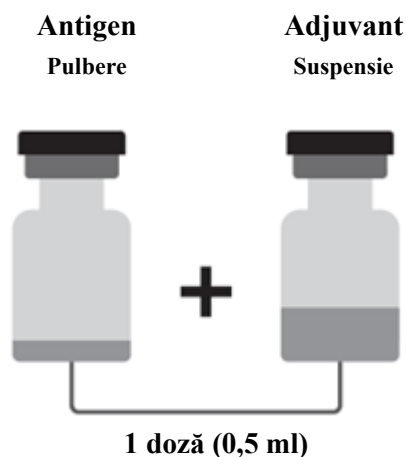
Shingrix este disponibil în ambalaje cu 1 flacon de pulbere și 1 flacon de suspensie sau în ambalaje cu 10 flacoane cu pulbere și 10 flacoane cu suspensie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare**

Shingrix se prezintă sub forma unui flacon, cu capac detașabil de culoare maro, care conține pulbere (antigenul) și a unui flacon, cu capac detașabil de culoare albastru-verzui, care conține suspensia (adjuvantul).

Pulberea și suspensia trebuie reconstituite înainte de administrare.



Pulbera și suspensia trebuie inspectate vizual pentru identificarea eventualelor particule străine și/sau modificări de aspect. În oricare dintre aceste cazuri, a nu se reconstitui vaccinul.

Cum se pregătește Shingrix:

Shingrix trebuie reconstituit înainte de administrare.

1. Se extrage într-o seringă cu un ac adecvat (21G până la 25G) întregul conținut al flaconului cu suspensie.
2. Se adaugă întregul conținut al seringii în flaconul care conține pulbera.
3. Se agită ușor, până când pulbera este complet dizolvată.

Vaccinul reconstituit este un lichid opalescent, incolor până la brun deschis.

Vaccinul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru identificarea eventualelor particule străine și/sau modificări de aspect. În oricare dintre aceste cazuri, a nu se administra vaccinul.

După reconstituire, vaccinul trebuie utilizat imediat; dacă acest lucru nu este posibil, vaccinul trebuie păstrat la frigider (2 °C – 8 °C). În cazul în care nu este utilizat în interval de 6 ore, acesta trebuie aruncat.

Înainte de administrare:

1. Se extrage în seringă întregul conținut al flaconului cu vaccinul reconstituit.
2. Se schimbă acul, astfel încât să fie utilizat un ac nou pentru administrarea vaccinului.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1272/001

EU/1/18/1272/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 Martie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 05 Decembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Shingrix suspensie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin herpes zoster (recombinant, cu adjuvant)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză (0,5 ml) conține:

Antigenul glicoproteină E<sup>2,3</sup> al virusului varicelo-zosterian<sup>1</sup> 50 micrograme

<sup>1</sup> virusul varicelo-zosterian = VVZ

<sup>2</sup> include adjuvantul AS01<sub>B</sub> care conține:

extract de *Quillaja saponaria Molina*, fracțiunea 21 (QS-21) 50 micrograme

3-O-desacil-4'- monofosforil lipid A (MFL) din *Salmonella minnesota*  
50 micrograme

<sup>3</sup> glicoproteină E (gE) produsă în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinant

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare doză conține 0,08 miligrame polisorbate 80 (E 433) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă (injecție)

Suspensia este un lichid opalescent, incolor până la brun deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Shingrix este indicat pentru prevenirea herpesului zoster (HZ) și a nevralgiei post-herpetice (PHN), la:

- adulți cu vârsta de 50 de ani sau peste;
- adulți cu vârsta de 18 ani sau peste, care au risc crescut de HZ.

Utilizarea Shingrix trebuie să fie în concordanță cu recomandările oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Schema de vaccinare primară constă din două doze a câte 0,5 ml fiecare: o doză inițială, urmată de a doua doză administrată la interval de 2 luni.

Dacă este necesară o schemă de vaccinare mai flexibilă, a doua doză se poate administra în interval de 2 până la 6 luni după prima doză (vezi pct. 5.1).

Pentru subiecții care sunt sau pot deveni imunodeficienți sau imunosupresați din cauza bolii sau a tratamentului, și care ar beneficia de o schemă de vaccinare mai scurtă, a doua doză poate fi administrată la 1 până la 2 luni după doza inițială (vezi pct. 5.1).

Necesitatea administrării unor doze de rapel după schema de vaccinare primară nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1.).

Shingrix poate fi administrat cu aceeași schemă de vaccinare la persoanele vaccinate anterior cu vaccinul HZ viu atenuat (vezi pct. 5.1).

Shingrix nu este indicat pentru prevenirea infecției primare cu virusul varicelei (varicelă).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Shingrix la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Destinat exclusiv injectării intramusculare, de preferat în mușchiul deltoid.

Pentru instrucțiuni privind manipularea vaccinului înainte de administrare, vezi punctul 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Înainte de imunizare

Similar tuturor vaccinurilor injectabile, întotdeauna trebuie să fie disponibil imediat un tratament medical adecvat și să existe o supraveghere corespunzătoare, pentru a se putea interveni în caz de evenimente anafilactice după administrarea vaccinului.

Ca și în cazul altor vaccinuri, imunizarea cu Shingrix trebuie amânată la subiecți cu boli febrile acute severe. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, precum o răceală, nu trebuie să determine amânarea vaccinării.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil să nu se obțină un răspuns imun la toate persoanele vaccinate.

Vaccinul este destinat exclusiv utilizării profilactice și nu trebuie folosit pentru tratarea bolii diagnosticate.

Shingrix nu trebuie administrat intravascular sau intradermic.

Nu se recomandă administrarea subcutanată.

Administrarea inadecvată pe cale subcutanată poate duce la amplificarea reacțiilor locale tranzitorii.

Shingrix trebuie administrat cu prudență la persoane cu trombocitopenie sau orice tulburări de coagulare, deoarece pot apărea sângerări în urma administrării intramusculare la acești subiecți.

După sau chiar înainte de orice vaccinare poate surveni sincopa (leșinul), ca reacție psihogenă la injecția cu ac. Acest lucru poate fi însoțit de o serie de semne neurologice, cum sunt tulburări de vedere tranzitorii, paretezii și mișcări tonico-clonice ale membrilor în timpul recuperării. Este important să existe proceduri în vigoare pentru a evita accidentările care se pot produce din cauza leșinului.

Nu există date privind siguranța, imunogenitatea sau eficacitatea care să susțină posibilitatea înlocuirii unei doze de Shingrix cu o doză a altui vaccin anti-HZ.

#### Excipienți cu efect cunoscut

##### *Polisorbat 80*

Acest medicament conține 0,08 mg polisorbat 80 per doză. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

##### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

##### *Potasiu*

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic "nu conține potasiu".

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Shingrix poate fi administrat concomitent cu vaccinul împotriva gripei sezoniere (inactivat, fără adjuvanți), vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent (PPV23), vaccinul pneumococic conjugat 13-valent (VPC13), cu vaccinul diftero-tetano-pertussis acelular (dTpa), cu vaccinul de tip acid ribonucleic mesager (ARNm) împotriva bolii coronavirus 2019 (COVID-19) sau cu vaccinul împotriva virusului sincițial respirator (VSR) (recombinant, cu adjuvanți). Vaccinurile trebuie administrate în zone corporale diferite.

Reacții adverse ca febra și frisoane au fost mai frecvente în cazul administrării concomitente a vaccinului PPV23 cu vaccinul Shingrix (16% și, respectiv, 21%) comparativ cu momentul în care Shingrix a fost administrat singur (7% pentru ambele reacții adverse).

La adulții cu vârsta de 50 ani și peste, reacțiile adverse sistemice care sunt raportate foarte frecvent (vezi Tabelul 1; cum sunt mialgie 32,9%, oboseală 32,2% și cefalee 26,3%) și artralgie, raportate mai puțin frecvent, după administrarea de Shingrix în monoterapie, au fost raportate cu o frecvență crescută când Shingrix a fost administrat concomitent cu un vaccin de tip ARNm împotriva COVID-19 (mialgie 64%, oboseală 51,7%, cefalee 39%, artralgie 30,3%).

Administrarea concomitentă a vaccinului Shingrix cu alte vaccinuri decât cele enumerate mai sus nu a fost studiată.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Shingrix la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite utilizarea Shingrix în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu a fost studiat efectul asupra sugarilor alăptați ale caror mame au fost vaccinate cu Shingrix. Nu se cunoaște dacă Shingrix se excretă în laptele uman.

## Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Shingrix poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje pe parcursul a 2-3 zile după vaccinare. Pot apărea stări de oboseală și greață după administrare (vezi pct. 4.8)

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

La adulții cu vârsta de 50 de ani și peste, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost durerea la locul injectării (68,1% în total/doză; 3,8% reacții adverse severe/doză), mialgia (32,9% în total/doză; 2,9% reacții adverse severe/doză), fatigabilitatea (32,2% în total/doză; 3,0% reacții adverse severe/doză) și cefaleea (26,3% în total/doză; 1,9% reacții adverse severe/doză). Majoritatea acestor reacții nu au fost persistente (durată medie de 2-3 zile). Reacțiile raportate ca severe au persistat timp de 1 până la 2 zile.

La adulții cu vârsta  $\geq 18$  ani care sunt imunodeficienți sau imunosupresați din cauza bolii sau a tratamentului [denumiți imunocompromiși (IC)] profilul de siguranță a fost în concordanță cu cel observat la adulți cu vârsta de 50 de ani și peste. La adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani care au risc crescut de HZ și care nu sunt IC există date limitate.

În general, a existat o incidență mai mare a unor reacții adverse la grupele de vârstă mai tânără:

- studii la adulți IC cu vârsta  $\geq 18$  ani (analiză integrată): incidența durerii la locul administrării injecției, fatigabilitatea, mialgia, cefaleea, frisoanele și febra a fost mai mare la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani comparativ cu cei cu vârsta de 50 ani și peste.
- studii la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (analiză integrată): incidența mialgiei, fatigabilității, cefaleei, frisoanelor, febrei și simptomelor gastrointestinale a fost mai mare la adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 ani comparativ cu cei cu vârsta de 70 ani și peste.

#### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe o analiză integrată a datelor generate de studiile clinice controlate cu placebo, efectuate la 5887 adulți cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 de ani și la 8758 adulți cu vârsta de 70 de ani sau peste. Dintre cei 14645 de adulți, 7408 au fost incluși într-un studiu de extensie cu monitorizare pe termen lung cu o perioadă de urmărire de aproximativ 11 ani după vaccinare.

În studiile clinice efectuate la adulți IC cu vârsta  $\geq 18$  ani (1587 subiecți), profilul de siguranță este în concordanță cu datele prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Reacțiile adverse raportate pe parcursul supravegherii de după punerea pe piață sunt de asemenea prezentate mai jos.

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate pe următoarele categorii de frecvență:

Foarte frecvente	( $\geq 1/10$ )
Frecvente	( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )
Mai puțin frecvente	( $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$ )
Rare	( $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$ )
Foarte rare	( $< 1/10\ 000$ )

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității:

**Tabel 1:** Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe <sup>1</sup>	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	reacții de hipersensibilitate inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie, angioedem <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	cefalee
	Foarte rare	sindrom Guillain-Barré <sup>3</sup>
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	simptome gastrointestinale (incluzând greață, vărsături, diaree și/sau durere abdominală)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	mialgie
	Mai puțin frecvente	artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	reacții la locul injectării (precum durere, eritem, edem), fatigabilitate, frisoane, febră
	Frecvente	prurit la locul injectării, stare generală de rău

<sup>1</sup>conform MedDRA (dicționarul medical pentru activitățile de reglementare)

<sup>2</sup>Reacții adverse din raportări spontane

<sup>3</sup> Vezi 'Descrierea reacțiilor adverse selectate'

Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Studii observaționale după punerea pe piață privind riscul de sindrom Guillain- Barré*

În două studii observaționale similare după punerea pe piață, efectuate în Statele Unite, la persoane cu vârsta de 65 de ani sau peste, s-a observat o creștere a riscului de apariție a sindromului Guillain-Barré (număr estimat de 3 până la 7 cazuri suplimentare la un milion de doze administrate) în interval de 42 de zile după vaccinarea cu Shingrix. În analize suplimentare, riscul crescut a fost observat după prima doză de Shingrix (număr estimat de 6 până la 12 cazuri suplimentare de sindrom Guillain-Barré la un milion de doze administrate), însă nu s-a observat un risc crescut după a doua doză.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

#### **4.9 Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri, vaccinuri varicelo-zosteriene, cod ATC: J07BK03

### Mecanism de acțiune

Prin combinarea antigenului specific VVZ (gE) cu un sistem adjuvant (AS01<sub>B</sub>), Shingrix este conceput să inducă răspunsurile imune celulare și umorale antigen-specifice la persoane cu imunitate preexistentă împotriva VVZ.

Datele non-clinice evidențiază faptul că AS01<sub>B</sub> induce activarea locală și tranzitorie a sistemului imunitar endogen prin mecanisme moleculare specifice. În acest mod este facilitată recrutarea și activarea celulelor prezentatoare de antigen care transportă antigenele derivate din gE la nivelul ganglionului limfatic cu rol de drenare, ceea ce determină apariția generației de limfocite T CD4+ și anticorpi cu acțiune specifică împotriva gE. Efectul adjuvant al AS01<sub>B</sub> este rezultatul interacțiunilor dintre MFL și QS-21 formulate în lipozomi.

### Eficacitatea clinică a Shingrix

#### Eficacitatea împotriva virusului herpes zoster (HZ) și a nevralgiei post-herpetice (PHN)

Două studii de fază III pentru evaluarea eficacității Shingrix, controlate cu placebo, mascate pentru investigatori, au fost efectuate la adulți  $\geq 50$  de ani, cărora li s-au administrat 2 doze la interval de 2 luni:

- ZOE-50 (Zoster-006): Cohortă Totală Vaccinată (TVC) de 15405 adulți cu vârsta de 50 de ani sau peste cărora li s-a administrat cel puțin o doză, fie de Shingrix (N = 7695), fie de placebo (N = 7710).
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC de 13900 adulți cu vârsta de 70 de ani sau peste, cărora li s-a administrat cel puțin o doză, fie de Shingrix (N = 6950), fie de placebo (N = 6950).

Studiile nu au fost planificate să demonstreze eficacitatea la subgrupuri de persoane vulnerabile, inclusiv cei cu afecțiuni concomitente multiple, deși acești subiecți nu au fost excluși din studii.

Două studii de fază III, controlate cu placebo, mascate pentru investigatori, care au evaluat eficacitatea Shingrix, au fost efectuate la adulți  $\geq 18$  ani, cu 2 doze administrate la interval de 1-2 luni:

- Zoster-002: TVC a 1846 recipienți de transplant autolog de celule stem hematopoietice (aTCSH) cărora li s-a administrat cel puțin o doză, fie de Shingrix (N = 922), fie de placebo (N = 924), la 50-70 de zile după transplant, 21,3% (Shingrix) și 20,5% (placebo) dintre subiecți au primit cel puțin un tratament imunosupresor (IS) (pentru o durată de cel puțin o zi) de la TCSH până la 30 de zile după Doza 2 (TVC). Proporția subiecților în funcție de boala subiacentă a fost: 53,1% (Shingrix) și 53,4% (placebo) pentru mielom multiplu (MM) și 46,9% (Shingrix) și 46,6% (placebo) pentru alte diagnostice.

- Zoster-039: TVC a 562 subiecți cu afecțiuni maligne hematologice cărora li s-a administrat cel puțin o doză, fie de Shingrix (N = 283), fie de placebo (N = 279) în timpul unui ciclu de tratament împotriva cancerului (37%) sau după ciclul complet de tratament împotriva cancerului (63%). Proporția subiecților în funcție de boala subiacentă a fost: 70,7% (Shingrix) și 71,3% (placebo) pentru MM și alte afecțiuni, 14,5% (Shingrix) și 14,0% (placebo) pentru limfomul non-Hodgkin cu celule B (LNHCB) și 14,8% (Shingrix) și 14,7% (placebo) pentru leucemia limfocitară cronică (LLC).

Aceste studii nu au fost concepute pentru a evalua impactul utilizării concomitente a tratamentelor IS asupra eficacității vaccinului sau pentru a evalua impactul tratamentelor IS specifice asupra eficacității vaccinului. Majoritatea persoanelor vaccinate nu au fost sub tratament IS în momentul vaccinării (vezi mai sus). Nu toate tipurile de tratamente IS au fost utilizate în populațiile studiate.

Incidența cazurilor de HZ și de PHN, precum și eficacitatea vaccinului au fost evaluate la nivelul cohortei totale modificate a persoanelor vaccinate (mTVC, *modified Total Vaccinated Cohort*) - mai exact, din care au fost excluși adulții la care nu s-a administrat a doua doză de vaccin sau diagnosticăți cu HZ în interval de o lună de la administrarea celei de-a doua doză de vaccin.

Shingrix a redus semnificativ incidența HZ, comparativ cu placebo, la:

- adulți ≥ 50 ani (ZOE-50): 6 cazuri comparativ cu 210 cazuri;
  - adulți ≥ 70 ani (analiza integrată a studiilor ZOE-50 și ZOE-70): 25 cazuri comparativ cu 284 cazuri;
  - adulți ≥ 18 ani cu aTCSH (Zoster-002): 49 cazuri comparativ cu 135 cazuri;
  - adulți ≥ 18 ani cu afecțiuni maligne hematologice (Zoster-039): 2 cazuri comparativ cu 14 cazuri.
- Eficacitatea vaccinului a fost calculată post-hoc.

Rezultatele eficacității vaccinului împotriva HZ sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabel 2:** Eficacitatea Shingrix împotriva HZ (mTVC)

Vârsta (ani)	Shingrix			Placebo			Eficacitatea vaccinului (%) [Î 95%]
	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de HZ	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de HZ	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	
<b>ZOE-50*</b>							
≥ 50	7344	6	0,3	7415	210	9,1	<b>97,2</b> [93,7; 99,0]
50-59	3492	3	0,3	3525	87	7,8	<b>96,6</b> [89,6; 99,4]
≥ 60	3852	3	0,2	3890	123	10,2	<b>97,6</b> [92,7; 99,6]
60-69	2141	2	0,3	2166	75	10,8	<b>97,4</b> [90,1; 99,7]
<b>Date cumulate din studiile ZOE-50 și ZOE-70*</b>							
≥ 70	8250	25	0,8	8346	284	9,3	<b>91,3</b> [86,8; 94,5]
70-79	6468	19	0,8	6554	216	8,9	<b>91,3</b> [86,0; 94,9]
≥ 80	1782	6	1,0	1792	68	11,1	<b>91,4</b> [80,2; 97,0]
<b>Zoster-002*** (recipienți aTCSH#)</b>							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	<b>68,2</b> [55,5; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	<b>71,8</b> [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	<b>67,3</b> [52,6; 77,9]
<b>Zoster-039 (pacienți cu afecțiuni maligne hematologice#)</b>							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	<b>87,2****</b> [44,2; 98,6]

Î Interval de încredere

\* pe parcursul unei perioade mediane de monitorizare de 3,1 ani

\*\* pe parcursul unei perioade mediane de monitorizare de 4,0 ani

Datele referitoare la subiecții cu vârsta de ≥ 70 de ani sunt provenite din analizele cumulate preplanificate ale studiilor ZOE-50 și ZOE-70 (mTVC), întrucât aceste analize furnizează cele mai sigure estimări cu privire la eficacitatea vaccinului la această grupă de vârstă.

