ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera:
Glikoproteina E – antygen[2,3] wirusa *Varicella zoster*[1] 50 mikrogramów

[1] Wirus *Varicella zoster* = VZV
[2] związany z adiuwantem $AS01_B$ zawierającym:
ekstrakt roślinny *Quillaja saponaria* Molina, frakcja 21 (QS-21) 50 mikrogramów
3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) uzyskiwany z *Salmonella minnesota* 50 mikrogramów
[3] glikoproteina E (gE) wytwarzana w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 0,08 miligrama polisorbatu 80 (E 433) (patrz punkt 4.4).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Proszek ma biały kolor.
Zawiesina jest opalizującym płynem, bezbarwnym do lekko brązowawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Shingrix jest wskazana do profilaktyki półpaśca (*herpes zoster,* HZ) oraz neuralgii półpaścowej (ang. post-herpetic neuralgia, PHN) u:
- osób w wieku 50 lat i starszych
- osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Szczepionkę Shingrix należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

U osób, u których występuje lub może wystąpić niedobór odporności lub obniżenie odporności związane z chorobą lub stosowaną terapią, i dla których korzystne byłoby zastosowanie skróconego schematu szczepienia, druga dawka szczepionki może być podana w okresie 1 do 2 miesięcy po podaniu

pierwszej dawki (patrz punkt 5.1).

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Przed podaniem szczepionki

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

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

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

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

Szczepionki Shingrix nie należy podawać donaczyniowo ani śródskórnie.

Podawanie podskórne nie jest zalecane.
Omyłkowe podanie drogą podskórną może prowadzić do nasilenia przejściowych, miejscowych reakcji.

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Polisorbat 80

Ta szczepionka zawiera 0,08 mg polisorbatu 80 na dawkę. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Sód

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

Potas

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionka Shingrix może być podawana równocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej (inaktywowaną, bez adiuwantu), 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom (PPV23), 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom (PCV13), szczepionką przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkową) o zmniejszonej zawartości antygenów (dTpa), szczepionką mRNA (informacyjne RNA, ang. messenger ribonucleic acid) przeciw chorobie wywoływanej przez koronawirusa (COVID-19) lub szczepionką przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (rekombinowaną, z adiuwantem). Szczepionki te należy podawać w różne miejsca wstrzyknięcia.

Działania niepożądane w postaci gorączki i dreszczy występowały częściej w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix ze szczepionką PPV23 (odpowiednio: 16% i 21%) w porównaniu do podania samej szczepionki Shingrix (7% dla obu działań niepożądanych).

U osób w wieku 50 lat i starszych, ogólnoustrojowe działania niepożądane, które po podaniu samej szczepionki Shingrix zgłaszano bardzo często (patrz Tabela 1; takie jak ból mięśni 32,9%, uczucie zmęczenia 32,2% i ból głowy 26,3%) oraz ból stawów zgłaszany niezbyt często, w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix ze szczepionką mRNA przeciw COVID-19 zgłaszano ze zwiększoną częstością (ból mięśni 64%, uczucie zmęczenia 51,7%, ból głowy 39%, ból stawów 30,3%).

Nie przeprowadzono badań dotyczących równoczesnego stosowania szczepionki Shingrix ze szczepionkami innymi niż te wymienione powyżej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu stosowania szczepionki Shingrix u matki na dziecko karmione przez nią piersią.
Nie jest wiadomo, czy szczepionka Shingrix przedostaje się do ludzkiego mleka.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczej analizie danych uzyskanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujących 5 887 osób dorosłych w wieku 50-69 lat oraz 8 758 dorosłych w wieku ≥ 70 lat. Spośród tych 14 645 osób dorosłych, 7 408 osób wzięło udział w długoterminowym uzupełniającym badaniu obserwacyjnym, z okresem obserwacji wynoszącym około 11 lat od szczepienia.

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

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

Zgłaszane działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującymi kategoriami częstości:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)

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

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów[1]	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy[2]
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
	Bardzo rzadko	zespół Guillain-Barré[3]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśni
	Niezbyt często	ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka
	Często	świąd w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
	Niezbyt często	stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

[1] Zgodnie z terminologią MedDRA (ang. medical dictionary for regulatory activities)
[2] Działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń
[3] Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Badania obserwacyjne po wprowadzeniu do obrotu dotyczące ryzyka wystąpienia zespołu Guillain-Barré

W dwóch podobnych badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu do obrotu przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i dotyczących osób w wieku 65 lat i starszych zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowy wzrost o 3 do 7 przypadków na milion podanych dawek) w ciągu 42 dni po podaniu szczepionki Shingrix. W dalszych analizach zaobserwowano zwiększone ryzyko po podaniu pierwszej dawki szczepionki Shingrix (szacunkowy wzrost o 6 do 12 przypadków zespołu Guillain-Barré na milion podanych dawek), jednak nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka po podaniu drugiej dawki.

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciw *Varicella zoster*, kod ATC: J07BK03

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna szczepionki Shingrix

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

Dwa badania III fazy, kontrolowane placebo, zaślepione dla obserwatora, dotyczące skuteczności szczepionki Shingrix, przeprowadzone zostały z udziałem osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, którym podawano 2 dawki szczepionki w odstępie 2 miesięcy:
- ZOE-50 (Zoster-006): z całkowitą zaszczepioną kohortą (ang. Total Vaccinated Cohort, TVC) liczącą 15 405 osób w wieku ≥ 50 lat, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=7 695) albo placebo (N=7 710).
- ZOE-70 (Zoster-022): z TVC liczącą 13 900 osób w wieku ≥ 70 lat, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=6 950) albo placebo (N=6 950).

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

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

- Zoster-002: z TVC liczącą 1 846 pacjentów po przeszczepie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (aHSCT), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=922) albo placebo (N=924) w okresie 50-70 dni po przeszczepie; 21,3% (Shingrix) i 20,5% (placebo) pacjentów otrzymało co najmniej jedną terapię immunosupresyjną (IS) (trwającą co najmniej 1 dzień) w okresie od dnia przeszczepu do 30 dni po podaniu drugiej dawki (TVC). Odsetek pacjentów w podziale pod względem choroby podstawowej wynosił: 53,1% (Shingrix) i 53,4% (placebo) dla szpiczaka mnogiego (ang. multiple myeloma, MM) oraz 46,9% (Shingrix) i 46,6% (placebo) dla innej diagnozy.
- Zoster-039: z TVC liczącą 562 pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=283) albo placebo (N=279) w trakcie trwania cyklu terapii przeciwnowotworowej (37%) lub po zakończeniu pełnego cyklu terapii przeciwnowotworowej (63%). Odsetek pacjentów w podziale pod względem choroby podstawowej wynosił: 70,7% (Shingrix) i 71,3% (placebo) dla szpiczaka mnogiego i innych chorób, 14,5% (Shingrix) i 14% (placebo) dla chłoniaka nieziarniczego z komórek B (ang. non-Hodgkin B-cell lymphoma, NHBCL) oraz 14,8% (Shingrix) i 14,7% (placebo) dla przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Badania te nie miały na celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania terapii IS na skuteczność szczepionki ani oceny wpływu określonych terapii IS na skuteczność szczepionki. Większość osób otrzymujących szczepionkę nie była w trakcie terapii immunosupresyjnej w czasie podawania szczepionki (patrz wyżej). Nie wszystkie rodzaje terapii IS były stosowane w badanych populacjach.

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

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

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

Dane dotyczące skuteczności szczepionki wobec półpaśca przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Skuteczność szczepionki Shingrix wobec półpaśca (mTVC).

Wiek (lata)	Shingrix			Placebo			Skuteczność szczepionki (%) [95% CI]
	Liczba osób spełniających kryteria oceny	Liczba przypadków HZ	Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)	Liczba osób spełniających kryteria oceny	Liczba przypadków HZ	Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)	
ZOE-50*							
≥ 50	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	**97,2** [93,7; 99,0]
50-59	3 492	3	0,3	3 525	87	7,8	**96,6** [89,6; 99,4]
≥ 60	3 852	3	0,2	3 890	123	10,2	**97,6** [92,7; 99,6]
60-69	2 141	2	0,3	2 166	75	10,8	**97,4** [90,1; 99,7]
Dane zbiorcze ZOE-50 i ZOE-70**							
≥ 70	8 250	25	0,8	8 346	284	9,3	**91,3** [86,8; 94,5]
70-79	6 468	19	0,8	6 554	216	8,9	**91,3** [86,0; 94,9]
≥ 80	1 782	6	1,0	1 792	68	11,1	**91,4** [80,2; 97,0]
Zoster-002* (pacjenci po aHSCT[#])**							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	**68,2** [55,5; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	**71,8** [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	**67,3** [52,6; 77,9]
Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi[#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	**87,2**** [44,2; 98,6]

CI Przedział ufności
* W średnim okresie obserwacji wynoszącym 3,1 lat
** W średnim okresie obserwacji wynoszącym 4 lata
Dane od osób w wieku ≥ 70 lat pochodzą z zaplanowanych z góry zbiorczych analiz badań klinicznych ZOE-50 i ZOE-70 (mTVC), gdyż te analizy dostarczają najbardziej miarodajnych szacunków dotyczących skuteczności szczepionki w tej grupie wiekowej.
*** W średnim okresie obserwacji wynoszącym 21 miesięcy
**** Określenie skuteczności szczepienia przeprowadzono *post hoc*; średni okres obserwacji wynosił 11,1 miesięcy
# dopuszczalna była profilaktyka przeciwwirusowa zgodna z lokalnymi standardami opieki

W badaniach klinicznych ZOE-50 i ZOE-70 wzięło udział około 13 000 osób z zaburzeniami zdrowotnymi, w tym ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko wystąpienia HZ. Analiza retrospektywna (*post hoc*) dotycząca skuteczności w zapobieganiu potwierdzonemu HZ u osób z typowymi schorzeniami (przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba

wieńcowa, depresja lub cukrzyca) wykazała, że skuteczność szczepionki w tej grupie jest zgodna z ogólną skutecznością w zapobieganiu HZ.

Szczepionka Shingrix znacząco zmniejsza zapadalność na PHN w porównaniu do placebo u:
- osób w wieku ≥ 50 lat (ZOE-50): 0 w porównaniu do 18 przypadków;
- osób w wieku ≥ 70 lat (analiza zbiorcza dla badań ZOE-50 i ZOE-70): 4 w porównaniu do 36 przypadków;
- osób w wieku ≥ 18 lat po aHSCT (Zoster-002): 1 w porównaniu do 9 przypadków.

