

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Shingrix por és szuszpenzió szuszpenziós injekcióhoz
Herpes zoster védőoltás (rekombináns, adjuvált)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az előkészítést követően egy adag (0,5 ml) tartalma:

Varicella zoster vírus¹ glikoprotein E antigén^{2,3} 50 mikrogramm

¹ Varicella zoster vírus = VZV

² AS01B-vel adjuvált, amely az alábbi összetevőket tartalmazza:

Quillaja saponaria Molina 21-es frakció (QS-21) növénykivonat 50 mikrogramm

Salmonella minnesota-ból származó 3-O-dezacetil-4'-monofoszfóril-lipid A (MPL)

50 mikrogramm

³glikoprotein E (gE), amelyet kínai aranyhörsög petefészkek (CHO) sejtekben rekombináns DNS technológiával állítanak elő

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és szuszpenzió szuszpenziós injekcióhoz.

A por fehér színű.

A szuszpenzió opálos, színtelen vagy halvány barna színű folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Shingrix herpes zoster (HZ)-fertőzés és postherpeses neuralgia (PHN) megelőzésére javallott, 50 éves és idősebb felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

A Shingrix oltást a hivatalos ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az alapimmunizálási séma két 0,5 ml-es dózisból áll: az első dózist egy második követi 2 hónappal később.

Ha az oltási sémában rugalmasság szükséges, a második adagot 2-6 hónappal az első adag után lehet beadni (lásd 5.1 pont).

Az alapimmunizálási sémát követő emlékeztető oltások szükségességét nem igazolták (lásd 5.1 pont).

A Shingrix nem javallott a primer varicella fertőzés (báránymű) megelőzésére.

Gyermekek és serdülők

A Shingrix biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intramuscularis injekcióként, lehetőleg a deltaizomba adandó.

A gyógyszer alkalmazás előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen rögzíteni kell.

Immunizáció előtt

Mint minden injekciós védőoltás esetén, a megfelelő orvosi felszerelésnek és felügyeletnek mindig azonnal rendelkezésre kell állnia a védőoltás beadását követő anafilaxiás események ellátása céljából.

Mint minden más védőoltás, így a Shingrix beadását is el kell halasztani akut, súlyos lázas betegségben szenvedőknél. Azonban enyhe fertőzések, pl. a megfázás nem jelenthet okot a védőoltás beadásának elhalasztására.

Mint bármely más védőoltás esetében, a protektív immunválasz nem minden beoltott személynél alakul ki.

A védőoltás csak profilaktikus alkalmazásra szolgál, és nem adható kialakult klinikai betegség kezelésére.

A védőoltás nem alkalmazható intravascularisan vagy intradermálisan.

A subcutan alkalmazás nem ajánlott.

A helytelenül végzett subcutan beadadás fokozhatja az átmeneti helyi reakciókat.

A Shingrix óvatosan adandó thrombocytopeniában vagy bármely más véralvadási zavarban szenvedő személyeknek, mert náluk az intramuscularis beadást követően vérzés fordulhat elő.

A tűszúrásra adott pszichés válaszként bármilyen oltás után vagy akár az oltás előtt is ájulás fordulhat elő. Ezt a lábadozás során súlyos neurológiai jelek kísérhetik, mint pl. átmeneti látászavar, paraesthesia vagy tonusos-clonusos végtagmozgások. Fontos, hogy az ájulásból eredő sérülés elkerülése érdekében a beavatkozások megfelelő helyen történjenek.

Nem állnak rendelkezésre olyan biztonságossági, immunogenitási illetve hatásossági adatok, amelyek alátámasztják a Shingrix egy adagjának más HZ védőoltásokkal történő helyettesítését.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Shingrix alkalmazásának alátámasztására olyan személyeknél, akiknek kórtörténetében HZ fertőzés szerepelt, valamint rossz egészségi állapotú embereknél, beleértve azokat is, akik többféle kísérőbetegségben szenvednek (lásd 5.1 pont). Az

egészségügyi szakembereknek ezért egyedi alapon kell mérlegelniük a HZ elleni oltás előnyét, valamint az oltással járó kockázatot.