\*\*\* Pe o perioadă mediană de monitorizare de 21 de luni

\*\*\*\* Calculul VE a fost efectuat post-hoc; perioadă mediană de monitorizare de 11,1 luni

# profilaxia antivirală în conformitate cu standardul local de îngrijire a fost permisă

În studiile ZOE-50 și ZOE-70 au fost înrolați aproximativ 13000 de subiecți cu afecțiuni preexistente, inclusiv afecțiuni asociate cu risc crescut de apariție a HZ. Analiza post-hoc a eficacității împotriva HZ confirmat, efectuată la pacienți cu afecțiuni frecvente (boală renală cronică, boală pulmonară obstructivă cronică, boală coronariană, depresie sau diabet zaharat) indică faptul că eficacitatea vaccinului este concordantă cu eficacitatea generală împotriva HZ.

Shingrix a redus semnificativ incidența PHN, comparativ cu placebo, la:

- adulți  $\geq 50$  ani (ZOE-50): 0 cazuri comparativ cu 18 cazuri
- adulți  $\geq 70$  ani (analiza integrată a studiilor ZOE-50 și ZOE-70): 4 cazuri comparativ cu 36 cazuri.
- adulți  $\geq 18$  ani cu aTCSH (Zoster-002): 1 caz comparativ cu 9 cazuri

Rezultatele eficacității vaccinului împotriva PHN sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabel 3:** Eficacitatea Shingrix împotriva PHN (mTVC)

Vârsta (ani)	Shingrix			Placebo			Eficacitate a vaccinului (%) [ÎI 95%]
	Numărul subiecților or evaluabili	Numărul de cazuri cu PHN*	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de PHN*	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	
<b>ZOE-50**</b>							
$\geq 50$	7340	0	0,0	7413	18	0,6	<b>100</b> [77,1; 100]
<b>50-59</b>	3491	0	0,0	3523	8	0,6	<b>100</b> [40,8; 100]
$\geq 60$	3849	0	0,0	3890	10	0,7	<b>100</b> [55,2; 100]
<b>60-69</b>	2140	0	0,0	2166	2	0,2	<b>100<sup>s</sup></b> [< 0; 100]
<b>Date cumulate din studiile ZOE-50 și ZOE-70***</b>							
$\geq 70$	8250	4	0,1	8346	36	1,2	<b>88,8</b> [68,7; 97,1]
<b>70-79</b>	6468	2	0,1	6554	29	1,2	<b>93,0</b> [72,4; 99,2]
$\geq 80$	1782	2	0,3	1792	7	1,1	<b>71,2<sup>s</sup></b> [< 0; 97,1]
<b>Zoster-002**** (recipienți aTCSH#)</b>							
$\geq 18$	870	1	0,5	851	9	4,9	<b>89,3</b> [22,5; 99,8]
<b>18-49</b>	213	0	0,0	212	1	2,2	<b>100,0<sup>s</sup></b> [< 0; 100,0]
$\geq 50$	657	1	0,7	639	8	5,8	<b>88,0</b> [10,4; 99,8]

- \* PHN a fost definită ca durere asociată cu herpes zoster cu intensitate  $\geq 3$  (pe o scală de la 0 la 10), care persistă sau apare la mai mult de 90 de zile după declanșarea erupției zosteriene, evaluată cu ajutorul Inventarului succint al durerii asociate cu herpes zoster (*Zoster Brief Pain Inventory*, ZBPI)
- Î Interval de încredere
- \*\* pe parcursul unei perioade mediane de monitorizare de 4,1 ani
- \*\*\* pe parcursul unei perioade mediane de monitorizare de 4,0 ani  
Datele referitoare la subiecții cu vârsta de  $\geq 70$  de ani sunt provenite din analizele cumulate preplanificate ale studiilor ZOE-50 și ZOE-70 (mTVC), întrucât aceste analize furnizează cele mai sigure estimări cu privire la eficacitatea vaccinului la această grupă de vârstă.
- \*\*\*\* Pe o perioadă mediană de monitorizare de 21 de luni
- § Nesemnificative statistic
- # profilaxia antivirală în conformitate cu standardul local de îngrijire a fost permisă

Beneficiul generat de Shingrix în prevenția PHN poate fi atribuit efectului profilactic al vaccinului împotriva HZ. Nu a putut fi demonstrată o reducere suplimentară a incidenței PHN la subiecți cu HZ confirmat din cauza numărului limitat de cazuri de HZ în grupul la care s-a administrat vaccinul.

În al patrulea an după administrarea vaccinului, eficacitatea împotriva HZ a fost de 93,1% (Î 95%: 81,2; 98,2) și 87,9% (Î 95%: 73,3; 95,4) la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (ZOE-50) și, respectiv, la adulți cu vârsta  $\geq 70$  ani (analiza integrată a studiilor ZOE-50 și ZOE-70).

În Zoster-002, în timpul unei perioade de monitorizare care începe la 1 lună după administrarea celei de a 2-a doze (adică corespunzătoare la aproximativ 6 luni după aTCSH) până la 1 an după aTCSH, când riscul de HZ este cel mai mare, eficacitatea împotriva HZ a fost de 76,2% (Î 95%: 61,1; 86,0).

#### Eficacitatea împotriva altor tipuri de complicații asociate cu HZ în afară de PHN

Complicațiile asociate HZ evaluate (altele decât PHN) au fost: vasculită asociată cu HZ, boală diseminată, oftalmopatie, boală neurologică inclusiv accident vascular cerebral, și afectare viscerală. În analiza integrată a studiilor ZOE-50 și ZOE-70, Shingrix a redus semnificativ incidența acestor complicații asociate cu HZ cu 93,7% (Î 95%: 59,5; 99,9) la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (1 caz comparativ cu 16 cazuri) și cu 91,6% (Î 95%: 43,3; 99,8) la adulți cu vârsta  $\geq 70$  ani (1 caz comparativ cu 12 cazuri). În cadrul acestor studii nu au fost raportate cazuri de afectare viscerală sau accident vascular cerebral.

În Zoster-002, Shingrix a redus semnificativ complicațiile asociate HZ cu 77,8% (Î 95%: 19,0; 96,0) la recipienții de aTCSH  $\geq 18$  ani (3 cazuri comparativ cu 13 cazuri).

În plus, în Zoster-002, Shingrix a redus semnificativ spitalizările asociate HZ cu 84,7% (Î 95%: 32,1; 96,6) (2 cazuri comparativ cu 13 cazuri).

#### Efectul Shingrix asupra durerii cauzate de HZ

Per ansamblu, în ZOE-50 și ZOE-70 a existat o tendință generală de reducere a intensității durerii cauzate de HZ la subiecții vaccinați cu Shingrix, comparativ cu placebo. Ca o consecință a gradului înalt de eficacitate a vaccinului împotriva HZ, numărul cazurilor de exacerbare înregistrate a fost redus, ceea ce nu a permis formularea unor concluzii ferme relativ la aceste obiective ale studiului.

La subiecții cu vârsta  $\geq 70$  de ani care au prezentat cel puțin un episod confirmat de HZ (studiile ZOE-50 și ZOE-70 cumulate), Shingrix a redus semnificativ frecvența și durata utilizării medicației pentru ameliorarea durerii cauzate de HZ, cu 39,0% (Î 95%: 11,9; 63,3) și, respectiv, cu 50,6% (Î 95%: 8,8; 73,2). Durata mediană a utilizării analgezicelor a fost de 32,0 zile în grupul la care s-a administrat Shingrix și de 44,0 de zile în grupul la care s-a administrat placebo.

La subiecții cu cel puțin un episod confirmat de HZ, Shingrix a redus semnificativ valoarea maximă a scorului mediu pentru durere, comparativ cu placebo, pe durata întregului episod de HZ (scor mediu = 3,9, comparativ cu 5,5, valoare  $P = 0,049$ , la subiecții cu vârsta  $\geq 50$  de ani (ZOE-50) și scor

mediu = 4,5, comparativ cu 5,6, valoare  $P = 0,043$ , la subiecții cu vârsta  $\geq 70$  de ani (studiile ZOE-50 și ZOE-70 cumulate)). În plus, la subiecții cu vârsta  $\geq 70$  de ani (studiile ZOE-50 și ZOE-70 cumulate), Shingrix a redus valoarea maximă a scorului pentru cea mai intensă durere, comparativ cu placebo, pe durata întregului episod de HZ (scor mediu = 5,7 comparativ cu 7,0, valoare  $P = 0,032$ ). Scorul de evaluare a impactului bolii (IB) include incidența, severitatea și durata durerii acute și cronice asociate cu HZ pe o perioadă de monitorizare de 6 luni de la apariția erupției. Eficacitatea în reducerea IB a fost de 98,4% (Î 95%: 92,2; 100) la subiecții cu vârsta  $\geq 50$  ani (ZOE-50) și de 92,1% (Î 95%: 90,4; 93,8) la subiecții cu vârsta  $\geq 70$  de ani (date cumulate din studiile ZOE-50 și ZOE-70).

În Zoster-002, Shingrix a redus semnificativ durata durerii severe "cea mai rea" asociate HZ cu 38,5% (Î 95%: 11,0; 57,6) la recipienții de aTCSH  $\geq 18$  ani, cu cel puțin un episod de HZ confirmat. Shingrix a redus semnificativ scorul maxim al durerii medii comparativ cu placebo pe parcursul întregului episod de HZ (medie = 4,7 comparativ cu 5,7, valoare  $P = 0,018$ ) și scorul maxim al durerii celei mai severe comparativ cu placebo pe parcursul întregului episod de HZ (medie = 5,8 comparativ cu 7,1, valoare  $P = 0,011$ ).

Procentul subiecților cu cel puțin un episod confirmat de HZ în studiul Zoster-002 care au utilizat cel puțin un medicament pentru durere a fost de 65,3% și, respectiv, 69,6% în grupul de tratament cu Shingrix și grupul placebo. Durata mediană a utilizării medicamentelor pentru durere a fost de 21,5 și, respectiv, 47,5 zile în grupul de tratament cu Shingrix și grupul placebo.

În plus, în Zoster-002, eficacitatea în reducerea scorului de evaluare a impactului bolii (EIB) a fost de 82,5% (Î 95%: 73,6%, 91,4%).