Dane dotyczące skuteczności szczepionki wobec PHN przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Skuteczność szczepionki Shingrix wobec PHN (mTVC)

Wiek (lata)	**Shingrix**			**Placebo**			**Skuteczność szczepionki (%)** [95% CI]
	Liczba osób spełniających kryteria oceny	**Liczba przypadków PHN***	**Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)**	**Liczba osób spełniających kryteria oceny**	**Liczba przypadków PHN***	**Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)**	
ZOE-50**							
≥ 50	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6	**100** [77,1; 100]
50-59	3 491	0	0,0	3 523	8	0,6	**100** [40,8; 100]
≥ 60	3 849	0	0,0	3 890	10	0,7	**100** [55,2; 100]
60-69	2 140	0	0,0	2 166	2	0,2	**100[§]** [< 0; 100]
Dane zbiorcze ZOE-50 i ZOE-70***							
≥ 70	8 250	4	0,1	8 346	36	1,2	**88,8** [68,7; 97,1]
70-79	6 468	2	0,1	6 554	29	1,2	**93,0** [72,4; 99,2]
≥ 80	1 782	2	0,3	1 792	7	1,1	**71,2[§]** [< 0; 97,1]
Zoster-002** (pacjenci po aHSCT [#])							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	**89,3** [22,5; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	**100,0[§]** [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	**88,0** [10,4; 99,8]

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

CI Przedział ufności

** w średnim okresie obserwacji wynoszącym 4,1 lat

*** w średnim okresie obserwacji wynoszącym 4 lata
Dane od osób w wieku ≥ 70 lat pochodzą z zaplanowanych z góry zbiorczych analiz dla badań ZOE-50 i ZOE-70 (mTVC), gdyż te analizy dostarczają najbardziej miarodajnych szacunków dotyczących skuteczności szczepionki w tej grupie wiekowej.

**** W średnim okresie obserwacji wynoszącym 21 miesięcy

§ Statystycznie nieistotne.
# dopuszczalna była profilaktyka przeciwwirusowa zgodna z lokalnymi standardami opieki

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

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

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

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

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

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

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

Wpływ szczepionki Shingrix na ból związany z półpaścem

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

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

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

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

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

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

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

Długoterminowa skuteczność wobec półpaśca, PHN oraz innych niż PHN powikłań związanych z półpaścem

Przeprowadzono otwarte, długoterminowe badanie kontrolne fazy IIIb dotyczące szczepionki Shingrix (Zoster-049) z udziałem osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, które wcześniej uczestniczyły w badaniach ZOE-50 i ZOE-70. Uczestnicy zostali włączeni do badania po około 5 latach od otrzymania szczepionki Shingrix w ramach badań ZOE-50 i ZOE-70. Do badania nie włączono osób dorosłych, u których w wyniku choroby lub leczenia wykształciły się niedobór odporności lub immunosupresja.
TVC dla badania skuteczności stanowiło 7 408 uczestników badania (tj. 50,6% z 14 645 uczestników stanowiących TVC dla badania skuteczności w ramach ZOE-50 i ZOE-70).
Utrzymywanie się skuteczności w populacji osób z obniżoną odpornością/immunosupresją pozostaje nieznane.

Skuteczność szczepionki wobec półpaśca, PHN oraz powikłań półpaśca innych niż PHN obliczono opisowo dla zmodyfikowanej TVC (tj. z wyłączeniem osób, które w pierwotnych badaniach nie otrzymały 2. dawki szczepionki, lub u których wystąpił potwierdzony przypadek półpaśca w okresie do jednego miesiąca po otrzymaniu drugiej dawki). Ponieważ skuteczność szacowano w odniesieniu do wystąpienia pierwszego lub jedynego przypadku, osoby, u których półpasiec, PHN lub powikłanie półpaśca (inne niż PHN) wystąpiły w trakcie trwania badań ZOE-50 i ZOE-70 były wyłączone z odpowiednich analiz skuteczności w ramach badania Zoster-049. Szacunkowe wskaźniki zachorowalności w grupie kontrolnej wykorzystane dla oceny skuteczności szczepionki w badaniu Zoster-049 były historyczne i pochodziły z grup placebo uczestniczących w badaniach ZOE-50 i ZOE-70.
Dane dotyczące długoterminowej skuteczności szczepionki Shingrix wobec półpaśca, w okresie od około 5 lat do około 11 lat po szczepieniu, przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Długoterminowa skuteczność szczepionki Shingrix wobec półpaśca (mTVC) w okresie od około 5 do około 11 lat po szczepieniu.

Wiek w momencie szczepienia (lata)	Shingrix			Placebo / Kontrola historyczna*			Skuteczność szczepionki** (%) [95% CI]
	Liczba osób uwzględnionych w ocenie	Liczba przypadków półpaśca	Współczynnik zapadalności na 1 000 osobolat	Liczba osób uwzględnionych w ocenie	Liczba przypadków półpaśca	Współczynnik zapadalności na 1 000 osobolat	
W trakcie badania Zoster-049							
≥ 50	7 258	69	1,8	7 258	341	8,7	**79,8** [73,7; 84,6]
50-59	2 043	12	1,0	2 043	90	7,7	**86,7** [75,6; 93,4]
60-69	1 242	9	1,3	1 242	70	10,1	**87,1** [74,2; 94,4]
≥ 70	3 973	48	2,4	3 973	179	8,8	**73,2** [62,9; 80,9]

CI Przedział ufności

* Do analizy przeprowadzonej dla okresu od roku 1. do 4. oraz do określenia historycznych danych kontrolnych dla roku 6. i kolejnych wykorzystano dane z grupy placebo z badań ZOE-50 / ZOE-70

** Opisowa analiza skuteczności

Zmodyfikowana TVC dla badania Zoster-049, z początkową medianą okresu po szczepieniu w ramach badań ZOE-50 i ZOE-70 wynoszącą 5,6 lat i końcową medianą wynoszącą 11,4 lat po szczepieniu.

W jedenastym roku po szczepieniu, skuteczność wobec półpaśca wynosiła: 82,0% (95% CI: 63,0; 92,2) w grupie osób w wieku ≥ 50 lat (grupa otrzymująca Shingrix: N=5 849), 86,7% (95% CI: 42,7; 98,5) u osób w wieku 50-59 lat (grupa otrzymująca Shingrix: N=1 883), 100,0% (95% CI: 65,1; 100,0) u osób w wieku 60-69 lat (grupa otrzymująca Shingrix: N=1 075) i 72,0% (95% CI: 33,4; 89,8) u osób w wieku ≥ 70 lat (grupa otrzymująca Shingrix: N=2 891).

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności szczepionki Shingrix wobec PHN, w okresie od około 5 lat do około 11 lat po szczepieniu, przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Długoterminowa skuteczność szczepionki Shingrix wobec PHN (mTVC) w okresie od około 5 do około 11 lat po szczepieniu.

Wiek w momencie szczepienia (lata)	Shingrix			Placebo / Kontrola (historyczna)*			Skuteczność szczepionki** (%) [95% CI]
	Liczba osób uwzględnionych w ocenie	Liczba przypadków PHN**	Współczynnik zapadalności na 1 000 osobolat	Liczba osób uwzględnionych w ocenie	Liczba przypadków PHN**	Współczynnik zapadalności na 1 000 osobolat	
W trakcie badania Zoster-049							
≥ 50	7 271	4	0,1	7 271	32	0,8	**87,5** [64,8; 96,8]
50-59	2 046	0	0,0	2 046	7	0,6	**100** [46,6; 100]
60-69	1 243	1	0,1	1 243	2	0,3	**50,0** [< 0; 99,2]
≥ 70	3 982	3	0,1	3 982	23	1,1	**87,0** [56,8; 97,5]

CI Przedział ufności

* Do analizy przeprowadzonej dla okresu od roku 1. do 4. oraz do określenia historycznych danych kontrolnych dla roku 6. i kolejnych wykorzystano dane z grupy placebo z badań ZOE-50 / ZOE-70

** PHZ zdefiniowano jako ból związany z półpaścem oceniony jako ≥ 3 (w skali od 0 do 10), utrzymujący się lub pojawiający się przez więcej niż 90 dni po wystąpieniu wysypki półpaścowej, według kwestionariusza Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)

*** Opisowa analiza skuteczności

Zmodyfikowana TVC dla badania Zoster-049, z początkową medianą okresu po szczepieniu w ramach badań ZOE-50 i ZOE-70 wynoszącą 5,6 lat i końcową wynoszącą 11,4 lat po szczepieniu.

Skuteczność szczepionki Shingrix wobec innych niż PHN powikłań związanych z półpaścem w okresie objętym badaniem Zoster-049 wynosiła 91,7% (95% CI: 43,7; 99,8) i 88,9% (95% CI: 19,8; 99,8) odpowiednio, dla osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat (1 w porównaniu do 12 przypadków) i osób dorosłych w wieku ≥ 70 lat (1 w porównaniu do 9 przypadków).

Osoby z półpaścem przebytym przed szczepieniem

W randomizownym, kontrolowanym placebo, zaślepionym dla obserwatora, wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy (Zoster-062), uczestników badania stanowiących osoby w wieku ≥ 50 lat, które uprzednio przebyły półpasiec (choroba zakończona ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) przydzielono losowo do grupy mającej otrzymać 2 dawki szczepionki Shingrix lub placebo, podane w odstępie 2-6 miesięcy. W badaniu wzięło udział 1 426 osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N = 714) lub placebo (N = 712), a 1 286 osób ukończyło badanie z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 26 miesięcy.

Występowanie nawrotów półpaśca (Shingrix w porównaniu do placebo) oceniono dla zmodyfikowanego zestawu badanych (ang. modified Exposed Set, mES; N = 1 350), obejmującego osoby, które otrzymały dwie dawki szczepionki Shingrix (N = 668) lub placebo (N = 682) i u których nie stwierdzono potwierdzonego półpaśca w ciągu 30 dni po podaniu drugiej dawki. Dane z tego badania nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka nawrotu półpaśca po szczepieniu szczepionką Shingrix u osób z wcześniejszą historią choroby (0 przypadków półpaśca w grupie otrzymującej Shingrix w porównaniu do 8 przypadków półpaśca w grupie placebo; współczynnik częstości nawrotów półpaśca [Shingrix w porównaniu do placebo] wyniósł 0,00 [95% CI: 0,00; 0,46]).

Immunogenność szczepionki Shingrix

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

U osób w wieku ≥ 50 lat, odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Shingrix podaną w dwóch dawkach w odstępie 2 miesięcy, była oceniana w podgrupie osób uczestniczących w badaniach III fazy dotyczących skuteczności ZOE-50 [odporność humoralna i odporność komórkowa (ang. cell-mediated immunity, CMI)] i ZOE-70 (odporność humoralna). Dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej specyficznej dla gE (humoralnej i CMI) uzyskanej po podaniu szczepionki Shingrix, przedstawiono odpowiednio w Tabelach 6 i 7.

Tabela 6: Odpowiedź humoralna na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 50 lat (kohorta ATP dla immunogenności)

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

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)
^ Odpowiedź immunologiczna wobec gE = poziom przeciwciał anty-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anty-gE (gE ELISA)
* Miesiąc 3. = 1 miesiąc po podaniu 2. dawki
** Miesiąc 38. = 3 lata po podaniu 2. dawki
N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym (dla GMC)
CI Przedział ufności
GMC Średnia geometryczna stężenia
Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

Tabela 7: Odpowiedź komórkowa na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 50 lat (kohorta ATP dla immunogenności)

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

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)
^ odpowiedź w zakresie komórek T CD4[2+] swoistych dla gE = aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin (ang. intracellular cytokine staining (ICS) assay) (komórki T CD4[2+] = komórki T CD4+ zawierające/prezentujące co najmniej 2 z 4 wybranych markerów immunologicznych)
* Miesiąc 3 = 1 miesiąc po podaniu 2. dawki
** Miesiąc 38 = 3 lata po podaniu 2. dawki
N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym dla średniej częstotliwości
Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl
*** Dane dotyczące CD4[2+] swoistych dla gE w grupie wiekowej ≥70 lat zostały uzyskane tylko w badaniu ZOE-50, gdyż w badaniu ZOE-70 nie oceniano aktywności komórek T CD4+.