Szisztémás immunoszuppresszív gyógyszerek és immunhiányos állapotok

Korlátozott számú humán immunodeficiencia vírus (HIV)-fertőzött vagy haemopoeticus őssejt-transzplantált (HCT) immunkompromittált személy biztonságossági és immunogenitási adatai érhetőek el (lásd 5.1 pont). A Shingrix alkalmazását vizsgálják egyéb diagnosztizált vagy gyanított immunszupprimált, illetve immunhiányos állapotokban.

Más vakcinákhoz hasonlóan előfordulhat, hogy nem alakul ki megfelelő immunválasz ezeknél a személyeknél. A Shingrix immunkompromittált betegeknél történő alkalmazásának a potenciális előnyök és kockázatok gondos mérlegelésén kell alapulnia.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A Shingrix egyidejűleg adható nem adjuvált inaktivált szezonális influenza védőoltással. A védőoltásokat különböző helyekre kell beadni.

Egy III. fázisú, kontrollós, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatba (Zoster-004) 828, 50 éves vagy annál idősebb felnőttet randomizáltak. A résztvevők 2 dózis Shingrix-et kaptak 2 hónap különbséggel, és az egyik csoport (N = 413) egyidejűleg, míg a másik (N = 415) nem egyidejűleg nem adjuvált inaktivált szezonális influenza védőoltásban is részesült. Az antitestválasz mindkét vakcina esetében hasonló volt, akár egyidejűleg alkalmazták azokat, akár nem.

Adatok hiánya miatt más védőoltásokkal történő egyidejű alkalmazása nem ajánlott.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre adatok a Shingrix terhes nőknél történő alkalmazásáról. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a vemhességre, az embrionális/foetalis fejlődésre, az ellésre, illetve a postnatalis fejlődésre (lásd 5.3 pont).

A Shingrix alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

A Shingrix anyai alkalmazásának szoptatott csecsemőre kifejtett hatását nem vizsgálták. Nem ismert, hogy a Shingrix kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt hatásokat a termékenységre sem hím, sem nőstény állatok esetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Shingrix gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

A Shingrix az oltást követő 2-3 napban kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az alkalmazás után fáradtság és általános rossz közérzet léphet fel (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom (összesen 68,1%/dózis, 3,8%-ban súlyos/dózis), myalgia (összesen 32,9%/dózis; 2,9%-ban súlyos/dózis), fáradtság (összesen 32,2%/dózis; 3,0%-ban súlyos/dózis), valamint fejfájás (összesen 26,3%/dózis; 1,9%-ban súlyos/dózis). Ezeknek a reakcióknak a legtöbbször nem állt fenn tartósan (átlagos időtartam: 2-3 nap). A súlyosként jelentett reakciók 1-2 napig álltak fenn.

A mellékhatások előfordulási gyakorisága az 50-69 éveseknél nagyobb volt, mint a 70 évesek és idősebbek körében, különösen az általános mellékhatások tekintetében, mint amilyen a myalgia, fáradtság, fejfájás, hidegrázás, láz és gastrointestinalis tünetek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább ismertetett biztonságossági profil 5887, 50-69 éves és 8758, 70 éves vagy idősebb felnőtt adatait összefoglaló placebokontrollos klinikai vizsgálat összesített adatainak elemzésén alapszik. A posztmarketing surveillance során jelentett mellékhatásokat az alábbi táblázat is tartalmazza.

A jelentett mellékhatások az alábbi gyakorisági kategóriák szerint kerülnek csoportosításra:

| | |
|----------------|---------------------------------|
| Nagyon gyakori | ($\geq 1/10$) |
| Gyakori | ($\geq 1/100 - < 1/10$) |
| Nem gyakori | ($\geq 1/1000 - < 1/100$) |
| Ritka | ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) |
| Nagyon ritka | (< 1/10 000) |

| Szervrendszer | Gyakoriság | Mellékhatások |
|---|----------------|--|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Nem gyakori | lymphadenopathia |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Ritka | túlérzékenységi reakciók, köztük bőrkiütés, urticaria, angio-oedema ¹ |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | fejfájás |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | emésztőrendszeri tünetek (például émelygés, hányás, hasmenés és/vagy hasi fájdalom) |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Nagyon gyakori | myalgia |
| | Nem gyakori | arthralgia |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Nagyon gyakori | reakciók az injekció beadási helyén (például fájdalom, bőrpír, duzzanat), fáradtság, hidegrázás, láz |
| | Gyakori | viszketés az injekció beadási helyén, általános rossz közérzet |