#### Eficacitatea pe termen lung împotriva HZ, PHN și a complicațiilor legate de HZ, altele decât PHN

Un studiu de fază IIIb, deschis, de monitorizare pe termen lung a Shingrix (Zoster-049) a fost efectuat la adulții  $\geq 50$  de ani din studiile ZOE-50 și ZOE-70. Participanții au fost înscriși la aproximativ 5 ani după ce li s-a administrat Shingrix în studiul ZOE-50 sau în studiul ZOE-70. Adulții care au dezvoltat imunodeficiență sau imunosupresie din cauza unei boli sau a unui tratament au fost excluși la înrolarea în studiu. TVC pentru eficacitate a inclus 7408 subiecți (adică 50,6% din 14645 subiecți incluși în TVC pentru eficacitate pentru studiile ZOE-50 și ZOE-70). Persistența eficacității rămâne necunoscută în cazul populației imunocompromise/imunosupresate.

Eficacitatea vaccinului a fost calculată descriptiv împotriva HZ, PHN și a complicațiilor legate de HZ, altele decât PHN în mTVC (adică excluzând subiecții cărora nu li s-a administrat a doua doză de vaccin în studiile primare sau care au dezvoltat un caz confirmat de HZ în decurs de o lună de administrarea celei de a doua doze). Deoarece eficacitatea a fost estimată cu raportare la primul sau singurul eveniment, persoanele care au prezentat HZ, PHN sau o complicație legată de HZ (alta decât PHN) în timpul studiilor ZOE-50 și ZOE-70 au fost excluse din analizele de eficacitate corespunzătoare pe durata studiului Zoster-049. Estimările ratelor de incidență în grupul de control pentru evaluarea eficacității vaccinului în timpul studiului Zoster-049 au fost realizate pe baza datelor istorice provenite din grupurile cu administrarea de placebo ale studiilor ZOE-50 și ZOE-70. Rezultatele eficacității Shingrix pe termen lung împotriva HZ, de la aproximativ 5 ani până la aproximativ 11 ani după vaccinare sunt prezentate în Tabelul 4.

**Tabelul 4:** Eficacitatea Shingrix pe termen lung împotriva HZ (mTVC), de la aproximativ 5 ani până la aproximativ 11 ani după vaccinare

Vârsta la data vaccinării (ani)	Shingrix			Placebo / Control istoric*			Eficacitate a vaccinului ** (%) [Î 95%]
	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de HZ	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri de HZ	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	
<b>Pe durata Zoster-049</b>							
≥ 50	7258	69	1,8	7258	341	8,7	<b>79,8</b> [73,7; 84,6]
50-59	2043	12	1,0	2043	90	7,7	<b>86,7</b> [75,6; 93,4]
60-69	1242	9	1,3	1242	70	10,1	<b>87,1</b> [74,2; 94,4]
≥ 70	3973	48	2,4	3973	179	8,8	<b>73,2</b> [62,9; 80,9]

Î Interval de încredere

\* Grupul cu administrare de placebo din ZOE-50 / ZOE-70 a fost utilizat pentru analiza de la anul 1 la anul 4 și pentru a forma datele de control istoric pentru analiza de la anul 6 și mai departe în Zoster-049

\*\* Analiza descriptivă a eficacității

mTVC Zoster-049 a început la o mediană de 5,6 ani post-vaccinare în ZOE-50 / ZOE-70 și s-a încheiat la o mediană de 11,4 ani post-vaccinare.

În al unsprezecelea an după vaccinare, eficacitatea împotriva HZ a fost de 82,0% (Î 95%: 63,0; 92,2) la subiecții ≥ 50 de ani (grupul Shingrix: N=5849), 86,7% (Î 95%: 42,7; 98,5) la subiecții 50-59 de ani (grupul Shingrix: N=1883), 100,0% (Î 95%: 65,1; 100,0) la subiecții 60-69 de ani (grupul Shingrix: N=1075) și 72,0% (Î 95%: 33,4; 89,8) la subiecții ≥ 70 de ani (grupul Shingrix: N=2891).

Rezultatele eficacității Shingrix pe termen lung împotriva PHN, de la aproximativ 5 ani până la aproximativ 11 ani după vaccinare, sunt prezentate în Tabelul 5.

**Tabelul 5:** Eficacitatea Shingrix pe termen lung împotriva PHN (mTVC) de la aproximativ 5 ani până la aproximativ 11 ani după vaccinare

Vârsta la data vaccinării (ani)	Shingrix			Placebo / Control istoric*			Eficacitatea vaccinului** (%) [Î 95%]
	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri PHN**	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	Numărul subiecților evaluabili	Numărul de cazuri PHN**	Rata de incidență la 1000 persoane-ani	
<b>Pe durata Zoster-049</b>							
≥ 50	7271	4	0,1	7271	32	0,8	<b>87,5</b> [64,8; 96,8]
50-59	2046	0	0,0	2046	7	0,6	<b>100</b> [46,6; 100]
60-69	1243	1	0,1	1243	2	0,3	<b>50,0</b> [< 0; 99,2]
≥ 70	3982	3	0,1	3982	23	1,1	<b>87,0</b> [56,8; 97,5]

Î Interval de încredere

- \* Grupul cu administrare de placebo din ZOE-50 / ZOE-70 a fost utilizat pentru analiza de la anul 1 la anul 4 și pentru a forma datele de control istoric pentru analiza de la anul 6 și mai departe în Zoster-049
  - \*\* PHN a fost definită ca durere asociată cu zoster evaluată ca  $\geq 3$  (pe o scală 0-10), care persistă sau apare la mai mult de 90 de zile de la debutul erupției zoster utilizând Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)
  - \*\*\* Analiza descriptivă a eficacității
- mTVC Zoster-049 a început la o medie de 5,6 ani post-vaccinare în ZOE-50 / ZOE-70 și s-a încheiat la o medie de 11,4 ani post-vaccinare.

Eficacitatea Shingrix împotriva complicațiilor legate de HZ, altele decât PHN, pe durata Zoster-049, a fost de 91,7% (ÎI 95%: 43,7; 99,8) și 88,9% (ÎI 95%: 19,8; 99,8) la adulți  $\geq 50$  ani (1 vs. 12 cazuri) și, respectiv, adulți  $\geq 70$  ani (1 vs. 9 cazuri).

#### *Subiecți cu antecedente de zona zoster (HZ) înainte de vaccinare*

Într-un studiu clinic de fază III, randomizat, controlat cu placebo, orb, și desfășurat în mai multe centre (Zoster 062), subiecți cu vârsta  $\geq 50$  de ani, cu antecedente de HZ (rezolvat cu mai mult de 6 luni înainte de înrolare), au fost randomizați să li se administreze 2 doze de Shingrix sau placebo, la un interval de 2 până la 6 luni. La un număr de 1426 de subiecți s-a administrat cel puțin o doză de Shingrix (N = 714) sau placebo (N = 712), iar 1286 de subiecți au finalizat studiul cu o perioadă minimă de urmărire de 26 de luni.

Incidența recurenței HZ (Shingrix vs. placebo) a fost evaluată în Setul Expus modificat (mES; N = 1350), care a inclus persoanele cărora li s-au administrat două doze de Shingrix (N = 668) sau placebo (N = 682) și care nu au avut un caz confirmat de HZ în decurs de 30 de zile după a doua doză. Datele din acest studiu nu sugerează un risc crescut de recurență a HZ după vaccinarea cu Shingrix la persoanele cu antecedente ale bolii (0 cazuri de HZ în grupul Shingrix vs. 8 cazuri în grupul placebo; raportul ratei incidenței recurenței HZ [Shingrix vs. placebo] 0,00 [ÎI 95%: 0,00; 0,46]).

#### Imunogenitatea Shingrix

Nu a fost stabilită o corelație imunologică de protecție; prin urmare nu se cunoaște nivelul răspunsului imun care asigură protecția împotriva HZ.

La adulții cu vârsta  $\geq 50$  ani, răspunsurile imune la Shingrix, administrat sub forma a două doze la 2 luni distanță, au fost evaluate la un subgrup de subiecți din cadrul studiilor de fază III pentru evaluarea eficacității, ZOE-50 [imunitatea umorală și imunitatea mediată celular (CMI, *cell-mediated immunity*)] și ZOE-70 (imunitatea umorală). Răspunsurile imune specifice la gE (umorale și CMI) declanșate de Shingrix sunt prezentate în Tabelele 6 și 7.

**Tabel 6:** Imunogenitatea umorală a vaccinului Shingrix la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (cohorta ATP pentru analiza imunogenității)

Răspunsul imun împotriva gE <sup>^</sup>						
Grup de vârstă (ani)	Luna 3*			Luna 38**		
	N	MGC (mUI/ml) Diferență (Î 95%)	Valoarea mediană a multiplicării concentrațiilor comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)	N	MGC (mUI/ml) Diferență (Î 95%)	Valoarea mediană a multiplicării concentrațiilor or comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)
<b>ZOE-50</b>						
$\geq 50$	1070	52376,6 (50264,1; 54577,9)	41,9 (20,8; 86,9)	967	11919,6 (11345,6; 12522,7)	9,3 (4,9; 19,5)
<b>Date cumulate din studiile ZOE-50 și ZOE-70</b>						
$\geq 70$	742	49691,5 (47250,8; 52258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10507,7 (9899,2; 11153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP conform protocolului (*according to protocol*)

<sup>^</sup> Răspunsul imun împotriva antigenului gE = titrurile de anticorpi anti-gE măsurate prin testul de absorbție imunoenzimatică anti-gE (gE ELISA, *anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay*)

\* Luna 3 = 1 lună după administrarea dozei 2

\*\* Luna 38 = 3 ani după administrarea dozei 2

N Numărul subiecților evaluabili la momentul specificat (pentru MGC)

Î Interval de încredere

MGC media geometrică a concentrației

Q1; Q3 prima și a treia quartilă

**Tabel 7:** Imunogenitatea mediată celular a vaccinului Shingrix la adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani (cohorta ATP pentru analiza imunogenității)