U pacjentów w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością, odpowiedź humoralną i CMI na szczepionkę Shingrix po podaniu dwóch dawek w odstępie 1-2 miesięcy, oceniano w:
- jednym badaniu I/II fazy: Zoster-015 (pacjenci zakażeni HIV, większość (76,42%) ustabilizowanych w ramach terapii przeciwretrowirusowej (przez co najmniej jeden rok) z liczbą limfocytów T CD4 ≥ 200 /mm^3);
- jednym badaniu II/III fazy: Zoster-028 (pacjenci z guzami litymi w trakcie chemioterapii);
- trzech badaniach III fazy: Zoster-002 (pacjenci po aHSCT poddani szczepieniu po przeszczepie), Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi zaszczepieni w trakcie trwania cyklu terapii przeciwnowotworowej lub po zakończeniu pełnego cyklu terapii przeciwnowotworowej) oraz Zoster-041 (pacjenci po przeszczepie nerki poddawani szczepieniu w trakcie długotrwałej terapii immunosupresyjnej).

Dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej specyficznej dla gE (humoralnej i CMI) uzyskanej po podaniu szczepionki Shingrix dla wszystkich populacji pacjentów z upośledzoną odpornością przedstawiono odpowiednio w Tabelach 8 i 9.

Tabela 8: Odpowiedź humoralna na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (kohorta ATP dla immunogenności)

Odpowiedź immunologiczna wobec gE ^					
	Miesiąc 3			**Miesiąc 13/18/25**	
N	**GMC (mIU/ml) (95% CI)**	**Mediana krotności wzrostu stężeń w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mIU/ml) (95% CI)**	**Mediana krotności wzrostu stężeń w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (Q1; Q3)**
Zoster-002 (pacjenci po aHSCT)					
82	12 753,2 (7 973,0; 20 399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Miesiąc 13: 3 183,8 (1 869,8; 5 421,2)	Miesiąc 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Miesiąc 25: 2 819,0 (1 387,1; 5 729,1)	Miesiąc 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (pacjenci z guzami litymi)					
87	18 291,7 (14 432,1; 23 183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Miesiąc 13: 4 477,3 (3 482,4; 5 756,3)	Miesiąc 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi)					
217	13 445,6 (10 158,9; 17 795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Miesiąc 13: 5 202,7 (4 074,8; 6 642,8)	Miesiąc 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (pacjenci po przeszczepie nerki)					
121	19 163,8 (15 041,5; 24 416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Miesiąc 13: 8 545,1 (6 753,7; 10 811,5)	Miesiąc 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (pacjenci zakażeni HIV)					
53	42 723,6 (31 233,0; 58 441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Miesiąc 18: 25 242,2 (19 618,9; 32 477,3)	Miesiąc 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)
^ Odpowiedź immunologiczna wobec gE = poziom przeciwciał anty-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anty-gE (gE ELISA)
N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym (dla GMC)
CI Przedział ufności
GMC Średnia geometryczna stężenia
Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

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

pełnego cyklu terapii przeciwnowotworowej oraz 5 777,4 (3 342,5; 9 985,9) w grupie, która otrzymała pierwszą dawkę szczepionki Shingrix w trakcie trwania cyklu terapii przeciwnowotworowej. Znaczenie kliniczne w kontekście wpływu na skuteczność szczepienia w krótkim i długim terminie jest nieznane.

Tabela 9: Odpowiedź komórkowa na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (kohorta ATP dla immunogenności)

Odpowiedź komórek T CD4[2+] swoista dla gE ^					
	Miesiąc 3			**Miesiąc 13/18/25**	
N	**Średnia częstotliwość (Q1; Q3)**	**Mediana krotności wzrostu częstości występowania w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (Q1; Q3)**	**N**	**Średnia częstotliwość (Q1; Q3)**	**Mediana krotności wzrostu częstości występowania w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (Q1; Q3)**
Zoster-002 (pacjenci po aHSCT)					
51	6 644,9 (1 438,3; 13 298,6)	109,0 (34,4; 2 716,4)	32	Miesiąc 13: 1 706,4 (591,4; 5 207,0)	Miesiąc 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Miesiąc 25: 2 294,4 (455,2; 3 633,2)	Miesiąc 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (pacjenci z guzami litymi)					
22	778.8, (393,1; 1 098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Miesiąc 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Miesiąc 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi)					
53	3 081,9 (1 766,2; 7 413,6)	45,9 (16,4; 2 221,9)	44	Miesiąc 13: 1 006,7 (416,0; 3 284,5)	Miesiąc 13: 21,4 (7.5; 351,4)
Zoster-041 (pacjenci po przeszczepie nerki)					
32	2 149,0 (569,4; 3 695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Miesiąc 13: 1 066,3 (424,8; 1 481,5)	Miesiąc 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (pacjenci zakażeni HIV)					
41	2 809,7 (1 554,5; 4 663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Miesiąc 18: 1533,0 (770,0; 2 643,1)	Miesiąc 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)
^ Odpowiedź w zakresie komórek T CD4[2+] swoistych dla gE = aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin (ang. intracellular cytokine staining (ICS) assay) (komórki T CD4[2+] = komórki T CD4+ zawierające/prezentujące co najmniej 2 z 4 wybranych markerów immunologicznych)
N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym dla średniej częstotliwości

Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

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

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

Skuteczność szczepionki nie była oceniana dla schematu szczepienia 0, 6 miesięcy.
W otwartym badaniu klinicznym III fazy (Zoster-026), w którym 238 osób w wieku ≥ 50 lat przydzielono w sposób zrandomizowany do dwóch równych grup, które otrzymały 2 dawki szczepionki Shingrix w odstępie 2 lub 6 miesięcy, odpowiedź humoralna po zastosowaniu schematu szczepienia 0, 6 miesięcy była porównywalna do odpowiedzi uzyskanej po szczepieniu według schematu 0, 2 miesiące.
Miesiąc po podaniu ostatniej dawki wskaźnik GMC anty-gE wynosił 38 153,7 mIU/ml (95% CI: 34 205,8; 42 557,3) i 44 376,3 mIU/ml (95% CI: 39 697,0; 49 607,2), odpowiednio dla schematu szczepienia 0, 6 miesięcy i 0, 2 miesiące.

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

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

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej oceniono w podgrupie uczestników otwartego, długoterminowego badania kontrolnego fazy IIIb (Zoster-049), z udziałem osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, które wcześniej brały udział w badaniach ZOE-50 i ZOE-70. W 12. roku po szczepieniu, stężenie przeciwciał anty-gE u 435 uczestników objętych oceną było 5,8-krotnie wyższe (95% CI: 5,2; 6,4) niż przed szczepieniem (średni wzrost geometryczny). Mediana częstości występowania komórek T CD4[2+] specyficznych dla gE w 12. roku po szczepieniu u 73 uczestników objętych oceną pozostawała wyższa niż przed szczepieniem.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej oceniono w otwartym badaniu klinicznym fazy IIIb (Zoster-073), z udziałem 68 osób w wieku ≥ 18 lat, będących po przeszczepie nerek i przyjmujących długoterminowe leczenie immunosupresyjne, które wcześniej brały udział w badaniu Zoster-041. Badanie Zoster-073 rozpoczęto 4-6 lat po zaszczepieniu w ramach badania Zoster-041. W 24. miesiącu (około 6-8 lat po podaniu 2. dawki), stężenie przeciwciał anty-gE u 49 uczestników objętych oceną było 2,4-krotnie wyższe (95% CI: 1,6; 3,7) niż przed szczepieniem (średni wzrost geometryczny). Mediana częstości występowania komórek T CD4[2+] specyficznych dla gE w 24. miesiącu u 19 uczestników objętych oceną w podgrupie CMI pozostawała wyższa niż przed szczepieniem.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Zawiesina (System adiuwantowy $AS01_B$)
Dioleoilofosfatydylocholina (E 322)
Cholesterol
Sodu chlorek
Disodu fosforan bezwodny (E 339)
Potasu diwodorofosforan (E 340)
Woda do wstrzykiwań

Informacje dotyczące adiuwantu, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

42 miesiące

Po rekonstytucji

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

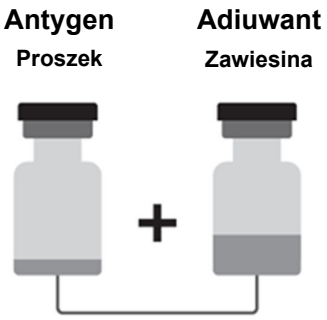
- Zawiesina do przygotowania 1 dawki w fiolce (szkoło typu I) z korkiem (guma butylowa).

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Szczepionka Shingrix jest dostępna w postaci fiolki z brązowym korkiem typu flip-off zawierającej proszek (antygen) i fiolki z niebiesko-zielonym korkiem typu flip-off zawierającej zawiesinę (adiuwant).
Przed podaniem proszek i zawiesina muszą zostać poddane rekonstytucji.



1 dawka (0,5 ml)

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

Jak przygotować szczepionkę Shingrix

Przed podaniem szczepionkę Shingrix należy poddać rekonstytucji.

1. Pobrać do strzykawki całą zawartość fiolki z zawiesiną, używając odpowiedniej igły (21G do 25G).

2. Dodać całą zawartość strzykawki do fiolki zawierającej proszek.

3. Delikatnie wstrząsać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

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

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

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

Przed podaniem

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

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21. marca 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5. grudnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Shingrix zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:
Glikoproteina E – antygen[2,3] wirusa *Varicella zoster*[1] 50 mikrogramów

[1] Wirus *Varicella zoster* = VZV
[2] związany z adiuwantem $AS01_B$ zawierającym:
ekstrakt roślinny *Quillaja saponaria* Molina, frakcja 21 (QS-21) 50 mikrogramów
3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) uzyskiwany z *Salmonella minnesota* 50 mikrogramów
[3] glikoproteina E (gE) wytwarzana w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 0,08 miligrama polisorbatu 80 (E 433) (patrz punkt 4.4).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Zawiesina jest opalizującym płynem, bezbarwnym do lekko brązowawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Shingrix jest wskazana do profilaktyki półpaśca (*herpes zoster,* HZ) oraz neuralgii półpaścowej (ang. post-herpetic neuralgia, PHN) u:
- osób w wieku 50 lat i starszych
- osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Szczepionkę Shingrix należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny.

Instrukcja dotycząca przygotowywania szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Przed podaniem szczepionki

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

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

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

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

Szczepionki Shingrix nie należy podawać donaczyniowo ani śródskórnie.

Podawanie podskórne nie jest zalecane.
Omyłkowe podanie drogą podskórną może prowadzić do nasilenia przejściowych, miejscowych reakcji.