¹Spontán jelentésekből származó mellékhatások

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túladagolás

Nem jelentettek túladagolást.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Varicella zoster vakcinák, ATC kód: J07BK03

Hatásmechanizmus

A VZV specifikus antigén (gE) adjuváns rendszerrel (AS01_B) való kombinálásával a Shingrix-et arra tervezték, hogy antigén-specifikus sejtes és humorális immunválaszt indukáljon a VZV ellen korábbról fennálló immunitással rendelkező személyekben.

A nem klinikai adatok azt mutatják, hogy az AS01_B specifikus molekuláris utakon kiváltja a természetes immunrendszer helyi és átmenti aktivációját. Ez serkenti a gE-eredetű antigéneket hordozó antigén-prezentáló sejtek felhalmozódását és aktiválódását az elvezető nyirokcsomóban, ami viszont gE-specifikus CD4⁺ T sejtek és antitestek képződéséhez vezet. Az AS01_B adjuváns hatása az MPL és a QS-21-el formulált liposzómák közötti kölcsönhatás eredményeként jön létre.

A Shingrix hatásossága

A Herpes zoster (HZ) és a posztherpetikus neuralgia (PHN) elleni hatásosság

Két III. fázisú, placebokontrollos, megfigyelő számára vak elrendezésű Shingrix hatásossági vizsgálat:

- ZOE-50 (Zoster-006): 15 405, 50 éves vagy idősebb felnőttet randomizáltak a Shingrix (N = 7695) vagy a placebo (N = 7710) két-két dózist 2 hónapos időközzel kapó csoportba,
- ZOE-70 (Zoster-022): 13 900, 70 éves vagy idősebb felnőttet randomizáltak a Shingrix (N = 6950) vagy a placebo (N = 6950) két-két dózist 2 hónapos időközzel kapó csoportba.

A vizsgálatokat nem úgy tervezték meg, hogy bizonyítsa a hatásosságot a rossz egészségi állapotú embereket tartalmazó alcsoportokban, beleértve azokat is, akik többféle kísérőbetegségben szenvednek, habár ezeket a személyeket nem zárták ki a vizsgálatokból.

Az 1. táblázat a HZ, míg a 2. táblázat a PHN ellen megfigyelt hatásosságot mutatja a „módosított teljes beoltott kohorszban” (modified Total Vaccinated Cohort, mTVC), azaz olyan felnőttek kizárását követően, akik nem kapták meg a védőoltás második dózist, vagy akiknél megerősítették a HZ diagnózisát a második dózis beadását követő egy hónapon belül.

A Shingrix szignifikánsan csökkentette a HZ előfordulási gyakoriságát a placebocsoporthoz képest az 50 éves vagy idősebb személyeknél (6 vs. 210 eset a ZOE-50-ben) és a 70 éves vagy idősebeknél (25 vs. 284 eset a ZOE-50 és a ZOE-70 összesített elemzésében).

1. táblázat: A Shingrix HZ elleni hatásossága

| Életkor | Shingrix | Placebo | A védőoltás |
|---------|----------|---------|-------------|
|---------|----------|---------|-------------|