Răspuns mediat de limfocitele T CD4[2+] cu acțiune specifică anti-gE <sup>^</sup>						
Grup de vârstă (ani)	Luna 3*			Luna 38**		
	N	Valoarea mediană a frecvenței (Q1; Q3)	Valoarea mediană a multiplicării frecvenței comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)	N	Valoarea mediană a frecvenței (Q1; Q3)	Valoarea mediană a multiplicării frecvenței comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)
<b>ZOE-50</b>						
$\geq 50$	164	1844,1 (1253,6; 2932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
$\geq 70$ ***	52	1494,6 (922,9; 2067,1)	33,2 (10,0; 1052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP conform protocolului (*according to protocol*)

<sup>^</sup> răspuns imun specific împotriva gE, mediat de limfocitele T CD4[2+] = activitatea limfocitelor T CD4+ împotriva gE, măsurată prin testul de colorație intracelulară a citokinelor (ICS),

*intracellular cytokine staining*) (limfocite T CD4[2+] = limfocite T CD4+ care exprimă pe suprafața lor cel puțin 2 din 4 markeri imunologici selectați)

\* Luna 3 = 1 lună după administrarea dozei 2

\*\* Luna 38 = 3 ani după administrarea dozei 2

N Numărul subiecților evaluabili la momentul specificat pentru valoarea mediană a frecvenței Q1; Q3 prima și a treia quartilă

\*\*\* Datele cu privire la răspunsul specific anti-gE mediat de CD4[2+] la pacienții cu vârsta  $\geq 70$  de ani au fost generate doar în studiul ZOE-50 deoarece activitatea limfocitelor T CD4+ nu a fost evaluată în cadrul studiului ZOE-70

La adulții IC  $\geq 18$  ani, răspunsurile umorale și CMI la Shingrix, administrat sub forma a două doze la interval de 1-2 luni, au fost evaluate în:

- un studiu de fază I/II: Zoster-015 [subiecți infectați cu HIV, majoritatea (76,42%) fiind stabili pe tratament antiretroviral (timp de cel puțin un an) cu un număr al limfocitelor T CD4  $\geq 200$  /mm<sup>3</sup>];
- un studiu de fază II/III: Zoster-028 (pacienți cu tumori solide cărora li se administrează chimioterapie);
- trei studii de fază III: Zoster-002 (recipienți de aTCSH vaccinați după transplant), Zoster-039 (pacienți cu afecțiuni maligne hematologice vaccinați în timpul unui ciclu de tratament împotriva cancerului sau după ciclul complet de tratament împotriva cancerului) și Zoster-041 (recipienți de transplant renal cu tratament imunosupresor cronic în momentul vaccinării).

Răspunsurile imune specifice la gE (umorale și CMI) declanșate de Shingrix la toate populațiile studiate de IC sunt prezentate în Tabelele 8 și, respectiv, 9.

**Tabel 8:** Imunogenitatea umorală a vaccinului Shingrix la adulți IC cu vârsta  $\geq 18$  ani la (cohorta ATP pentru analiza imunogenității)

Răspunsul imun împotriva gE <sup>^</sup>					
Luna 3			Luna 13/18/25		
N	MGC (mUI/ml) (Î 95%)	Valoarea mediană a multiplicării concentrațiilor comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)	N	MGC (mUI/ml) (Î 95%)	Valoarea mediană a multiplicării concentrațiilor comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)
<b>Zoster-002 (recipienti aTCSH)</b>					
82	12753,2 (7973,0; 20399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Luna 13: 3183,8 (1869,8; 5421,2)	Luna 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Luna 25: 2819,0 (1387,1; 5729,1)	Month 25: 1,3 (0,6; 44,7)
<b>Zoster-028 (pacienți cu tumori solide)</b>					
87	18291,7 (14432,1; 23183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Luna 13: 4477,3 (3482,4; 5756,3)	Luna 13: 4,1 (2,1; 7,9)
<b>Zoster-039 (pacienți cu afecțiuni maligne hematologice)</b>					
217	13445,6 (10158,9; 17795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Luna 13: 5202,7 (4074,8; 6642,8)	Luna 13: 5,1 (1,1; 17,0)
<b>Zoster-041 (recipienti de transplant renal)</b>					
121	19163,8 (15041,5; 24416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Luna 13: 8545,1 (6753,7; 10811,5)	Luna 13: 6,5 (3,1; 13,3)
<b>Zoster-015 (subiecți infectați cu HIV)</b>					
53	42723,6 (31233,0; 58441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Luna 18: 25242,2 (19618,9; 32477,3)	Luna 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP conform protocolului (*according to protocol*)

<sup>^</sup> Răspunsul imun împotriva antigenului gE = titrurile de anticorpi anti-gE măsurate prin testul de absorbție imunoenzimatică anti-gE (gE ELISA, *anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay*)

N Numărul subiecților evaluabili la momentul specificat (pentru MGC)

Î Interval de încredere

MGC media geometrică a concentrației

Q1; Q3 prima și a treia quartilă

În Zoster-028, MGC la 1 lună după administrarea Dozei 2 au fost 22974,3 (19080,0; 27663,5) în grupul la care a fost administrată prima doză de Shingrix cu cel puțin 10 zile înainte de un ciclu de chimioterapie (grupul PreChemo) și 9328,0 (4492,5; 19368,2) în grupul la care a fost administrată prima doză de Shingrix simultan cu ciclul de chimioterapie (grupul OnChemo). În Zoster-039, MGC la 1 lună după administrarea Dozei 2 au fost 19934,7 (14674,1; 27081,2) în grupul la care a fost administrată prima doză de Shingrix după ciclul complet de tratament împotriva cancerului și 5777,4

(3342,5; 9985,9) în grupul la care a fost administrată prima doză de Shingrix în timpul unui ciclu de tratament împotriva cancerului. Relevanța clinică în ceea ce privește impactul asupra eficacității, pe termen scurt și lung, nu este cunoscută.

**Tabel 9:** Imunogenitatea mediată celular a vaccinului Shingrix la adulți IC cu vârsta  $\geq 18$  ani (cohorta ATP pentru analiza imunogenității)

<b>Răspuns mediat de limfocitele T CD4[2+] cu acțiune specifică anti-gE <sup>^</sup></b>					
	<b>Luna 3</b>			<b>Luna 13/18/25</b>	
<b>N</b>	<b>Valoarea mediană a frecvenței (Q1; Q3)</b>	<b>Valoarea mediană a multiplicării frecvenței comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)</b>	<b>N</b>	<b>Valoarea mediană a frecvenței (Q1; Q3)</b>	<b>Valoarea mediană a multiplicării frecvenței comparativ cu perioada anterioară vaccinării (Q1; Q3)</b>
<b>Zoster-002 (recipienți aTCSH)</b>					
51	6644,9 (1438,3; 13298,6)	109,0 (34,4; 2716,4)	32	Luna 13: 1706,4 (591,4; 5207,0)	Luna 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Luna 25: 2294,4 (455,2; 3633,2)	Luna 25: 50,9 (15,3; 515,2)
<b>Zoster-028* (pacienți cu tumori solide)</b>					
22	778,8 (393,1; 1098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Luna 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Luna 13: 2,0 (1,3; 5,2)
<b>Zoster-039 (pacienți cu afecțiuni maligne hematologice)</b>					
53	3081,9 (1766,2; 7413,6)	45,9 (16,4; 2221,9)	44	Luna 13: 1006,7 (416,0; 3284,5)	Luna 13: 21,4 (7,5; 351,4)
<b>Zoster-041 (recipienți de transplant renal)</b>					
32	2,149.0 (569,4; 3695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Luna 13: 1066,3 (424,8; 1481,5)	Luna 13: 16,9 (5,9; 211,4)
<b>Zoster-015 (subiecți infectați cu HIV)</b>					
41	2809,7 (1554,5; 4663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Luna 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Luna 18: 12,0 (5,7; 507,0)

- ATP conform protocolului (*according to protocol*)
- ^ răspuns imun specific împotriva gE, mediat de limfocitele T CD4[2+] = activitatea limfocitelor T CD4+ împotriva gE, măsurată prin testul de colorație intracelulară a citokinelor (ICS, *intracellular cytokine staining*) (limfocite T CD4[2+] = limfocite T CD4+ care exprimă pe suprafața lor cel puțin 2 din 4 markeri imunologici selectați)
- N Numărul subiecților evaluabili la momentul specificat pentru valoarea mediană a frecvenței Q1; Q3 prima și a treia quartilă
- \* Sângele pentru CMI a fost colectat doar de la grupul de subiecți cărora li s-a administrat prima doză de Shingrix cu 8-30 de zile înainte de inițierea unui ciclu de chimioterapie (adică cel mai mare grup din studiu)

#### Imunogenitatea la subiecți care au primit 2 doze de Shingrix la interval de 6 luni

Eficacitatea vaccinului nu a fost evaluată pentru schema cu 2 doze administrate la momentul 0 și după 6 luni.

Într-un studiu clinic de fază III, deschis (Zoster-026), în cadrul căruia 238 de adulți cu vârsta  $\geq 50$  ani au fost randomizați în proporții egale pentru a li se administra 2 doze de Shingrix la interval de 2 sau de 6 luni, s-a demonstrat că răspunsul imun umoral după administrarea schemei de vaccinare cu 2 doze administrate la momentul 0 și după 6 luni nu este inferior răspunsului umoral obținut la administrarea schemei cu 2 doze administrate la momentul 0 și după 2 luni. MGC de anticorpi anti-gE la 1 lună după administrarea ultimei doze de vaccin a fost de 38153,7 mUI/ml (ÎI 95%: 34205,8; 42557,3) și de 44376,3 mUI/ml (ÎI 95%: 39697,0; 49607,2) după vaccinarea conform schemei cu 2 doze administrate la momentul 0 și după 6 luni și, respectiv, la 0 și 2 luni.