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Polisorbat 80

Ta szczepionka zawiera 0,08 mg polisorbatu 80 na dawkę. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Sód

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

Potas

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionka Shingrix może być podawana równocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej (inaktywowaną, bez adiuwantu), 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom (PPV23), 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom (PCV13), szczepionką przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkową) o zmniejszonej zawartości antygenów (dTpa), szczepionką mRNA (informacyjne RNA, ang. messenger ribonucleic acid) przeciw chorobie wywoływanej przez koronawirusa (COVID-19) lub szczepionką przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (rekombinowaną, z adiuwantem). Szczepionki te należy podawać w różne miejsca wstrzyknięcia.

Działania niepożądane w postaci gorączki i dreszczy występowały częściej w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix ze szczepionką PPV23 (odpowiednio: 16% i 21%) w porównaniu do podania samej szczepionki Shingrix (7% dla obu działań niepożądanych).

U osób w wieku 50 lat i starszych, ogólnoustrojowe działania niepożądane, które po podaniu samej szczepionki Shingrix zgłaszano bardzo często (patrz Tabela 1; takie jak ból mięśni 32,9%, uczucie zmęczenia 32,2% i ból głowy 26,3%) oraz ból stawów zgłaszany niezbyt często, w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix ze szczepionką mRNA przeciw COVID-19 zgłaszano ze zwiększoną częstością (ból mięśni 64%, uczucie zmęczenia 51,7%, ból głowy 39%, ból stawów 30,3%).

Nie przeprowadzono badań dotyczących równoczesnego stosowania szczepionki Shingrix ze szczepionkami innymi niż te wymienione powyżej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu stosowania szczepionki Shingrix u matki na dziecko karmione przez nią piersią.
Nie jest wiadomo, czy szczepionka Shingrix przedostaje się do ludzkiego mleka.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczej analizie danych uzyskanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujących 5 887 osób dorosłych w wieku 50-69 lat oraz 8 758 dorosłych w wieku ≥ 70 lat. Spośród tych 14 645 osób dorosłych, 7 408 osób wzięło udział w długoterminowym uzupełniającym badaniu obserwacyjnym, z okresem obserwacji wynoszącym około 11 lat od szczepienia.

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

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

Zgłaszane działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującymi kategoriami częstości:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)

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

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów[1]	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy[2]
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
	Bardzo rzadko	Zespół Guillain-Barré[3]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśni
	Niezbyt często	ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka
	Często	świąd w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
	Niezbyt często	stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

[1] Zgodnie z terminologią MedDRA (ang. medical dictionary for regulatory activities)
[2] Działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń
[3] Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Badania obserwacyjne po wprowadzeniu do obrotu dotyczące ryzyka wystąpienia zespołu Guillain-Barré

W dwóch podobnych badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu do obrotu przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i dotyczących osób w wieku 65 lat i starszych zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowy wzrost o 3 do 7 przypadków na milion podanych dawek) w ciągu 42 dni po podaniu szczepionki Shingrix. W dalszych analizach zaobserwowano zwiększone ryzyko po podaniu pierwszej dawki szczepionki Shingrix (szacunkowy wzrost o 6 do 12 przypadków zespołu Guillain-Barré na milion podanych dawek), jednak nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka po podaniu drugiej dawki.

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciw *Varicella zoster*, kod ATC: J07BK03

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna szczepionki Shingrix

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

Dwa badania III fazy, kontrolowane placebo, zaślepione dla obserwatora, dotyczące skuteczności szczepionki Shingrix, przeprowadzone zostały z udziałem osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, którym podawano 2 dawki szczepionki w odstępie 2 miesięcy:
- ZOE-50 (Zoster-006): z całkowitą zaszczepioną kohortą (ang. Total Vaccinated Cohort, TVC) liczącą 15 405 osób w wieku ≥ 50 lat, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=7 695) albo placebo (N=7 710).
- ZOE-70 (Zoster-022): z TVC liczącą 13 900 osób w wieku ≥ 70 lat, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=6 950) albo placebo (N=6 950).

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

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

- Zoster-002: z TVC liczącą 1 846 pacjentów po przeszczepie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (aHSCT), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=922) albo placebo (N=924) w okresie 50-70 dni po przeszczepie; 21,3% (Shingrix) i 20,5% (placebo) pacjentów otrzymało co najmniej jedną terapię immunosupresyjną (IS) (trwającą co najmniej 1 dzień) w okresie od dnia przeszczepu do 30 dni po podaniu drugiej dawki (TVC). Odsetek pacjentów w podziale pod względem choroby podstawowej wynosił: 53,1% (Shingrix) i 53,4% (placebo) dla szpiczaka mnogiego (ang. multiple myeloma, MM) oraz 46,9% (Shingrix) i 46,6% (placebo) dla innej diagnozy.
- Zoster-039: z TVC liczącą 562 pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N=283) albo placebo (N=279) w trakcie trwania cyklu terapii przeciwnowotworowej (37%) lub po zakończeniu pełnego cyklu terapii przeciwnowotworowej (63%). Odsetek pacjentów w podziale pod względem choroby podstawowej wynosił: 70,7% (Shingrix) i 71,3% (placebo) dla szpiczaka mnogiego i innych chorób, 14,5% (Shingrix) i 14% (placebo) dla chłoniaka nieziarniczego z komórek B (ang. non-Hodgkin B-cell lymphoma, NHBCL) oraz 14,8% (Shingrix) i 14,7% (placebo) dla przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Badania te nie miały na celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania terapii IS na skuteczność szczepionki ani oceny wpływu określonych terapii IS na skuteczność szczepionki. Większość osób otrzymujących szczepionkę nie była w trakcie terapii immunosupresyjnej w czasie podawania szczepionki (patrz wyżej). Nie wszystkie rodzaje terapii IS były stosowane w badanych populacjach.

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

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

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

Dane dotyczące skuteczności szczepionki wobec półpaśca przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Skuteczność szczepionki Shingrix wobec półpaśca (mTVC).

Wiek (lata)	Shingrix			Placebo			Skuteczność szczepionki (%) [95% CI]
	Liczba osób spełniających kryteria oceny	Liczba przypadków HZ	Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)	Liczba osób spełniających kryteria oceny	Liczba przypadków HZ	Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)	
ZOE-50*							
≥ 50	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	**97,2** [93,7; 99,0]
50-59	3 492	3	0,3	3 525	87	7,8	**96,6** [89,6; 99,4]
≥ 60	3 852	3	0,2	3 890	123	10,2	**97,6** [92,7; 99,6]
60-69	2 141	2	0,3	2 166	75	10,8	**97,4** [90,1; 99,7]
Dane zbiorcze ZOE-50 i ZOE-70**							
≥ 70	8 250	25	0,8	8 346	284	9,3	**91,3** [86,8; 94,5]
70-79	6 468	19	0,8	6 554	216	8,9	**91,3** [86,0; 94,9]
≥ 80	1 782	6	1,0	1 792	68	11,1	**91,4** [80,2; 97,0]
Zoster-002* (pacjenci po aHSCT[#])**							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	**68,2** [55,5; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	**71,8** [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	**67,3** [52,6; 77,9]
Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi[#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	**87,2**** [44,2; 98,6]

CI Przedział ufności
* W średnim okresie obserwacji wynoszącym 3,1 lat
** W średnim okresie obserwacji wynoszącym 4 lata
Dane od osób w wieku ≥ 70 lat pochodzą z zaplanowanych z góry zbiorczych analiz badań klinicznych ZOE-50 i ZOE-70 (mTVC), gdyż te analizy dostarczają najbardziej miarodajnych szacunków dotyczących skuteczności szczepionki w tej grupie wiekowej.
*** W średnim okresie obserwacji wynoszącym 21 miesięcy
**** Określenie skuteczności szczepienia przeprowadzono *post hoc*; średni okres obserwacji wynosił 11,1 miesięcy
# dopuszczalna była profilaktyka przeciwwirusowa zgodna z lokalnymi standardami opieki

W badaniach klinicznych ZOE-50 i ZOE-70 wzięło udział około 13 000 osób z zaburzeniami zdrowotnymi, w tym ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko wystąpienia HZ. Analiza retrospektywna (*post hoc*) dotycząca skuteczności w zapobieganiu potwierdzonemu HZ u osób z typowymi schorzeniami (przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba

wieńcowa, depresja lub cukrzyca) wykazała, że skuteczność szczepionki w tej grupie jest zgodna z ogólną skutecznością w zapobieganiu HZ.

Szczepionka Shingrix znacząco zmniejsza zapadalność na PHN w porównaniu do placebo u:
- osób w wieku ≥ 50 lat (ZOE-50): 0 w porównaniu do 18 przypadków;
- osób w wieku ≥ 70 lat (analiza zbiorcza dla badań ZOE-50 i ZOE-70): 4 w porównaniu do 36 przypadków;
- osób w wieku ≥ 18 lat po aHSCT (Zoster-002): 1 w porównaniu do 9 przypadków.

Dane dotyczące skuteczności szczepionki wobec PHN przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Skuteczność szczepionki Shingrix wobec PHN (mTVC)

Wiek (lata)	**Shingrix**			**Placebo**			**Skuteczność szczepionki (%)** [95% CI]
	Liczba osób spełniających kryteria oceny	**Liczba przypadków PHN***	**Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)**	**Liczba osób spełniających kryteria oceny**	**Liczba przypadków PHN***	**Zapadalność (częstość na 1000 osób na rok)**	
ZOE-50**							
≥ 50	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6	**100** [77,1; 100]
50-59	3 491	0	0,0	3 523	8	0,6	**100** [40,8; 100]
≥ 60	3 849	0	0,0	3 890	10	0,7	**100** [55,2; 100]
60-69	2 140	0	0,0	2 166	2	0,2	**100[§]** [< 0; 100]
Dane zbiorcze ZOE-50 i ZOE-70***							
≥ 70	8 250	4	0,1	8 346	36	1,2	**88,8** [68,7; 97,1]
70-79	6 468	2	0,1	6 554	29	1,2	**93,0** [72,4; 99,2]
≥ 80	1 782	2	0,3	1 792	7	1,1	**71,2[§]** [< 0; 97,1]
Zoster-002** (pacjenci po aHSCT [#])							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	**89,3** [22,5; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	**100,0[§]** [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	**88,0** [10,4; 99,8]

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

CI Przedział ufności

** w średnim okresie obserwacji wynoszącym 4,1 lat

*** w średnim okresie obserwacji wynoszącym 4 lata
Dane od osób w wieku ≥ 70 lat pochodzą z zaplanowanych z góry zbiorczych analiz dla badań ZOE-50 i ZOE-70 (mTVC), gdyż te analizy dostarczają najbardziej miarodajnych szacunków dotyczących skuteczności szczepionki w tej grupie wiekowej.