| (évek) | Az értékelhető személyek száma | A HZ esetek száma | Előfordulási gyakorisági ráta/1000 személyév | Az értékelhető személyek száma | A HZ esetek száma | Előfordulási gyakorisági ráta/1000 személyév | hatásossága (%) [95%-os CI] |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------|--|--------------------------------|-------------------|--|--------------------------------|
| ZOE-50* | | | | | | | |
| ≥ 50 | 7344 | 6 | 0,3 | 7415 | 210 | 9,1 | 97,2 [93,7; 99,0] |
| 50-59 | 3492 | 3 | 0,3 | 3525 | 87 | 7,8 | 96,6 [89,6; 99,4] |
| ≥ 60 | 3852 | 3 | 0,2 | 3890 | 123 | 10,2 | 97,6 [92,7; 99,6] |
| 60-69 | 2141 | 2 | 0,3 | 2166 | 75 | 10,8 | 97,4 [90,1; 99,7] |
| ZOE-50 és ZOE-70** összesítve | | | | | | | |
| ≥ 70 | 8250 | 25 | 0,8 | 8346 | 284 | 9,3 | 91,3 [86,8 ; 94,5] |
| 70-79 | 6468 | 19 | 0,8 | 6554 | 216 | 8,9 | 91,3 [86,0; 94,9] |
| ≥ 80 | 1782 | 6 | 1,0 | 1792 | 68 | 11,1 | 91,4 [80,2; 97,0] |

CI konfidenciaintervallum

* átlagban 3,1 éves követési időszakon át

** átlagban 4,0 éves követési időszakon át

A 70 éves és idősebbek adatai a ZOE-50 és ZOE-70 (mTVC) előre meghatározott összesített elemzéséből származnak, mert ezek az elemzések biztosítják a legrobosztusabb becsléseket a védőoltás hatásosságáról ebben a korcsoportban.

Kb. 13 000, alapbetegségben, köztük a HZ magasabb kockázatával járó betegségekben szenvedő résztvevőt válogattak be a ZOE-50 és ZOE-70 vizsgálatba. A gyakori alapbetegségben szenvedő betegek között (krónikus vesebetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, koszorúérbetegség, depresszió, diabetes mellitus) a diagnosztizált HZ elleni hatásosság *post-hoc* elemzése alapján azt mutatja, hogy a vakcina hatásossága összhangot mutatott a HZ elleni összhatásossággal.

A Shingrix szignifikánsan csökkentette a PHN előfordulási gyakoriságát a placebohoz képest az 50 éves és idősebb (0 vs. 18 eset a ZOE-50 vizsgálatban), valamint a 70 éves és idősebb felnőtteknél (4 vs. 36 eset a ZOE-50 és a ZOE-vizsgálat összesített elemzésében).

2. táblázat: A Shingrix PHN elleni hatásossága

| Életkor (évek) | Shingrix | | | Placebo | | | A védőoltás hatásossága (%) [95%-os CI] |
|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------|--|--------------------------------|-------------------|--|--|
| | Az értékelhető személyek száma | A PHN* esetek száma | Előfordulási gyakorisági ráta/1000 személyév | Az értékelhető személyek száma | A HZ esetek száma | Előfordulási gyakorisági ráta/1000 személyév | |
| ZOE-50** | | | | | | | |
| ≥ 50 | 7340 | 0 | 0,0 | 7413 | 18 | 0,6 | 100 [77,1; 100] |
| 50-59 | 3491 | 0 | 0,0 | 3523 | 8 | 0,6 | 100 [40,8; 100] |
| ≥ 60 | 3849 | 0 | 0,0 | 3890 | 10 | 0,7 | 100 [55,2; 100] |
| 60-69 | 2140 | 0 | 0,0 | 2166 | 2 | 0,2 | 100[§] [< 0; 100] |
| ZOE-50 és ZOE-70*** összesítve | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--------------|------|---|-----|------|----|-----|--|
| ≥ 70 | 8250 | 4 | 0,1 | 8346 | 36 | 1,2 | 88,8 [68,7; 97,1] |
| 70-79 | 6468 | 2 | 0,1 | 6554 | 29 | 1,2 | 93,0 [72,4; 99,2] |
| ≥ 80 | 1782 | 2 | 0,3 | 1792 | 7 | 1,1 | 71,2[§] [< 0; 97,1] |

* A PHN definíciója: zoster-rel kapcsolatos, ≥3 fokozatúnak értékelt fájdalom (egy 0-10-es skálán), amely a zoster bőrkiütés megjelenése után több mint 90 napon át áll fenn vagy jelenik meg, a zosteres fájdalom értékelő kérdőív (Zoster Brief Pain Inventory, ZBPI) alkalmazása alapján.