#### Imunogenitate la indivizii vaccinați anterior cu vaccinul viu atenuat herpes zoster (HZ)

Într-un studiu clinic deschis de faza III, multicentric (Zooster 048), a fost evaluată o schemă de vaccinare cu 2 doze de Shingrix administrate la interval de 2 luni distanță la 215 adulți cu vârsta  $\geq 65$  de ani care aveau un istoric de vaccinare cu vaccinul viu atenuat herpes zoster HZ cu  $\geq 5$  ani în urmă, comparativ cu 215 subiecți care nu au fost niciodată vaccinați cu vaccinul viu atenuat HZ. Răspunsul imun la Shingrix nu a fost afectat de vaccinarea anterioară cu vaccinul viu atenuat HZ.

#### Persistența imunogenității

Persistența imunogenității a fost evaluată la un subset de subiecți într-un studiu de fază IIIb, deschis, de monitorizare pe termen lung (Zoster-049), efectuat la adulții  $\geq 50$  de ani din ZOE-50 și ZOE-70. În anul 12 post-vaccinare, titrurile de anticorpi anti-gE la 435 de subiecți evaluabili au fost de 5,8 ori (ÎI : 5,2; 6,4) peste valoarea pre-vaccinare (creșterea geometrică medie față de pre-vaccinare). Valoarea mediană a frecvenței limfocitelor T CD4[2+] specifice pentru gE la 12 ani post-vaccinare la 73 de subiecți evaluabili a rămas peste valoarea pre-vaccinare.

Persistența imunogenității a fost evaluată într-un studiu de fază IIIb, deschis (Zoster-073), care a inclus 68 de pacienți cu transplant renal, cu vârsta  $\geq 18$  ani, cărora li se administrează tratament imunosupresor cronic, proveniți din studiul Zoster-041. Studiul Zoster-073 a început la 4-6 ani după vaccinarea realizată în cadrul Zoster-041. În luna 24 (la aproximativ 6-8 ani după doza a doua), concentrația anticorpilor anti-gE la cei 49 de subiecți evaluabili a fost de 2,4 ori mai mare (ÎI 95%: 1,6; 3,7) comparativ cu nivelul pre-vaccinare (creștere geometrică medie). Frecvența mediană a celulelor T CD4[2+] specifice gE în luna 24, evaluată la 19 subiecți din subsetul CMI, a rămas peste nivelul pre-vaccinare.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu Shingrix la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenția reactivării virusului varicelo-zosterian 1 (vezi pct. 4.2 pentru informații referitoare la utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea acută și după doze repetate, toleranța locală, siguranța cardiovasculară/respiratorie și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Sucroză  
Polisorbat 80 (E 433)  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (E 339)  
Fosfat dipotasic (E 340)  
Dioloil fosfatidilcolină (E 322)  
Colesterol  
Clorură de sodiu  
Fosfat disodic anhidru (E 339)  
Dihidrogenofosfat de potasiu (E 340)  
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

## **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Shingrix trebuie administrat cât mai curând posibil după ce a fost scos din frigider. Totuși, datele privind stabilitatea indică faptul că Shingrix este stabil timp de 72 de ore la temperaturi între 8 °C și 37 °C. La sfârșitul acestei perioade, Shingrix trebuie utilizat imediat sau eliminat. Aceste date au scopul de a ghida profesioniștii din domeniul sănătății doar în cazul unor deviații temporare de temperatură.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă tip I) cu piston (cauciuc butilic) și cu capac din cauciuc.

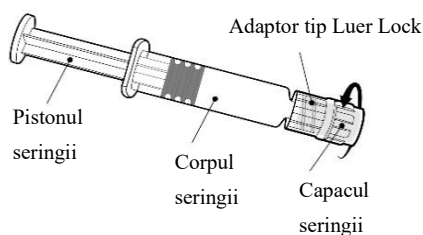
Shingrix este disponibil în ambalaje de 1 și 10 seringi fără ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

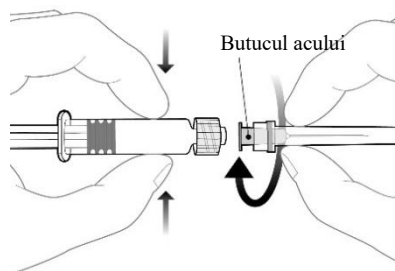
## 6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru identificarea eventualelor particule străine și/sau modificări de aspect. În oricare dintre aceste cazuri, a nu se administra vaccinul.

### Instrucțiuni pentru seringă preumplută



Țineți seringă de corp, nu de piston.  
Deșurubați capacul seringii răsucindu-l în sens invers acelor de ceasornic.



Pentru a atașa acul, conectați amboul acului la adaptorul Luer Lock și rotiți un sfert de rotație în sensul acelor de ceasornic până simțiți că se blochează.

Nu extrageți pistonul din corpul seringii. Dacă se întâmplă acest lucru, nu administrați vaccinul.

### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1272/003  
EU/1/18/1272/004

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Martie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 05 Decembrie 2022

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanțelor biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETARE**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**1 FLACON ȘI 1 FLACON  
10 FLACOANE ȘI 10 FLACOANE**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Shingrix pulbere și suspensie pentru suspensie injectabilă  
Vaccin herpes zoster (recombinant, cu adjuvant)

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

După reconstituire, 1 doză (0,5 ml) conține 50 micrograme de glicoproteină E recombinată, specifică virusului varicelo-zosterian și adjuvantul AS01<sub>B</sub>

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  
sucroză  
polisorbat 80  
dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
fosfat dipotasic  
dioleoil fosfatidilcolină  
colesterol  
clorură de sodiu  
fosfat disodic anhidru  
dihidrogenofosfat de potasiu  
apă pentru preparate injectabile  
Pentru mai multe informații, consultați prospectul.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și suspensie pentru suspensie injectabilă

1 flacon: pulbere (antigen)

1 flacon: suspensie (adjuvant)

10 flacoane: pulbere (antigen)

10 flacoane: suspensie (adjuvant)

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intramusculară

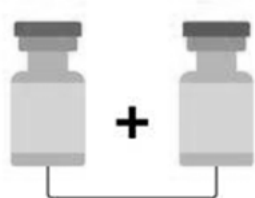
### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Pulberea și suspensia se vor reconstitui înainte de administrare

**Antigen      Adjuvant**



**1 doză (0,5 ml)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart  
Belgia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1272/001 – 1 flacon și 1 flacon  
EU/1/18/1272/002 – 10 flacoane și 10 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE ETICHETĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Antigen pentru Shingrix  
IM

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Se amestecă cu adjuvantul

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

1 doză

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU SUSPENSIE ETICHETĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Adjuvant pentru Shingrix

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Se amestecă cu antigenul

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**1 SERINGĂ PREUMPLUTĂ**  
**10 SERINGI PREUMPLUTE**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Shingrix suspensie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin herpes zoster (recombinant, cu adjuvant)

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

O doză (0,5 ml) conține 50 micrograme de glicoproteină E recombinată, specifică virusului varicelo-zosterian și adjuvantul AS01<sub>B</sub>

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:

sucroză

polisorbat 80

dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat

fosfat dipotasic

diolul fosfatidilcolină

colesterol

clorură de sodiu

fosfat disodic anhidru

dihidrogenofosfat de potasiu

apă pentru preparate injectabile

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă

1 seringă preumplută

1 doză (0,5 ml)

10 seringi preumplute

10 x 1 doză (0,5 ml)

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1272/003 – cutie cu 1 seringă preumplută fără ac

EU/1/18/1272/004 – cutie cu 10 seringi preumplute fără ace

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ ETICHETĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Shingrix injecție  
Vaccin herpes zoster  
IM

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

1 doză  
(0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Shingrix pulbere și suspensie pentru suspensie injectabilă**

Vaccin herpes zoster (recombinant, cu adjuvant)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
  - Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
  - Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane,
  - Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Shingrix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Shingrix
3. Cum se administrează Shingrix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Shingrix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Shingrix și pentru ce se utilizează**

##### **Pentru ce se utilizează Shingrix**

Shingrix este un vaccin care contribuie la protecția adulților împotriva herpesului zoster și nevralgiei post-herpetice (PHN), durerea de lungă durată de natură nervoasă, care urmează herpesului zoster.

Shingrix se administrează la:

- adulți cu vârsta de 50 de ani sau peste;
- adulți cu vârsta de 18 ani sau peste care au risc crescut de herpes zoster.

Shingrix nu poate fi utilizat pentru prevenirea vărsatului de vânt (varicelă).

##### **Ce este herpesul zoster**

- Herpesul zoster este o erupție cu formare de vezicule, adesea dureroasă. De obicei apare pe o parte a corpului și poate dura mai multe săptămâni.
- Herpesul zoster este produs de același virus care determină și apariția varicelei.
- După ce ați avut varicelă, virusul care a produs această boală rămâne în corp, în celulele nervoase.
- Uneori, după mulți ani, dacă sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare natural al organismului) îi scade rezistența (din cauza vârstei, a unei boli sau a unui medicament pe care îl utilizați), virusul poate redeveni activ și determină apariția herpesului zoster.

##### **Complicații asociate cu herpesul zoster**

Herpesul zoster poate determina apariția unor complicații.

Cea mai frecventă complicație a herpesului zoster este:

- durerea de lungă durată de natură nervoasă - denumită nevralgie post-herpetică sau PHN. După ce veziculele produse de herpesul zoster se vindecă, durerea poate să dureze mai multe luni sau chiar ani și poate fi severă.

Alte complicații ale herpesului zoster sunt:

- cicatrici pe locul unde au apărut veziculele.
- infecții pe piele, slăbiciune, paralizie a mușchilor sau pierdere a auzului sau vederii - acestea sunt mai puțin frecvente.

##### **Cum acționează Shingrix**

Shingrix îi reamintește organismului dumneavoastră de virusul care cauzează herpesul zoster. Acest lucru ajută sistemul dumneavoastră imunitar să fie pregătit să lupte împotriva virusului și să vă protejeze împotriva herpesului zoster și a complicațiilor asociate.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Shingrix**

### **Nu trebuie să vi se administreze Shingrix dacă**

- sunteți alergic la substanțele active sau la oricare din celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la pct. 6). Semnele de reacție alergică pot include erupție pe piele care provoacă mâncărimi, dificultăți la respirație, umflare a feței și limbii.