**** W średnim okresie obserwacji wynoszącym 21 miesięcy

§ Statystycznie nieistotne.
# dopuszczalna była profilaktyka przeciwwirusowa zgodna z lokalnymi standardami opieki

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

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

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

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

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

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

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

Wpływ szczepionki Shingrix na ból związany z półpaścem

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

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

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

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

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

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

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

Długoterminowa skuteczność wobec półpaśca, PHN oraz innych niż PHN powikłań związanych z półpaścem

Przeprowadzono otwarte, długoterminowe badanie kontrolne fazy IIIb dotyczące szczepionki Shingrix (Zoster-049) z udziałem osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, które wcześniej uczestniczyły w badaniach ZOE-50 i ZOE-70. Uczestnicy zostali włączeni do badania po około 5 latach od otrzymania szczepionki Shingrix w ramach badań ZOE-50 i ZOE-70. Do badania nie włączono osób dorosłych, u których w wyniku choroby lub leczenia wykształciły się niedobór odporności lub immunosupresja.
TVC dla badania skuteczności stanowiło 7 408 uczestników badania (tj. 50,6% z 14 645 uczestników stanowiących TVC dla badania skuteczności w ramach ZOE-50 i ZOE-70).
Utrzymywanie się skuteczności w populacji osób z obniżoną odpornością/immunosupresją pozostaje nieznane.

Skuteczność szczepionki wobec półpaśca, PHN oraz powikłań półpaśca innych niż PHN obliczono opisowo dla zmodyfikowanej TVC (tj. z wyłączeniem osób, które w pierwotnych badaniach nie otrzymały 2. dawki szczepionki, lub u których wystąpił potwierdzony przypadek półpaśca w okresie do jednego miesiąca po otrzymaniu drugiej dawki). Ponieważ skuteczność szacowano w odniesieniu do wystąpienia pierwszego lub jedynego przypadku, osoby, u których półpasiec, PHN lub powikłanie półpaśca (inne niż PHN) wystąpiły w trakcie trwania badań ZOE-50 i ZOE-70 były wyłączone z odpowiednich analiz skuteczności w ramach badania Zoster-049. Szacunkowe wskaźniki zachorowalności w grupie kontrolnej wykorzystane dla oceny skuteczności szczepionki w badaniu Zoster-049 były historyczne i pochodziły z grup placebo uczestniczących w badaniach ZOE-50 i ZOE-70.
Dane dotyczące długoterminowej skuteczności szczepionki Shingrix wobec półpaśca, w okresie od około 5 lat do około 11 lat po szczepieniu, przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Długoterminowa skuteczność szczepionki Shingrix wobec półpaśca (mTVC) w okresie od około 5 do około 11 lat po szczepieniu.

Wiek w momencie szczepienia (lata)	Shingrix			Placebo / Kontrola historyczna*			Skuteczność szczepionki** (%) [95% CI]
	Liczba osób uwzględnionych w ocenie	Liczba przypadków półpaśca	Współczynnik zapadalności na 1 000 osobolat	Liczba osób uwzględnionych w ocenie	Liczba przypadków półpaśca	Współczynnik zapadalności na 1 000 osobolat	
W trakcie badania Zoster-049							
≥ 50	7 258	69	1,8	7 258	341	8,7	**79,8** [73,7; 84,6]
50-59	2 043	12	1,0	2 043	90	7,7	**86,7** [75,6; 93,4]
60-69	1 242	9	1,3	1 242	70	10,1	**87,1** [74,2; 94,4]
≥ 70	3 973	48	2,4	3 973	179	8,8	**73,2** [62,9; 80,9]

CI Przedział ufności

* Do analizy przeprowadzonej dla okresu od roku 1. do 4. oraz do określenia historycznych danych kontrolnych dla roku 6. i kolejnych wykorzystano dane z grupy placebo z badań ZOE-50 / ZOE-70

** Opisowa analiza skuteczności

Zmodyfikowana TVC dla badania Zoster-049, z początkową medianą okresu po szczepieniu w ramach badań ZOE-50 i ZOE-70 wynoszącą 5,6 lat i końcową medianą wynoszącą 11,4 lat po szczepieniu.

W jedenastym roku po szczepieniu, skuteczność wobec półpaśca wynosiła: 82,0% (95% CI: 63,0; 92,2) w grupie osób w wieku ≥ 50 lat (grupa otrzymująca Shingrix: N=5 849), 86,7% (95% CI: 42,7; 98,5) u osób w wieku 50-59 lat (grupa otrzymująca Shingrix: N=1 883), 100,0% (95% CI: 65,1; 100,0) u osób w wieku 60-69 lat (grupa otrzymująca Shingrix: N=1 075) i 72,0% (95% CI: 33,4; 89,8) u osób w wieku ≥ 70 lat (grupa otrzymująca Shingrix: N=2 891).

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności szczepionki Shingrix wobec PHN, w okresie od około 5 lat do około 11 lat po szczepieniu, przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Długoterminowa skuteczność szczepionki Shingrix wobec PHN (mTVC) w okresie od około 5 do około 11 lat po szczepieniu.

Wiek w momencie szczepienia (lata)	Shingrix			Placebo / Kontrola (historyczna)*			Skuteczność szczepionki** (%) [95% CI]
	Liczba osób uwzględnionych w ocenie	Liczba przypadków PHN**	Współczynnik zapadalności na 1 000 osobolat	Liczba osób uwzględnionych w ocenie	Liczba przypadków PHN**	Współczynnik zapadalności na 1 000 osobolat	
W trakcie badania Zoster-049							
≥ 50	7 271	4	0,1	7 271	32	0,8	**87,5** [64,8; 96,8]
50-59	2 046	0	0,0	2 046	7	0,6	**100** [46,6; 100]
60-69	1 243	1	0,1	1 243	2	0,3	**50,0** [< 0; 99,2]
≥ 70	3 982	3	0,1	3 982	23	1,1	**87,0** [56,8; 97,5]

CI Przedział ufności

* Do analizy przeprowadzonej dla okresu od roku 1. do 4. oraz do określenia historycznych danych kontrolnych dla roku 6. i kolejnych wykorzystano dane z grupy placebo z badań ZOE-50 / ZOE-70

** PHZ zdefiniowano jako ból związany z półpaścem oceniony jako ≥ 3 (w skali od 0 do 10), utrzymujący się lub pojawiający się przez więcej niż 90 dni po wystąpieniu wysypki półpaścowej, według kwestionariusza Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)

*** Opisowa analiza skuteczności

Zmodyfikowana TVC dla badania Zoster-049, z początkową medianą okresu po szczepieniu w ramach badań ZOE-50 i ZOE-70 wynoszącą 5,6 lat i końcową wynoszącą 11,4 lat po szczepieniu.

Skuteczność szczepionki Shingrix wobec innych niż PHN powikłań związanych z półpaścem w okresie objętym badaniem Zoster-049 wynosiła 91,7% (95% CI: 43,7; 99,8) i 88,9% (95% CI: 19,8; 99,8) odpowiednio, dla osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat (1 w porównaniu do 12 przypadków) i osób dorosłych w wieku ≥ 70 lat (1 w porównaniu do 9 przypadków).

Osoby z półpaścem przebytym przed szczepieniem

W randomizownym, kontrolowanym placebo, zaślepionym dla obserwatora, wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy (Zoster-062), uczestników badania stanowiących osoby w wieku ≥ 50 lat, które uprzednio przebyły półpasiec (choroba zakończona ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) przydzielono losowo do grupy mającej otrzymać 2 dawki szczepionki Shingrix lub placebo, podane w odstępie 2-6 miesięcy. W badaniu wzięło udział 1 426 osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix (N = 714) lub placebo (N = 712), a 1 286 osób ukończyło badanie z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 26 miesięcy.

Występowanie nawrotów półpaśca (Shingrix w porównaniu do placebo) oceniono dla zmodyfikowanego zestawu badanych (ang. modified Exposed Set, mES; N = 1 350), obejmującego osoby, które otrzymały dwie dawki szczepionki Shingrix (N = 668) lub placebo (N = 682) i u których nie stwierdzono potwierdzonego półpaśca w ciągu 30 dni po podaniu drugiej dawki. Dane z tego badania nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka nawrotu półpaśca po szczepieniu szczepionką Shingrix u osób z wcześniejszą historią choroby (0 przypadków półpaśca w grupie otrzymującej Shingrix w porównaniu do 8 przypadków półpaśca w grupie placebo; współczynnik częstości nawrotów półpaśca [Shingrix w porównaniu do placebo] wyniósł 0,00 [95% CI: 0,00; 0,46]).

Immunogenność szczepionki Shingrix

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

U osób w wieku ≥ 50 lat, odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Shingrix podaną w dwóch dawkach w odstępie 2 miesięcy, była oceniana w podgrupie osób uczestniczących w badaniach III fazy dotyczących skuteczności ZOE-50 [odporność humoralna i odporność komórkowa (ang. cell-mediated immunity, CMI)] i ZOE-70 (odporność humoralna). Dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej specyficznej dla gE (humoralnej i CMI) uzyskanej po podaniu szczepionki Shingrix, przedstawiono odpowiednio w Tabelach 6 i 7.

Tabela 6: Odpowiedź humoralna na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 50 lat (kohorta ATP dla immunogenności)

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

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)
^ Odpowiedź immunologiczna wobec gE = poziom przeciwciał anty-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anty-gE (gE ELISA)
* Miesiąc 3. = 1 miesiąc po podaniu 2. dawki
** Miesiąc 38. = 3 lata po podaniu 2. dawki
N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym (dla GMC)
CI Przedział ufności
GMC Średnia geometryczna stężenia
Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

Tabela 7: Odpowiedź komórkowa na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 50 lat (kohorta ATP dla immunogenności)

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

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)
^ odpowiedź w zakresie komórek T CD4[2+] swoistych dla gE = aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin (ang. intracellular cytokine staining (ICS) assay) (komórki T CD4[2+] = komórki T CD4+ zawierające/prezentujące co najmniej 2 z 4 wybranych markerów immunologicznych)
* Miesiąc 3 = 1 miesiąc po podaniu 2. dawki
** Miesiąc 38 = 3 lata po podaniu 2. dawki
N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym dla średniej częstotliwości
Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl
*** Dane dotyczące CD4[2+] swoistych dla gE w grupie wiekowej ≥70 lat zostały uzyskane tylko w badaniu ZOE-50, gdyż w badaniu ZOE-70 nie oceniano aktywności komórek T CD4+.

U pacjentów w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością, odpowiedź humoralną i CMI na szczepionkę Shingrix po podaniu dwóch dawek w odstępie 1-2 miesięcy, oceniano w:
- jednym badaniu I/II fazy: Zoster-015 (pacjenci zakażeni HIV, większość (76,42%) ustabilizowanych w ramach terapii przeciwretrowirusowej (przez co najmniej jeden rok) z liczbą limfocytów T CD4 ≥ 200 /mm^3);
- jednym badaniu II/III fazy: Zoster-028 (pacjenci z guzami litymi w trakcie chemioterapii);
- trzech badaniach III fazy: Zoster-002 (pacjenci po aHSCT poddani szczepieniu po przeszczepie), Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi zaszczepieni w trakcie trwania cyklu terapii przeciwnowotworowej lub po zakończeniu pełnego cyklu terapii przeciwnowotworowej) oraz Zoster-041 (pacjenci po przeszczepie nerki poddawani szczepieniu w trakcie długotrwałej terapii immunosupresyjnej).

Dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej specyficznej dla gE (humoralnej i CMI) uzyskanej po podaniu szczepionki Shingrix dla wszystkich populacji pacjentów z upośledzoną odpornością przedstawiono odpowiednio w Tabelach 8 i 9.

Tabela 8: Odpowiedź humoralna na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (kohorta ATP dla immunogenności)

Odpowiedź immunologiczna wobec gE ^					
	Miesiąc 3			**Miesiąc 13/18/25**	
N	**GMC (mIU/ml) (95% CI)**	**Mediana krotności wzrostu stężeń w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mIU/ml) (95% CI)**	**Mediana krotności wzrostu stężeń w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (Q1; Q3)**
Zoster-002 (pacjenci po aHSCT)					
82	12 753,2 (7 973,0; 20 399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Miesiąc 13: 3 183,8 (1 869,8; 5 421,2)	Miesiąc 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Miesiąc 25: 2 819,0 (1 387,1; 5 729,1)	Miesiąc 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (pacjenci z guzami litymi)					
87	18 291,7 (14 432,1; 23 183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Miesiąc 13: 4 477,3 (3 482,4; 5 756,3)	Miesiąc 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi)					
217	13 445,6 (10 158,9; 17 795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Miesiąc 13: 5 202,7 (4 074,8; 6 642,8)	Miesiąc 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (pacjenci po przeszczepie nerki)					
121	19 163,8 (15 041,5; 24 416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Miesiąc 13: 8 545,1 (6 753,7; 10 811,5)	Miesiąc 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (pacjenci zakażeni HIV)					
53	42 723,6 (31 233,0; 58 441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Miesiąc 18: 25 242,2 (19 618,9; 32 477,3)	Miesiąc 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)
^ Odpowiedź immunologiczna wobec gE = poziom przeciwciał anty-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anty-gE (gE ELISA)
N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym (dla GMC)
CI Przedział ufności
GMC Średnia geometryczna stężenia
Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

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

pełnego cyklu terapii przeciwnowotworowej oraz 5 777,4 (3 342,5; 9 985,9) w grupie, która otrzymała pierwszą dawkę szczepionki Shingrix w trakcie trwania cyklu terapii przeciwnowotworowej. Znaczenie kliniczne w kontekście wpływu na skuteczność szczepienia w krótkim i długim terminie jest nieznane.

Tabela 9: Odpowiedź komórkowa na szczepionkę Shingrix u osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (kohorta ATP dla immunogenności)

Odpowiedź komórek T CD4[2+] swoista dla gE ^					
	Miesiąc 3			**Miesiąc 13/18/25**	
N	**Średnia częstotliwość (Q1; Q3)**	**Mediana krotności wzrostu częstości występowania w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (Q1; Q3)**	**N**	**Średnia częstotliwość (Q1; Q3)**	**Mediana krotności wzrostu częstości występowania w porównaniu do stanu sprzed szczepienia (Q1; Q3)**
Zoster-002 (pacjenci po aHSCT)					
51	6 644,9 (1 438,3; 13 298,6)	109,0 (34,4; 2 716,4)	32	Miesiąc 13: 1 706,4 (591,4; 5 207,0)	Miesiąc 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Miesiąc 25: 2 294,4 (455,2; 3 633,2)	Miesiąc 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (pacjenci z guzami litymi)					
22	778.8, (393,1; 1 098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Miesiąc 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Miesiąc 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi)					
53	3 081,9 (1 766,2; 7 413,6)	45,9 (16,4; 2 221,9)	44	Miesiąc 13: 1 006,7 (416,0; 3 284,5)	Miesiąc 13: 21,4 (7.5; 351,4)
Zoster-041 (pacjenci po przeszczepie nerki)					
32	2 149,0 (569,4; 3 695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Miesiąc 13: 1 066,3 (424,8; 1 481,5)	Miesiąc 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (pacjenci zakażeni HIV)					
41	2 809,7 (1 554,5; 4 663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Miesiąc 18: 1533,0 (770,0; 2 643,1)	Miesiąc 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP Zgodnie z protokołem (ang. According-To-Protocol)
^ Odpowiedź w zakresie komórek T CD4[2+] swoistych dla gE = aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin (ang. intracellular cytokine staining (ICS) assay) (komórki T CD4[2+] = komórki T CD4+ zawierające/prezentujące co najmniej 2 z 4 wybranych markerów immunologicznych)
N Liczba osób kwalifikujących się do oceny w określonym punkcie czasowym dla średniej częstotliwości

Q1; Q3 Pierwszy i trzeci kwartyl

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

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

Skuteczność szczepionki nie była oceniana dla schematu szczepienia 0, 6 miesięcy.
W otwartym badaniu klinicznym III fazy (Zoster-026), w którym 238 osób w wieku ≥ 50 lat przydzielono w sposób zrandomizowany do dwóch równych grup, które otrzymały 2 dawki szczepionki Shingrix w odstępie 2 lub 6 miesięcy, odpowiedź humoralna po zastosowaniu schematu szczepienia 0, 6 miesięcy była porównywalna do odpowiedzi uzyskanej po szczepieniu według schematu 0, 2 miesiące.
Miesiąc po podaniu ostatniej dawki wskaźnik GMC anty-gE wynosił 38 153,7 mIU/ml (95% CI: 34 205,8; 42 557,3) i 44 376,3 mIU/ml (95% CI: 39 697,0; 49 607,2), odpowiednio dla schematu szczepienia 0, 6 miesięcy i 0, 2 miesiące.

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

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

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej oceniono w podgrupie uczestników otwartego, długoterminowego badania kontrolnego fazy IIIb (Zoster-049), z udziałem osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, które wcześniej brały udział w badaniach ZOE-50 i ZOE-70. W 12. roku po szczepieniu, stężenie przeciwciał anty-gE u 435 uczestników objętych oceną było 5,8-krotnie wyższe (95% CI: 5,2; 6,4) niż przed szczepieniem (średni wzrost geometryczny). Mediana częstości występowania komórek T CD4[2+] specyficznych dla gE w 12. roku po szczepieniu u 73 uczestników objętych oceną pozostawała wyższa niż przed szczepieniem.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej oceniono w otwartym badaniu klinicznym fazy IIIb (Zoster-073), z udziałem 68 osób w wieku ≥ 18 lat, będących po przeszczepie nerek i przyjmujących długoterminowe leczenie immunosupresyjne, które wcześniej brały udział w badaniu Zoster-041. Badanie Zoster-073 rozpoczęto 4-6 lat po zaszczepieniu w ramach badania Zoster-041. W 24. miesiącu (około 6-8 lat po podaniu 2. dawki), stężenie przeciwciał anty-gE u 49 uczestników objętych oceną było 2,4-krotnie wyższe (95% CI: 1,6; 3,7) niż przed szczepieniem (średni wzrost geometryczny). Mediana częstości występowania komórek T CD4[2+] specyficznych dla gE w 24. miesiącu u 19 uczestników objętych oceną w podgrupie CMI pozostawała wyższa niż przed szczepieniem.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Polisorbat 80 (E 433)
Sodu diwodorofosforan dwuwodny (E 339)
Dipotasu fosforan (E 340)
Dioleoilofosfatydylocholina (E 322)
Cholesterol
Sodu chlorek
Disodu fosforan bezwodny (E 339)
Potasu diwodorofosforan (E 340)
Woda do wstrzykiwań

Informacje dotyczące adiuwantu, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Szczepionkę Shingrix należy podać możliwie jak najszybciej po wyjęciu z lodówki. Jednakże, dane dotyczące stabilności wskazują, że szczepionka Shingrix zachowuje stabilność przez 72 godziny w temperaturach od 8°C do 37°C. Na koniec tego okresu szczepionkę Shingrix należy natychmiast zużyć lub zutylizować. Informacje te mają na celu pomóc fachowemu personelowi medycznemu wyłącznie w przypadku tymczasowych wachań temperatury.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z zatyczką tłoka (z gumy butylowej) oraz z gumową nasadką na końcówkę.

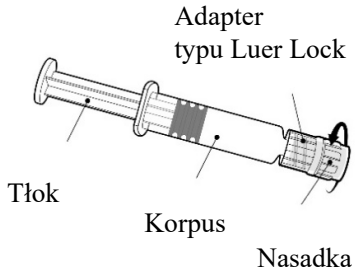
Szczepionka Shingrix jest dostępna w opakowaniach po 1 i 10 ampułko-strzykawek bez igieł.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

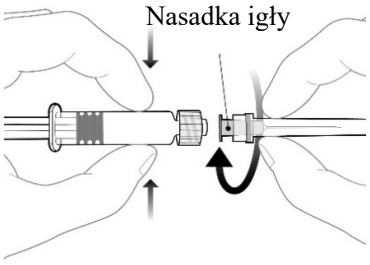
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem szczepionki należy ją obejrzeć pod kątem występowania jakichkolwiek obcych cząstek i(lub) zmiany wyglądu. W przypadku zaobserwowania jakiejkolwiek z tych zmian, nie należy podawać szczepionki.

Instrukcje dotyczące ampułko-strzykawki



Należy trzymać ampułko-strzykawkę za korpus, a nie za tłok.
Należy odkręcić nasadkę ampułko-strzykawki poprzez przekręcenie jej w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



W celu przymocowania igły do ampułko-strzykawki należy przyłączyć nasadkę igły do adaptera Luer Lock (ang. Luer Lock Adaptor, LLA) i obrócić ją o ćwierć obrotu w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do chwili aż poczuje się zablokowanie igły.
Nie wolno wyciągać tłoka z korpusu ampułko-strzykawki. Jeśli tak się stanie, nie należy podawać szczepionki.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21. marca 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5. grudnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznych substancji czynnych

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

GSK Vaccines GmbH
Emil-von-Behring-Str. 200
35041 Marburg
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

1 FIOLKA I 1 FIOLKA
10 FIOLEK I 10 FIOLEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza
polisorbat 80
sodu diwodorofosforan dwuwodny
dipotasu fosforan
dioleoilofosfatydylocholina
cholesterol
sodu chlorek
disodu fosforan bezwodny
potasu diwodorofosforan
woda do wstrzykiwań
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
1 fiolka: proszek (antygen)
1 fiolka: zawiesina (adiuwant)

10 fiolek: proszek (antygen)
10 fiolek: zawiesina (adiuwant)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

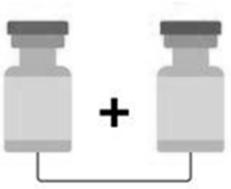
6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed podaniem proszek i zawiesinę należy poddać rekonstytucji.