CI konfidenciaintervallum

** átlagban 4,1 éves követési időszakon át

*** átlagban 4,0 éves követési időszakon át

A 70 éves és idősebbek adatai a ZOE-50 és ZOE-70 (mTVC) előre meghatározott összesített elemzéséből származnak, mert ezek az elemzések biztosítják a legrobosztusabb becsléseket a védőoltás hatásosságáról ebben a korszakban.

§ Statisztikailag nem szignifikáns

A Shingrix PHN prevenciójában mutatott előnyei a védőoltás HZ prevenció hatásának tulajdoníthatók. A PHN előfordulási gyakoriságának diagnosztizált HZ-ben szenvedőknél bekövetkező további csökkenését nem lehetett igazolni a védőoltásban részesült csoportban előforduló HZ esetek korlátozott száma miatt.

A védőoltás beadását követő negyedik évben a HZ elleni hatásosság az 50 éves és idősebb felnőtteknél 93,1%-os (95%-os CI: 81,2; 98,2), míg 70 éves és idősebb felnőtteknél 87,9%-os (95%-os CI: 73,3; 95,4) volt.

A 4 éven túli védettség időtartama jelenleg vizsgálat tárgyát képezi.

A PHN-en kívüli, a HZ-val kapcsolatos szövődmények elleni hatásosság

A HZ-vel összefüggő, értékelt szövődmények közé tartozott a HZ vasculitis, a disszeminált betegség, szembetegség, neurológiai betegség, visceralis betegség és stroke. A ZOE-50 és a ZOE-70 vizsgálat összesített elemzésében a Shingrix szignifikánsan, 93,7%-kal (95%-os CI: 59,5; 99,9) csökkentette ezeket a HZ-val kapcsolatos szövődményeket az 50 éves és idősebb személyeknél, míg a 70 éves és idősebbeknél 91,6%-kal (95%-os CI: 43,3; 99,8). E vizsgálatokban egyetlen visceralis betegséget, illetve stroke-ot sem jelentettek.

A Shingrix HZ-val összefüggő fájdalom elleni hatásossága

Összességében egy, a kevésbé súlyos, HZ-val összefüggő fájdalom felé irányuló általános tendencia mutatkozott a placebohoz képest a Shingrix-szel oltott személyeknél. A HZ elleni védőoltás hatásosságának köszönhetően kisszámú áttöréssel gyűlt össze, így nem volt lehetséges szilárd következtetés levonása e vizsgálati célkitűzésekben.

Azoknál a 70 éves és idősebb személyeknél, akik már legalább egy, diagnosztizált HZ epizódon átesettek (ZOE-50 és ZOE-70 összesítve), a Shingrix szignifikánsan csökkentette a HZ-val összefüggő fájdalom ellen szedett gyógyszerek használatát 39,0%-kal (95%-os CI: 11,9; 63,3) és alkalmazásuknak időtartamát 50,6%-kal (95%-os CI: 8,8; 73,2). A fájdalomcsillapító szedésének átlagos időtartama 32,0 nap volt a Shingrix és 44,0 nap a placebo csoportban.

Legalább egy, diagnosztizált HZ epizódon átesett személyek körében, a Shingrix a teljes HZ epizód alatt a placebohoz képest szignifikánsan lecsökkentette a maximális átlagos fájdalom pontszámot (50 éves és annál idősebb személyeknél (ZOE-50) átlag=3,9 vs. 5,5, P-érték=0,049, valamint a 70 éves és annál idősebb személyek körében (ZOE-50 és ZOE-70 összesítve) átlag=4,5 vs. 5,6; P-érték=0,043). Ezen felül a 70 éves és annál idősebb betegek körében (ZOE-50 és ZOE-70 összesítve) a Shingrix a teljes HZ epizód alatt a placebohoz képest szignifikánsan lecsökkentette a legrosszabb fájdalom pontszámot (átlag=5,7 vs. 7,0, P-érték=0,032).