Nu trebuie vi se administreze Shingrix dacă oricare dintre atenționările de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a vi se administra Shingrix dacă:

- aveți o infecție severă asociată cu temperatură mare (febră). În aceste cazuri, poate fi necesar ca vaccinarea să fie amânată până vă reveniți. O infecție minoră, precum răceala, nu ar trebui să reprezinte o problemă, însă este bine să îl informați pe medicul dumneavoastră în prealabil;
- aveți o tulburare de sângerare sau vă apar ușor vânătăi.

Dacă oricare dintre atenționările de mai sus (sau nu sunteți sigur) este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a vi se administra Shingrix.

Înainte de sau după orice injecție poate surveni leșinul. De aceea, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați leșinat la o injecție anterioară.

Shingrix nu poate fi utilizat ca tratament în cazul în care aveți deja herpes zoster sau prezentați complicații asociate cu herpes zoster.

Similar altor vaccinuri, este posibil ca Shingrix să nu protejeze pe deplin toate persoanele care au fost vaccinate.

### **Shingrix împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală, sau dacă vi s-a efectuat recent orice alt vaccin.

Shingrix poate fi administrat concomitent cu alte vaccinuri, cum sunt vaccinul antigripal sezonier (inactivat, fără adjuvant), vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, vaccinul pneumococic 13-valent conjugat, vaccinul difteric, tetanic și pertussis acellular cu un conținut redus de antigene, vaccinul de tip ARNm împotriva COVID-19, sau cu vaccinul împotriva virusului sincițial respirator (VSR) (recombinant, cu adjuvant). Pentru administrarea fiecărui vaccin se va utiliza un loc de injecție diferit.

Este mai probabil să aveți febră și/sau frisoane atunci când vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent este administrat în același timp cu vaccinul Shingrix.

Este mai probabil să aveți frisoane, oboseală, febră, probleme gastrice și digestive (inclusiv greață, vărsături, diaree și/sau dureri de stomac), durere de cap, dureri musculare sau dureri articulare atunci când un vaccin de tip ARNm împotriva COVID-19 este administrat în același timp cu Shingrix.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele dintre reacțiile menționate mai jos la pct. 4 „Reacții adverse posibile”, pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți sau folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine.

### **Shingrix conține polisorbat 80, sodiu și potasiu**

Acest medicament conține 0,08 mg polisorbat 80 per doză. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”

### **3. Cum se administrează Shingrix**

- Shingrix se administrează sub forma unei injecții într-un mușchi (de obicei în partea superioară a brațului).
- Vi se vor efectua 2 injecții, la o distanță de 2 luni una de cealaltă. Dacă este necesară o schemă de vaccinare mai flexibilă, a doua doză se poate administra în interval de 2 până la 6 luni după prima doză. În funcție de starea dumneavoastră de sănătate, medicul dumneavoastră vă poate recomanda, de asemenea, administrarea celei de a doua injecții, la 1 lună după administrarea primei injecții.
- Veți fi informat când trebuie să reveniți pentru a vi se administra a doua doză de Shingrix.

Asigurați-vă că efectuați schema completă de vaccinare. În acest fel veți maximiza protecția oferită de Shingrix.

Shingrix poate fi administrat dacă ați fost deja vaccinat cu vaccinul viu atenuat pentru zona zoster. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru mai multe informații.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Shinrix și după punerea pe piață:

**Foarte frecvente** (pot apărea la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin administrate):

- durere de cap
- probleme gastrice și digestive (inclusiv greață, vărsături, diaree și/sau durere de stomac)
- dureri musculare (mialgie)
- durere, înroșire și inflamație la locul administrării injecției
- senzație de oboseală, frisoane, febră

**Frecvente** (pot apărea la cel mult 1 din 10 doze de vaccin administrate):

- mâncărime la locul administrării injecției (prurit)
- stare generală de rău

**Mai puțin frecvente** (pot apărea la cel mult 1 din 100 doze de vaccin administrate)

- inflamare a ganglionilor de la nivelul gâtului, axilelor și din regiunea inghinală
- durere la nivelul articulațiilor

**Rare** (pot apărea până la 1 din 1000 doze de vaccin)

- reacții alergice inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticaria, umflarea feței, limbii sau gâtului care poate cauza dificultăți la înghițire sau respirație (angioedem)

**Foarte rare** (pot apărea până la 1 din 10000 de doze de vaccin)

- afecțiune neurologică ce începe, de obicei, cu furnicături și slăbiciune la nivelul membrelor și care poate progresa până la paralizia unei părți sau a întregului corp (sindrom Guillain-Barré).

Majoritatea acestor reacții adverse sunt ușoare până la moderate ca intensitate și nu durează mult timp.

Adulții imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse comparativ cu adulții imunocompromiși cu vârsta  $\geq 50$  ani.

Adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse decât adulții cu vârsta de 70 de ani sau peste.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Shingrix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Shingrix

- Substanțele active sunt:

După reconstituire, o doză (0,5 ml) conține:

Antigenul glicoproteină E<sup>2</sup> al virusului varicelo-zosterian<sup>1</sup> 50 micrograme

<sup>1</sup> virusul varicelo-zosterian = VVZ

<sup>2</sup> include adjuvantul AS01<sub>B</sub> care conține:

extract de *Quillaja saponaria* Molina, fracțiunea 21 (QS-21) 50 micrograme

3-O-desacil-4'- monofosforil lipid A (MFL) din *Salmonella minnesota* 50 micrograme

Glicoproteina E este o proteină din componența virusului varicelo-zosterian. Proteina nu cauzează apariția infecției.

Adjuvantul (AS01<sub>B</sub>) are rolul de a îmbunătăți răspunsul organismului dumneavoastră la vaccin.

- Celelalte componente sunt:

- **Pulbere:** Sucroză, polisorbit 80 (E 433), dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (E 339), fosfat dipotasic (E 340).

- **Suspensie:** Dioloil fosfatidilcolină (E 322), colesterol, clorură de sodiu, fosfat disodic anhidru (E 339), dihidrogenofosfat de potasiu (E 340) și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 “Shingrix conține polisorbit 80, sodiu și potasiu”.

### **Cum arată Shingrix și conținutul ambalajului**

Pulbere și suspensie pentru suspensie injectabilă. Pulberea este de culoare albă. Suspensia este un lichid opalescent, incolor până la brun deschis.

Un ambalaj de Shingrix conține:

- Pulbere (antigen) pentru 1 doză în flacon
- Suspensie (adjuvant) pentru 1 doză în flacon

Shingrix este disponibil în ambalaje cu 1 flacon de pulbere și 1 flacon de suspensie sau în ambalaje cu 10 flacoane cu pulbere și 10 flacoane cu suspensie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l’Institut 89  
B-1330 Rixensart  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Franța**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 385 800787089

**Irlanda**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 371 80205045

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**Portugalia**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Acest prospect a fost revizuit în**

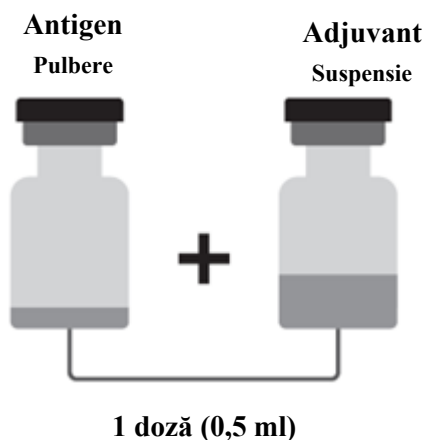
**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai personalului medical:

Shingrix se prezintă sub forma unui flacon, cu capac detașabil de culoare maro, care conține pulbere (antigenul) și a unui flacon, cu capac detașabil de culoare albastru-verzui, care conține suspensia (adjuvantul).

Pulberea și suspensia trebuie reconstituite înainte de administrare.



Pulberea și suspensia trebuie inspectate vizual pentru identificarea eventualelor particule străine și/sau modificări de aspect. În oricare dintre aceste cazuri, nu reconstituiți vaccinul.

#### Cum să pregătiți Shingrix:

Shingrix trebuie reconstituit înainte de administrare.

1. Extrageți în seringă întregul conținut al flaconului cu suspensie cu un ac adecvat (21G până la 25G).
2. Adăugați întregul conținut al seringii în flaconul care conține pulberea.
3. Agitați ușor până când pulberea este complet dizolvată.

Vaccinul reconstituit este un lichid opalescent, incolor până la brun deschis.

Vaccinul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru identificarea eventualelor particule străine și/sau modificări de aspect. În oricare dintre aceste cazuri, nu administrați vaccinul.

După reconstituire, vaccinul trebuie utilizat imediat; dacă acest lucru nu este posibil, vaccinul trebuie păstrat la frigider (2 °C – 8 °C). În cazul în care nu este utilizat în interval de 6 ore, acesta trebuie aruncat.

#### Înainte de administrare:

1. Extrageți în seringă întregul conținut al flaconului cu vaccinul reconstituit.
2. Schimbați acul, astfel încât să utilizați un ac nou pentru a administra vaccinul.

#### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Shingrixsuspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin herpes zoster (recombinant, cu adjuvant)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
  - Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
  - Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane,
  - Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Shingrix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Shingrix
3. Cum se administrează Shingrix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Shingrix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Shingrix și pentru ce se utilizează

##### Pentru ce se utilizează Shingrix

Shingrix este un vaccin care contribuie la protecția adulților împotriva herpesului zoster și nevralgiei post-herpetice (PHN), durerea de lungă durată de natură nervoasă, care urmează herpesului zoster.

Shingrix se administrează la:

- adulți cu vârsta de 50 de ani sau peste;
- adulți cu vârsta de 18 ani sau peste care au risc crescut de herpes zoster.

Shingrix nu poate fi utilizat pentru prevenirea vărsatului de vânt (varicelă).