Antygen Adiuwant



1 dawka (0,5 ml)

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1272/001 – 1 fiolka i 1 fiolka
EU/1/18/1272/002 – 10 fiolek i 10 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA - FIOLKA Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Antygen dla Shingrix
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wymieszać z adiuwantem

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

1 dawka

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA - FIOLKA Z ZAWIESINĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Adiuwant dla Shingrix

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wymieszać z antygenem

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

1 AMPUŁKO-STRZYKAWKA
10 AMPUŁKO-STRZYKAWEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Shingrix zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza
polisorbat 80
sodu diwodorofosforan dwuwodny
dipotasu fosforan
dioleoilofosfatydylocholina
cholesterol
sodu chlorek
disodu fosforan bezwodny
potasu diwodorofosforan
woda do wstrzykiwań
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
1 dawka (0,5 ml)

10 ampułko-strzykawek
10 x 1 dawka (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1272/003 – opakowanie po 1, bez igieł
EU/1/18/1272/004 – opakowanie po 10, bez igieł

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA – AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Shingrix płyn do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw półpaścowi
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

1 dawka
(0,5 ml)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Shingrix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Shingrix
3. Jak stosować szczepionkę Shingrix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Shingrix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Shingrix i w jakim celu się ją stosuje

W jakim celu stosuje się szczepionkę Shingrix
Shingrix jest szczepionką, która pomaga chronić osoby dorosłe przed półpaścem oraz neuralgią półpaścową (ang. post-herpetic neuralgia, PHN), długotrwałym bólem nerwowym występującym po przebytym półpaścu.

Szczepionka Shingrix jest stosowana u:
- osób w wieku 50 lat i starszych;
- osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Szczepionka Shingrix nie może być stosowana w zapobieganiu ospie wietrznej.

Czym jest półpasiec
- Półpasiec to choroba objawiająca się wysypką z pęcherzykami, która często jest bolesna. Zwykle występuje w jednej części ciała i może trwać kilka tygodni.
- Półpasiec jest wywoływany przez ten sam wirus, co ospa wietrzna.
- Po przebyciu ospy wietrznej, wirus który ją wywołał pozostaje w komórkach nerwowych.
- Czasem, po wielu latach, gdy układ odpornościowy (naturalna obrona organizmu) ulega osłabieniu (z powodu wieku, choroby lub przyjmowanych leków), wirus ten może spowodować wystąpienie półpaśca.

Powikłania związane z półpaścem
Półpasiec może prowadzić do powikłań.
Najczęstszymi powikłaniami półpaśca są:
- długo utrzymujący się ból nerwowy – nazywany neuralgią półpaścową lub PHN (skrót od angielskiej nazwy neuralgii półpaścowej). Po zagojeniu się pęcherzyków półpaścowych, u pacjenta może wystąpić ból – niekiedy o dużym nasileniu, który może się utrzymywać miesiące lub lata.

Inne powikłania półpaśca to:
- blizny w miejscach, w których występowała wysypka pęcherzykowa
- zakażenia skóry, osłabienie, porażenia mięśni i utrata słuchu lub wzroku – te powikłania występują rzadziej.

Jak działa szczepionka Shingrix
Szczepionka Shingrix przypomina organizmowi o wirusie, który wywołuje półpasiec. Pomaga to układowi odpornościowemu (naturalnej obronie organizmu) zachować gotowość do walki z wirusem i chronić przed półpaścem i jego powikłaniami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Shingrix

Kiedy nie stosować szczepionki Shingrix
- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tej szczepionki (wymienionych w punkcie 6.). Objawy uczulenia mogą obejmować swędzącą wysypkę skórną, duszność i obrzęk twarzy lub języka.

Jeśli powyższe dotyczy pacjenta, nie należy stosować szczepionki Shingrix. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed zastosowaniem szczepionki Shingrix należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą jeśli:
- u pacjenta występuje poważna infekcja z wysoką temperaturą (gorączką). W takich przypadkach może istnieć konieczność odroczenia szczepienia do czasu wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, ale najpierw należy skonsultować się z lekarzem;
- jeśli pacjent ma problem z krwawieniem lub skłonność do powstawania siniaków.

Jeśli powyższe dotyczy pacjenta (lub nie ma pewności czy dotyczy), przed zastosowaniem szczepionki Shingrix należy się skonsultować z lekarzem lub farmaceutą.

Przed lub po jakimkolwiek wkłuciu igły może dojść do omdlenia. Jeśli u pacjenta doszło w przeszłości do omdlenia podczas iniekcji, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Szczepionka Shingrix nie może być stosowana w leczeniu pacjenta, u którego występują już objawy półpaśca lub powikłania związane z półpaścem.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, szczepionka Shingrix może nie chronić w pełni wszystkich osób poddanych szczepieniu.

Szczepionka Shingrix a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, a także o ostatnio otrzymanych szczepionkach.

Szczepionka Shingrix może być podawana w tym samym czasie co inne szczepionki, takie jak: szczepionka przeciw grypie sezonowej (inaktywowana, bez adiuwantu), 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom, 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom, szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa) o zmniejszonej zawartości antygenów, szczepionka mRNA przeciw COVID-19 lub szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (rekombinowana, z adiuwantem). Każdą ze szczepionek należy wstrzyknąć w inne miejsce.

Prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki i/lub dreszczy może być większe, gdy w tym samym czasie co szczepionka Shingrix podawana jest 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom.

Prawdopodobieństwo wystąpienia dreszczy, uczucia zmęczenia, gorączki, dolegliwości żołądkowych i trawiennych (w tym nudności, wymiotów, biegunki i/lub bólu brzucha), bólu głowy, bólu mięśni lub bólu stawów może być większe, gdy w tym samym czasie co szczepionka Shingrix podawana jest szczepionka mRNA przeciw COVID-19.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tej szczepionki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Niektóre z działań wskazanych poniżej w punkcie 4. „Możliwe działania niepożądane" mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów albo obsługiwania maszyn. W przypadku złego samopoczucia, pacjent nie powinien prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn.

Szczepionka Shingrix zawiera polisorbat 80, sód i potas
Ten lek zawiera 0,08 mg polisorbatu 80 w każdej dawce. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.
Ten lek zawiera poniżej 1 milimola sodu (23 mg) na dawkę, tzn. jest zasadniczo produktem „niezawierającym sodu".
Ten lek zawiera potas w ilości poniżej 1 milimola (39 mg) na dawkę, tzn. jest zasadniczo produktem „niezawierającym potasu".

3. Jak stosować szczepionkę Shingrix

- Szczepionka Shingrix jest podawana we wstrzyknięciu domięśniowym (zwykle w górną część ramienia).
- Pacjent otrzyma dwa wstrzyknięcia w odstępie 2 miesięcy. Jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia, druga dawka może być podana w okresie 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.
  W zależności od stanu zdrowia pacjenta, lekarz może też zalecić podanie drugiej dawki szczepionki 1 miesiąc po podaniu pierwszej dawki.
- Pacjent zostanie poinformowany o tym, kiedy powinien się stawić w celu otrzymania drugiej dawki.

Należy się upewnić, że pacjent ukończył pełen cykl szczepienia. Pozwoli to oczekiwać maksymalnego możliwego poziomu ochrony oferowanego przez szczepionkę Shingrix.

Szczepionka Shingrix może być podana pacjentowi, który był wcześniej zaszczepiony żywą atenuowaną szczepionką przeciwko półpaścowi. Aby uzyskać więcej informacji, należy skontaktować się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak wszystkie leki, szczepionka ta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Shingrix:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki):
- ból głowy
- dolegliwości żołądkowe i trawienne (w tym nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha)
- ból mięśni (bóle mięśniowe)
- ból, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- uczucie zmęczenia
- dreszcze
- gorączka

Często (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki):
- swędzenie w miejscu wstrzyknięcia (świąd)
- ogólnie złe samopoczucie

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 100 dawek szczepionki):
- obrzęk węzłów chłonnych szyi, pach lub pachwiny
- ból stawów
- stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 1 000 dawek szczepionki)
- reakcje alergiczne, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy, języka lub gardła, które mogą powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)

Bardzo rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 10 000 dawek szczepionki)
- zaburzenie neurologiczne, które zwykle zaczyna się od uczucia mrowienia i osłabienia kończyn i może się nasilić do paraliżu części lub całego ciała (zespół Guillain-Barré)

Większość z tych działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie jest długotrwała.

U osób z osłabioną odpornością w wieku 18-49 lat może wystąpić więcej działań niepożądanych niż u osób z osłabioną odpornością w wieku ≥ 50 lat.

Osoby w wieku 50-69 lat mogą doświadczyć więcej działań niepożądanych niż osoby w wieku ≥ 70 lat.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Shingrix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Shingrix
- Substancjami czynnymi są:

  Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera:
  Glikoproteina E – antygen[2] wirusa *Varicella zoster*[1] 50 mikrogramów

[1] Wirus *Varicella zoster* = VZV
[2] związany z adiuwantem $AS01_B$ zawierającym:
ekstrakt roślinny *Quillaja saponaria* Molina, frakcja 21 (QS-21) 50 mikrogramów
3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) uzyskiwany z *Salmonella minnesota* 50 mikrogramów

Glikoproteina E jest białkiem obecnym w wirusie *Varicella Zoster*. Białko to nie jest zakaźne.

Adiuwant ($AS01_B$) jest stosowany w celu wzmocnienia reakcji organizmu na szczepionkę.

- Pozostałe składniki to:

- **Proszek:** sacharoza, polisorbat 80 (E 433), sodu diwodorofosforan dwuwodny (E 339), dipotasu fosforan (E 340).
- **Zawiesina:** dioleoilofosfatydylocholina (E 322), cholesterol, sodu chlorek, disodu fosforan bezwodny (E 339), potasu diwodorofosforan (E 340), woda do wstrzykiwań.

Patrz punkt 2. „Szczepionka Shingrix zawiera polisorbat 80, sód i potas".

Jak wygląda szczepionka Shingrix i co zawiera opakowanie

Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Proszek ma biały kolor.
Zawiesina jest opalizującym płynem, bezbarwnym do lekko brązowawego.

W skład jednego opakowania szczepionki Shingrix wchodzą:
- Proszek (antygen) do sporządzenia 1 dawki w fiolce
- Zawiesina (adiuwant) do sporządzenia 1 dawki w fiolce

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tej szczepionki należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
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

Malta
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

Portugal
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

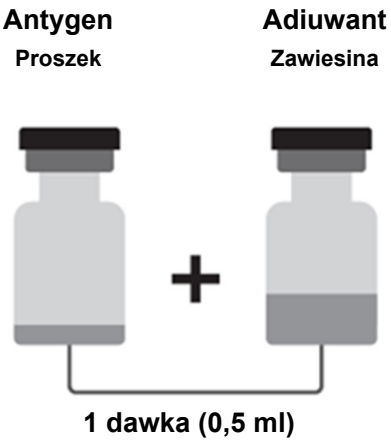
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Szczepionka Shingrix jest dostępna w postaci fiolki z brązowym korkiem typu flip-off zawierającej proszek (antygen) i fiolki z niebiesko-zielonym korkiem typu flip-off zawierającej zawiesinę (adiuwant).
Przed podaniem proszek i zawiesina muszą zostać poddane rekonstytucji.



Proszek i zawiesinę należy obejrzeć pod kątem występowania jakichkolwiek obcych cząstek i (lub) zmiany wyglądu. W przypadku zaobserwowania jakiejkolwiek z tych zmian, szczepionki nie należy poddawać rekonstytucji.

Jak przygotować szczepionkę Shingrix

Przed podaniem szczepionkę Shingrix należy poddać rekonstytucji.