A betegségteher (burden of illness, BOI) pontszám magában foglalja a HZ előfordulási gyakoriságát az akut és krónikus, HZ-val kapcsolatos fájdalom súlyosságával és időtartamával együtt a kiütés megjelenését követő 6 hónapban.

A BOI csökkentésében mutatott hatásosság 98,4% (95%-os CI: 92,2; 100) volt az 50 éves és idősebb (ZOE-50), illetve 92,1% (95%-os CI: 90,4; 93,8) a 70 éves és idősebb személyeknél (ZOE-50 és ZOE-70 összesítve).

A Shingrix immunogenitása

A védelem immunológiai korrelációját nem állapították meg. Ily módon a HZ elleni védelmet biztosító immunológiai válasz szintje ismeretlen.

A Shingrix-re adott immunológiai válaszreakciót a ZOE-50 [humorális immunitás és sejtes immunitás (cell-mediated immunity, CMI)] és a ZOE-70 (humorális immunitás) III. fázisú, hatásossági vizsgálat résztvevőinek egyik alcsoportjában értékelték. A Shingrix a védőoltás beadása előtti szinthez képest magasabb gE-specifikus (humorális és CMI) immunválaszt váltott ki a második dózis után 1 hónappal mérve.

A humorális immunogenitási eredményeket a 3. táblázat, míg a CMI eredményeket a 4. táblázat ismerteti.

3. táblázat: A Shingrix humorális immunogenitása az 50 éves és idősebb felnőtteknél (ATP immunogenitási kohorsz)

| Anti-gE immunválasz [^] | | | | | | |
|---|-----------|----------------------------------|---|-------------|----------------------------------|---|
| Kor-csoport (évek) | 3. hónap* | | | 38. hónap** | | |
| | N | GMC (mNE/ml) (95%-os CI) | A koncentrációk medián növekedésének szorzója a védőoltás beadása előttihez képest (Q1; Q3) | N | GMC (mNE/ml) (95%-os CI) | A koncentrációk medián növekedésének szorzója a védőoltás beadása előttihez képest (Q1; Q3) |
| ZOE-50 | | | | | | |
| ≥ 50 | 1070 | 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) |
| ZOE-50 összesített adatai és ZOE-70 adatai | | | | | | |
| ≥ 70 | 742 | 49 691,5 (47 250,8; 52 258,2) | 34,3 (16,7; 68,5) | 648 | 10 507,7 (9899,2; 11 153,6) | 7,2 (3,5; 14,5) |

ATP a protokoll szerint (According-To-Protocol)

[^] Anti-gE immunválasz = anti-gE antitest szintben kifejezve és enzimhez kötött immunoszorbens meghatározással (gE ELISA) mérve

* 3. hónap = 1 hónappal a második dózis beadása után

** 38. hónap = 3 évvel a második dózis beadása után

N a megadott időpontban (a GMC szempontjából) értékelhető személyek száma

CI konfidenciaintervallum

GMC geometriai átlagkoncentráció

Q1; Q3 alsó és felső kvartilis

4. táblázat: A Shingrix sejtes immunogenitása 50 éves vagy idősebb felnőtteknél (ATP immunogenitási kohorsz)

| gE-specifikus CD4[2+] T-sejt válasz [^] | | |
|--|-----------|-------------|
| Kor- | 3. hónap* | 38. hónap** |
| | | |

| csoporthatár (évek) | N | A gyakoriság átlagértéke (Q1; Q3) | A gyakoriság medián növekedésének szorzója a védőoltás beadása előttihez képest (Q1; Q3) | N | A gyakoriság átlagértéke (Q1; Q3) | A gyakoriság medián növekedésének szorzója a védőoltás beadása előttihez képest (Q1; Q3) |
|---------------------|-----|-----------------------------------|--|-----|-----------------------------------|--|
| ZOE-50 | | | | | | |
| ≥ 50 | 164 | 1844,1 (1253,6; 2 932,3) | 24,6 (9,9; 744,2) | 152 | 738,9 (355,7; 1206,5) | 7,9 (2,7; 31,6) |
| ≥ 70*** | 52 | 1494,6 (922,9; 2067,1) | 33,2 (10,0; 1052,0) | 46 | 480,2 (196,1; 972,4) | 7,3 (1,7; 31,6) |