##### Ce este herpesul zoster

- Herpesul zoster este o erupție cu formare de vezicule, adesea dureroasă. De obicei apare pe o parte a corpului și poate dura mai multe săptămâni.
- Herpesul zoster este produs de același virus care determină și apariția varicelei.
- După ce ați avut varicelă, virusul care a produs această boală rămâne în corp, în celulele nervoase.
- Uneori, după mulți ani, dacă sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare natural al organismului) îi scade rezistența (din cauza vârstei, a unei boli sau a unui medicament pe care îl utilizați), virusul poate redeveni activ și determină apariția herpesului zoster.

##### Complicații asociate cu herpesul zoster

Herpesul zoster poate determina apariția unor complicații.

Cea mai frecventă complicație a herpesului zoster este:

- durerea de lungă durată de natură nervoasă - denumită nevralgie post-herpetică sau PHN. După ce veziculele produse de herpesul zoster se vindecă, durerea poate să dureze mai multe luni sau chiar ani și poate fi severă.

Alte complicații ale herpesului zoster sunt:

- cicatrici pe locul unde au apărut veziculele.
- infecții pe piele, slăbiciune, paralizie a mușchilor sau pierdere a auzului sau vederii - acestea sunt mai puțin frecvente.

##### Cum acționează Shingrix

Shingrix îi reamintește organismului dumneavoastră de virusul care cauzează herpesul zoster. Acest lucru ajută sistemul dumneavoastră imunitar să fie pregătit să lupte împotriva virusului și să vă protejeze împotriva herpesului zoster și a complicațiilor asociate.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Shingrix**

### **Nu trebuie să vi se administreze Shingrix dacă**

- sunteți alergic la substanțele active sau la oricare din celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la pct. 6). Semnele de reacție alergică pot include erupție pe piele care provoacă mâncărimi, dificultăți la respirație, umflare a feței și limbii.

Nu trebuie vi se administreze Shingrix dacă oricare dintre atenționările de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a vi se administra Shingrix dacă:

- aveți o infecție severă asociată cu temperatură mare (febră). În aceste cazuri, poate fi necesar ca vaccinarea să fie amânată până vă reveniți. O infecție minoră, precum răceala, nu ar trebui să reprezinte o problemă, însă este bine să îl informați pe medicul dumneavoastră în prealabil;
- aveți o tulburare de sângerare sau vă apar ușor vânătăi.

Dacă oricare dintre atenționările de mai sus (sau nu sunteți sigur) este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a vi se administra Shingrix.

Înainte de sau după orice injecție poate surveni leșinul. De aceea, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați leșinat la o injecție anterioară.

Shingrix nu poate fi utilizat ca tratament în cazul în care aveți deja herpes zoster sau prezentați complicații asociate cu herpes zoster.

Similar altor vaccinuri, este posibil ca Shingrix să nu protejeze pe deplin toate persoanele care au fost vaccinate.

### **Shingrix împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală, sau dacă vi s-a efectuat recent orice alt vaccin.

Shingrix poate fi administrat concomitent cu alte vaccinuri, cum sunt vaccinul antigripal sezonier (inactivat, fără adjuvant), vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, vaccinul pneumococic 13-valent conjugat, vaccinul difteric, tetanic și pertussis acellular cu un conținut redus de antigene, vaccinul de tip ARNm împotriva COVID-19, sau cu vaccinul împotriva virusului sincițial respirator (VSR) (recombinant, cu adjuvant). Pentru administrarea fiecărui vaccin se va utiliza un loc de injecție diferit.

Este mai probabil să aveți febră și/sau frisoane atunci când vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent este administrat în același timp cu vaccinul Shingrix.

Este mai probabil să aveți frisoane, oboseală, febră, probleme gastrice și digestive (inclusiv greață, vărsături, diaree și/sau dureri de stomac), durere de cap, dureri musculare sau dureri articulare atunci când un vaccin de tip ARNm împotriva COVID-19 este administrat în același timp cu Shingrix.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele dintre reacțiile menționate mai jos la pct. 4 „Reacții adverse posibile”, pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți sau folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine.

### **Shingrix conține polisorbat 80, sodiu și potasiu**

Acest medicament conține 0,08 mg polisorbat 80 per doză. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”

### **3. Cum se administrează Shingrix**

- Shingrix se administrează sub forma unei injecții într-un mușchi (de obicei în partea superioară a brațului).
- Vi se vor efectua 2 injecții, la o distanță de 2 luni una de cealaltă. Dacă este necesară o schemă de vaccinare mai flexibilă, a doua doză se poate administra în interval de 2 până la 6 luni după prima doză. În funcție de starea dumneavoastră de sănătate, medicul dumneavoastră vă poate recomanda, de asemenea, administrarea celei de a doua injecții, la 1 lună după administrarea primei injecții.
- Veți fi informat când trebuie să reveniți pentru a vi se administra a doua doză de Shingrix.

Asigurați-vă că efectuați schema completă de vaccinare. În acest fel veți maximiza protecția oferită de Shingrix.

Shingrix poate fi administrat dacă ați fost deja vaccinat cu vaccinul viu atenuat pentru zona zoster. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru mai multe informații.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Shinrix și după punerea pe piață:

**Foarte frecvente** (pot apărea la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin administrate):

- durere de cap
- probleme gastrice și digestive (inclusiv greață, vărsături, diaree și/sau durere de stomac)
- dureri musculare (mialgie)
- durere, înroșire și inflamație la locul administrării injecției
- senzație de oboseală, frisoane, febră

**Frecvente** (pot apărea la cel mult 1 din 10 doze de vaccin administrate):

- mâncărime la locul administrării injecției (prurit)
- stare generală de rău

**Mai puțin frecvente** (pot apărea la cel mult 1 din 100 doze de vaccin administrate)

- inflamare a ganglionilor de la nivelul gâtului, axilelor și din regiunea inghinală
- durere la nivelul articulațiilor

**Rare** (pot apărea până la 1 din 1000 doze de vaccin)

- reacții alergice inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticaria, umflarea feței, limbii sau gâtului care poate cauza dificultăți la înghițire sau respirație (angioedem)

**Foarte rare** (pot apărea până la 1 din 10000 de doze de vaccin)

- afecțiune neurologică ce începe, de obicei, cu furnicături și slăbiciune la nivelul membrelor și care poate progresa până la paralizia unei părți sau a întregului corp (sindrom Guillain-Barré).

Majoritatea acestor reacții adverse sunt ușoare până la moderate ca intensitate și nu durează mult timp.

Adulții imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse comparativ cu adulții imunocompromiși cu vârsta  $\geq 50$  ani.

Adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse decât adulții cu vârsta de 70 de ani sau peste.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Shingrix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Shingrix

- Substanțele active sunt:

O doză (0,5 ml) conține:

Antigenul glicoproteină E<sup>2</sup> al virusului varicelo-zosterian<sup>1</sup> 50 micrograme

<sup>1</sup> virusul varicelo-zosterian = VVZ

<sup>2</sup> include adjuvantul AS01<sub>B</sub> care conține:

extract de *Quillaja saponaria* Molina, fracțiunea 21 (QS-21) 50 micrograme

3-O-desacil-4'- monofosforil lipid A (MFL) din *Salmonella minnesota* 50 micrograme

Glicoproteina E este o proteină din componența virusului varicelo-zosterian. Proteina nu cauzează apariția infecției.

Adjuvantul (AS01<sub>B</sub>) are rolul de a îmbunătăți răspunsul organismului dumneavoastră la vaccin.

- Celelalte componente sunt:

Sucroză, polisorbit 80 (E 433), dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (E 339), fosfat dipotasic (E 340), dioleoil fosfatidilcolină (E 322), colesterol, clorură de sodiu, fosfat disodic anhidru (E 339), dihidrogenofosfat de potasiu (E 340) și apă pentru preparate injectabile.

Vezi pct. 2 “Shingrix conține polisorbit 80, sodiu și potasiu”.

**Cum arată Shingrix și conținutul ambalajului**

Suspensie injectabilă (injecție) în seringă preumplută.

Suspensia este un lichid opalescent, incolor până la brun deschis.

Shingrix este disponibil în seringă preumplută, pentru o doză, fără ac, în cutii cu 1 sau 10 seringi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l’Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +370 80000334

**България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

cz.info@gsk.com

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tel: + 49 (0)89 360448701

produkt.info@gsk.com

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε

Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.

Tel: + 34 900 202 700

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (22) 576 9000

es-ci@gsk.com

**Franța**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 385 800787089

**Irlanda**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 371 80205045

**Portugalia**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Acest prospect a fost revizuit în**

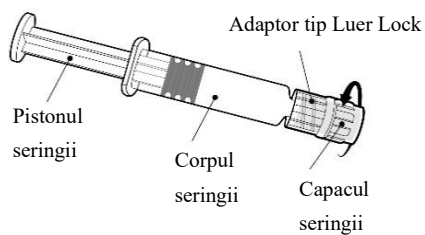
**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

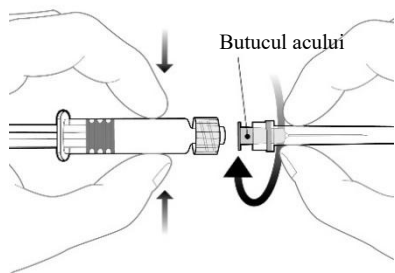
-----  
Următoarele informații sunt destinate numai personalului medical:

Vaccinul trebuie inspectate vizual pentru identificarea eventualelor particule străine și/sau modificări de aspect. În oricare dintre aceste cazuri, nu administrați vaccinul.

Instrucțiuni pentru seringă preumplută



Țineți seringa de corp, nu de piston.  
Deșurubați capacul seringii răsucindu-l în sens invers acelor de ceasornic.



Pentru a atașa acul, conectați amboul acului la adaptorul Luer Lock și rotiți un sfert de rotație în sensul acelor de ceasornic până simțiți că se blochează.

Nu extrageți pistonul din corpul seringii. Dacă se întâmplă acest lucru, nu administrați vaccinul.

## Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.