1. Pobrać do strzykawki całą zawartość fiolki z zawiesiną, używając odpowiedniej igły (21G do 25G).
2. Dodać całą zawartość strzykawki do fiolki zawierającej proszek.
3. Delikatnie wstrząsać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

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

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

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

Przed podaniem

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

Usuwanie

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Shingrix zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Shingrix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Shingrix
3. Jak stosować szczepionkę Shingrix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Shingrix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Shingrix i w jakim celu się ją stosuje

W jakim celu stosuje się szczepionkę Shingrix
Shingrix jest szczepionką, która pomaga chronić osoby dorosłe przed półpaścem oraz neuralgią półpaścową (ang. post-herpetic neuralgia, PHN), długotrwałym bólem nerwowym występującym po przebytym półpaścu.

Szczepionka Shingrix jest stosowana u:
- osób w wieku 50 lat i starszych;
- osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Szczepionka Shingrix nie może być stosowana w zapobieganiu ospie wietrznej.

Czym jest półpasiec
- Półpasiec to choroba objawiająca się wysypką z pęcherzykami, która często jest bolesna. Zwykle występuje w jednej części ciała i może trwać kilka tygodni.
- Półpasiec jest wywoływany przez ten sam wirus, co ospa wietrzna.
- Po przebyciu ospy wietrznej, wirus który ją wywołał pozostaje w komórkach nerwowych.
- Czasem, po wielu latach, gdy układ odpornościowy (naturalna obrona organizmu) ulega osłabieniu (z powodu wieku, choroby lub przyjmowanych leków), wirus ten może spowodować wystąpienie półpaśca.

Powikłania związane z półpaścem
Półpasiec może prowadzić do powikłań.
Najczęstszymi powikłaniami półpaśca są:
- długo utrzymujący się ból nerwowy – nazywany neuralgią półpaścową lub PHN (skrót od angielskiej nazwy neuralgii półpaścowej). Po zagojeniu się pęcherzyków półpaścowych, u pacjenta może wystąpić ból – niekiedy o dużym nasileniu, który może się utrzymywać miesiące lub lata.

Inne powikłania półpaśca to:
- blizny w miejscach, w których występowała wysypka pęcherzykowa
- zakażenia skóry, osłabienie, porażenia mięśni i utrata słuchu lub wzroku – te powikłania występują rzadziej.

Jak działa szczepionka Shingrix
Szczepionka Shingrix przypomina organizmowi o wirusie, który wywołuje półpasiec. Pomaga to układowi odpornościowemu (naturalnej obronie organizmu) zachować gotowość do walki z wirusem i chronić przed półpaścem i jego powikłaniami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Shingrix

Kiedy nie stosować szczepionki Shingrix
- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tej szczepionki (wymienionych w punkcie 6.). Objawy uczulenia mogą obejmować swędzącą wysypkę skórną, duszność i obrzęk twarzy lub języka.

Jeśli powyższe dotyczy pacjenta, nie należy stosować szczepionki Shingrix. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed zastosowaniem szczepionki Shingrix należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą jeśli:
- u pacjenta występuje poważna infekcja z wysoką temperaturą (gorączką). W takich przypadkach może istnieć konieczność odroczenia szczepienia do czasu wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, ale najpierw należy skonsultować się z lekarzem;
- jeśli pacjent ma problem z krwawieniem lub skłonność do powstawania siniaków.

Jeśli powyższe dotyczy pacjenta (lub nie ma pewności czy dotyczy), przed zastosowaniem szczepionki Shingrix należy się skonsultować z lekarzem lub farmaceutą.

Przed lub po jakimkolwiek wkłuciu igły może dojść do omdlenia. Jeśli u pacjenta doszło w przeszłości do omdlenia podczas iniekcji, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Szczepionka Shingrix nie może być stosowana w leczeniu pacjenta, u którego występują już objawy półpaśca lub powikłania związane z półpaścem.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, szczepionka Shingrix może nie chronić w pełni wszystkich osób poddanych szczepieniu.

Szczepionka Shingrix a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, a także o ostatnio otrzymanych szczepionkach.

Szczepionka Shingrix może być podawana w tym samym czasie co inne szczepionki, takie jak: szczepionka przeciw grypie sezonowej (inaktywowana, bez adiuwantu), 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom, 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom, szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa) o zmniejszonej zawartości antygenów, szczepionka mRNA przeciw COVID-19 lub szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (rekombinowana, z adiuwantem). Każdą ze szczepionek należy wstrzyknąć w inne miejsce.

Prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki i/lub dreszczy może być większe, gdy w tym samym czasie co szczepionka Shingrix podawana jest 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom.

Prawdopodobieństwo wystąpienia dreszczy, uczucia zmęczenia, gorączki, dolegliwości żołądkowych i trawiennych (w tym nudności, wymiotów, biegunki i/lub bólu brzucha), bólu głowy, bólu mięśni lub bólu stawów może być większe, gdy w tym samym czasie co szczepionka Shingrix podawana jest szczepionka mRNA przeciw COVID-19.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tej szczepionki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Niektóre z działań wskazanych poniżej w punkcie 4. „Możliwe działania niepożądane" mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów albo obsługiwania maszyn. W przypadku złego samopoczucia, pacjent nie powinien prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn.

Szczepionka Shingrix zawiera polisorbat 80, sód i potas
Ten lek zawiera 0,08 mg polisorbatu 80 w każdej dawce. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.
Ten lek zawiera poniżej 1 milimola sodu (23 mg) na dawkę, tzn. jest zasadniczo produktem „niezawierającym sodu".
Ten lek zawiera potas w ilości poniżej 1 milimola (39 mg) na dawkę, tzn. jest zasadniczo produktem „niezawierającym potasu".

3. Jak stosować szczepionkę Shingrix

- Szczepionka Shingrix jest podawana we wstrzyknięciu domięśniowym (zwykle w górną część ramienia).
- Pacjent otrzyma dwa wstrzyknięcia w odstępie 2 miesięcy. Jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia, druga dawka może być podana w okresie 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.
  W zależności od stanu zdrowia pacjenta, lekarz może też zalecić podanie drugiej dawki szczepionki 1 miesiąc po podaniu pierwszej dawki.
- Pacjent zostanie poinformowany o tym, kiedy powinien się stawić w celu otrzymania drugiej dawki.

Należy się upewnić, że pacjent ukończył pełen cykl szczepienia. Pozwoli to oczekiwać maksymalnego możliwego poziomu ochrony oferowanego przez szczepionkę Shingrix.

Szczepionka Shingrix może być podana pacjentowi, który był wcześniej zaszczepiony żywą atenuowaną szczepionką przeciwko półpaścowi. Aby uzyskać więcej informacji, należy skontaktować się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak wszystkie leki, szczepionka ta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Shingrix:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki):
- ból głowy
- dolegliwości żołądkowe i trawienne (w tym nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha)
- ból mięśni (bóle mięśniowe)
- ból, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- uczucie zmęczenia
- dreszcze
- gorączka

Często (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki):
- swędzenie w miejscu wstrzyknięcia (świąd)
- ogólnie złe samopoczucie

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 100 dawek szczepionki):
- obrzęk węzłów chłonnych szyi, pach lub pachwiny
- ból stawów
- stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 1 000 dawek szczepionki)
- reakcje alergiczne, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy, języka lub gardła, które mogą powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)

Bardzo rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 10 000 dawek szczepionki)
- zaburzenie neurologiczne, które zwykle zaczyna się od uczucia mrowienia i osłabienia kończyn i może się nasilić do paraliżu części lub całego ciała (zespół Guillain-Barré)

Większość z tych działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie jest długotrwała.

U osób z osłabioną odpornością w wieku 18-49 lat może wystąpić więcej działań niepożądanych niż u osób z osłabioną odpornością w wieku ≥ 50 lat.

Osoby w wieku 50-69 lat mogą doświadczyć więcej działań niepożądanych niż osoby w wieku ≥ 70 lat.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Shingrix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Shingrix
- Substancjami czynnymi są:

  Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:
  Glikoproteina E – antygen[2] wirusa *Varicella zoster*[1] 50 mikrogramów

[1] Wirus *Varicella zoster* = VZV
[2] związany z adiuwantem $AS01_B$ zawierającym:
ekstrakt roślinny *Quillaja saponaria* Molina, frakcja 21 (QS-21) 50 mikrogramów
3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) uzyskiwany z *Salmonella minnesota* 50 mikrogramów

Glikoproteina E jest białkiem obecnym w wirusie *Varicella Zoster*. Białko to nie jest zakaźne.

Adiuwant ($AS01_B$) jest stosowany w celu wzmocnienia reakcji organizmu na szczepionkę.

- Pozostałe składniki to:

sacharoza, polisorbat 80 (E 433), sodu diwodorofosforan dwuwodny (E 339), dipotasu fosforan (E 340), dioleoilofosfatydylocholina (E 322), cholesterol, sodu chlorek, disodu fosforan bezwodny (E 339), potasu diwodorofosforan (E 340) i woda do wstrzykiwań.
Patrz punkt 2. „Szczepionka Shingrix zawiera polisorbat 80, sód i potas".

Jak wygląda szczepionka Shingrix i co zawiera opakowanie
Zawiesina do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce.
Zawiesina jest opalizującym płynem, bezbarwnym do lekko brązowawego.

Szczepionka Shingrix jest dostępna w 1-dawkowych ampułko-strzykawkach bez igieł, w opakowaniach po 1 i 10.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tej szczepionki należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Eesti
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
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

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

Portugal
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

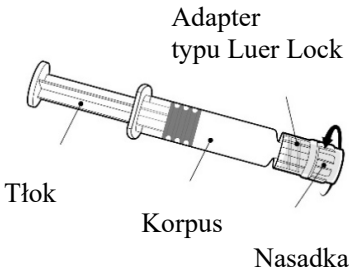
Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

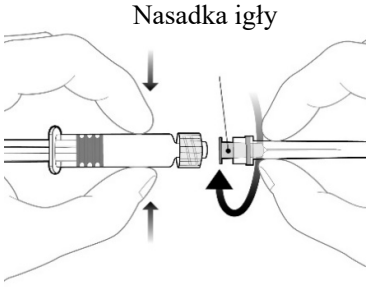
Przed podaniem szczepionki należy ją obejrzeć pod kątem występowania jakichkolwiek obcych cząstek i (lub) zmiany wyglądu. W przypadku zaobserwowania jakiejkolwiek z tych zmian, nie należy podawać szczepionki.

Instrukcje dotyczące ampułko-strzykawki



Należy trzymać ampułko-strzykawkę za korpus, a nie za tłok.

Należy odkręcić nasadkę ampułko-strzykawki poprzez przekręcenie jej w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



W celu przymocowania igły do ampułko-strzykawki należy przyłączyć nasadkę igły do adaptera Luer Lock (ang. Luer Lock Adaptor, LLA) i obrócić ją o ćwierć obrotu w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do chwili aż poczuje się zablokowanie igły.

Nie wolno wyciągać tłoka z korpusu ampułko-strzykawki. Jeśli tak się stanie, nie należy podawać szczepionki.

Usuwanie

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