ATP a protokoll szerint (According-To-Protocol)

^ gE-specifikus CD4[2+] T-sejt válasz = gE-specifikus CD4+ T-sejt aktivitás, intracelluláris citokinfestéssel (ICS) meghatározva (CD4[2+] T-sejtek = CD4+ T-sejtek, amelyek legalább 2 immunmarkert expresszálnak a kiválasztott 4-ből)

* 3. hónap = 1 hónappal a második dózis beadása után

** 38. hónap = 3 évvel a második dózis beadása után

N A megadott időpontban értékelhető személyek száma

Q1; Q3 alsó és felső kvartilis

*** gE-specifikus CD4[2+] adatokat a 70 éves vagy idősebb korcsoportban a ZOE-50 vizsgálatból nyerték, mert a CD4+ T-sejt aktivitást a ZOE-70 vizsgálatban nem értékelték

Egy II. fázisú, nyílt elrendezésű, egy csoportból álló, követéses, 60 éves és idősebb felnőttek részvételével végzett klinikai vizsgálatból (Zoster-024) származó adatok azt jelzik, hogy a védőoltás által kiváltott (humorális és CMI) immunválasz legfeljebb kb. 6 évig perzisztál a 0-2 hónapos adagolási séma szerinti alkalmazást követően (N = 119). Az anti-gE antitest koncentráció átlagértéke több mint 7-szer volt magasabb, mint a védőoltás beadása előtti, kiindulási időpontban mért átlagkoncentrációk. A gE-specifikus CD4[2+] T-sejt gyakoriság átlagértéke 3,7-szer volt magasabb, mint a védőoltás beadása előtti, kiindulási időpontban megfigyelt gyakoriság átlagérték.

A 2 dózis Shingrix-szel 6 hónapos időközönként beoltott személyek immunogenitása

A 0, 6 hónapos séma hatásosságát nem értékelték.

Egy III. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatba (Zoster-026) 238, 50 éves vagy idősebb felnőttet egyenlő arányban randomizáltak. Az egyik csoport 2 dózis Shingrix-et kapott 2 hónapos, míg a másik 6 hónapos időközrel, a 0, 6 hónapos oltási séma szerint beadott védőoltások esetén a humorális immunválasz igazoltan nem volt gyengébb, mint a 0, 2 hónapos oltási séma alkalmazása esetén. Az anti-gE GMC az utolsó vakcina dózisének beadását követően 1 hónappal a 0, 6 hónapos oltási séma esetén 38 153,7 mNE/ml (95%-os CI: 34 205,8; 42 557,3) volt; a 0, 2 hónapos oltási séma esetén 44 376,3 mNE/ml (95%-os CI: 39 697,0; 49 607,2) volt.

A védőoltás beadása előtt már HZ-fertőzésen átesett személyek

Azokat a személyeket, akiknek a kórtörténetében HZ szerepelt, kizárták a ZOE-50 és ZOE-70 vizsgálatból. Egy III. fázisú, nem kontrollós, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (Zoster-033) 96, 50 éves vagy idősebb felnőtt, akik kórtörténetében orvos által igazolt HZ szerepelt, 2 dózis Shingrix védőoltást kapott 2 hónapos időközrel. A HZ esetek laboratóriumi alátámasztása nem volt a vizsgálati eljárás része. Az anti-gE GMC 1 hónappal az utolsó vakcina dózis beadását követően 47 758,7 mNE/ml (95%-os CI: 42 258,8; 53 974,4) volt.

6 személynél 9 HZ gyanús jelentés született az egy éves követési időszak alatt. Ez magasabb relapszusarány, mint a már HZ-val diagnosztizált, nem oltott személyek esetében a megfigyeléses vizsgálatok során általában jelentett arány (lásd 4.4 pont).

Immunkompromittált személyek

Két, egy I. fázisú és egy II. fázisú, vizsgálatot (Zoster-001 és Zoster-015) végeztek autológ haemopoeticus őssejt transzplantáción átesett vagy HIV-fertőzött személyek részvételével. Összesen

135 felnőtt, közöttük 73, 50 éves vagy idősebb személy kapott legalább egy dózis Shingrix-et, amely immunogénnek bizonyult és a résztvevők jól tolerálták.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a varicella zoster vírusfertőzés reaktivációjának prevenciója javallat vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, helyi tolerancia, cardiovascularis/légzőszervi biztonságossági farmakológiai, valamint reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por (gE antigén):

Szacharóz

Poliszorbát 80

Nátrium-dihidrogén-foszfát dihidrát

Dikálium-foszfát

Szuszpenzió (AS01_B adjuváns rendszer):

Dióleoil-foszfatidilkolin

Koleszterin

Nátrium-klorid

Dinátrium-foszfát anhidrát

Kálium-dihidrogén-foszfát

Injekcióhoz való víz

Az adjuvánsokat lásd még a 2. pontban.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Az előkészítést követően:

A felbontást követő kémiai és fizikai stabilitás 30°C-on 24 órán át bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a védőoltást azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felbontás utáni tárolási időért és a beadás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős, és az 2°C – 8°C között rendszerint nem lehet több mint 6 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer előkészítés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- Por 1 dózishoz (I. típusú) injekciós üvegben, (butilgumi) dugóval lezárva.
- Szuszpenzió 1 dózishoz (I típusú) injekciós üvegben, (butilgumi) dugóval lezárva.

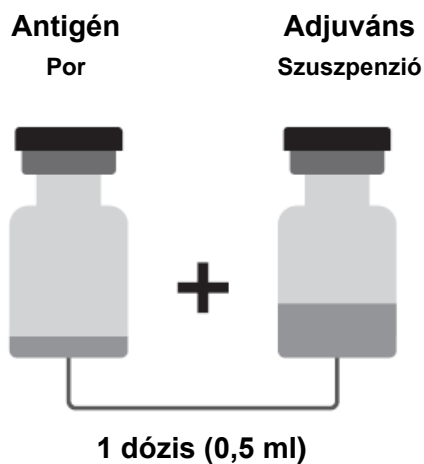
A Shingrix 1 port tartalmazó injekciós üveget és 1 szuszpenziót tartalmazó injekciós üveget, illetve 10 port tartalmazó injekciós üveget és 10 szuszpenziót tartalmazó injekciós üveget tartalmazó kiszerelésekben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A Shingrix barna lepattintható kupakkal lezárt, port (antigént) tartalmazó injekciós üveget, valamint kék-zöld lepattintható kupakkal lezárt, szuszpenziót (adjuvánst) tartalmazó injekciós üveget tartalmaz kiszerelésenként.

A port és a szuszpenziót a beadás előtt elő kell készíteni.



A port és a szuszpenziót meg kell nézni, hogy tartalmaz-e valamilyen idegen részecskét és/vagy megváltozott-e a külleme. Bármelyiket is észleli, ne készítse elő a védőoltást.

A Shingrix beadásra való előkészítése:

A Shingrix-et a beadás előtt elő kell készíteni.

1. Szívja fel a szuszpenziót tartalmazó injekciós üveg teljes tartalmát a fecskendőbe.
2. Adja hozzá a fecskendő teljes tartalmát a port tartalmazó injekciós üveghez.
3. Finoman rázogassa, amíg a por teljes mértékben fel nem oldódik.

Az előkészített védőoltás opálos, színtelen vagy halványbarna folyadék.

Az előkészített védőoltást meg kell nézni, hogy tartalmaz-e valamilyen idegen részecskét és/vagy megváltozott-e a külleme. Bármelyiket is észleli, ne adja be a védőoltást.

Az előkészítést követően a védőoltást azonnal be kell adni; amennyiben ez nem lehetséges, a védőoltást hűtőszekrényben (2°C – 8°C) kell tárolni. Ha 6 órán belül nem alkalmazzák, meg kell semmisíteni.

Beadás előtt:

1. Szívja fel az előkészített védőoltást tartalmazó injekciós üveg teljes tartalmát a fecskendőbe.
2. Cserélje ki a tűt, hogy új tűvel adja be a védőoltást.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

26/04/2019

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.