

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Shingrix прах и суспензия за инжекционна суспензия
Ваксина срещу херпес зостер (рекомбинантна, с адювант)
(Herpes zoster vaccine (recombinant, adjuvanted))

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След разтваряне, една доза (0,5 ml) съдържа:
гликопротеин Е антиген^{2,3} на варицела зостер вирус¹
(Varicella Zoster Virus¹ glycoprotein E antigen^{2,3}) 50 микрограма

¹ варицела зостер вирус = VZV

² с адювант AS01_B, съдържащ:

растителен екстракт от *Quillaja saponaria* Molina, фракция 21 (QS-21) 50 микрограма

3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А (MPL) от *Salmonella minnesota* 50 микрограма

³ гликопротеин Е (gE), получен от овариални клетки от китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и суспензия за инжекционна суспензия

Прахът е бял.

Суспензията е опалесцентна безцветна до бледокафеникава течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Shingrix е показана за превенция на херпес зостер (herpes zoster, HZ) и постхерпетична невралгия (post-herpetic neuralgia, PHN), при:

- възрастни на и над 50 години;
- възрастни с повишен риск от херпес зостер, на възраст на и над 18 години.

Употребата на Shingrix трябва да бъде в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първичната ваксинационна схема се състои от две дози по 0,5 ml всяка: една начална доза последвана от втора доза 2 месеца по-късно.

Ако е необходима гъвкавост във ваксинационната схема, втората доза може да бъде приложена между 2 и 6 месеца след първата доза (вж. точка 5.1).

При лица, които имат или може да придобият имунен дефицит или имunosупресия поради заболяване или лечение, и при които би могло да има полза от по-кратък ваксинационен курс, втората доза може да бъде приложена 1 до 2 месеца след началната доза (вж. точка 5.1).

Не е установена необходимост от бустерни дози след първичната ваксинационна схема (вж. точка 5.1).

Shingrix може да бъде прилагана по същата схема при лица, които имат предишна ваксинация с жива атенюирана ваксина срещу HZ (вж. точка 5.1).

Shingrix не е показана за превенция на първична инфекция с варицела.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Shingrix при деца и юноши не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за интрамускулно инжектиране, за предпочитане в делтоидния мускул.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Преди имунизация

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да има готовност за съответно медицинско лечение и наблюдение, в случаи на анафилактична реакция след приложението на ваксината.

Както при другите ваксини, приложението на Shingrix трябва да бъде отложено при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция, като напр. простуда, не трябва да води до отлагане на ваксинацията.

Както при всяка ваксина, защитен имунен отговор може да не бъде постигнат при всички ваксинирани.

Тази ваксина е само за профилактична употреба и не е предназначена за лечение на вече установено клинично заболяване.

Shingrix не трябва да се прилага вътресъдово или интрадермално.

Подкожно приложение не се препоръчва.

Неправилното приложение чрез подкожен път може да доведе до увеличаване на преходните локални реакции.

Shingrix трябва да се прилага внимателно при лица с тромбоцитопения или нарушение на кръвосъсирването, тъй като при тези хора може да се появи кръвене след интрамускулно приложение.

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди каквато и да е ваксинация като психогенна реакция към инжектирането с игла. Той може да се съпровожда от различни неврологични признаци като преходно нарушение на зрението, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да има установени процедури за предотвратяване на нараняване вследствие на припадъците.

При постмаркетингово обсервационно проучване при лица на възраст на и над 65 години е установен повишен риск за поява на синдром на Guillain-Barré в първите 42 дена след ваксинация с Shingrix (оценен като 3 допълнителни случая на милион приложени дози). Наличната информация е недостатъчна за определяне на наличие или липса на причинно-следствена връзка с Shingrix.

Няма данни за безопасност, имуногенност или ефикасност в подкрепа на замяна на една доза Shingrix с една доза от друга ваксина срещу херпес зостер.

Налични са ограничени данни в подкрепа на употребата на Shingrix при лица с анамнеза за херпес зостер (вж. точка 5.1). Затова е необходимо медицинските специалисти да претеглят ползите и рисковете от ваксинацията срещу херпес зостер при всеки случай поотделно.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза, т.е. практически не съдържа калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Shingrix може да се прилага едновременно със сезонна инактивирана ваксина срещу грип без адювант, с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPV23), с 13-валентна пневмококова конюгатна ваксина (PCV13) или с ваксина срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчна) с намалено антигенно съдържание (Тдка). Ваксините трябва да бъдат прилагани на различни инжекционни места.

В четири контролирани отворени клинични проучвания фаза III възрастни на възраст ≥ 50 години са рандомизирани да получат 2 дози Shingrix с интервал от 2 месеца помежду им и сезонна инактивирана ваксина срещу грип без адювант (N=828; Zoster-004), PPV23 ваксина (N=865; Zoster-035), PCV13 ваксина (N=912; Zoster-059) или ваксина Тдка, съдържаща 0,3 милиграма Al^{3+} (N=830; Zoster-042), приложени едновременно или не с първата доза Shingrix. Иммунните отговори към едновременно приложените ваксини не са се повлияли, с изключение на по-ниските средни геометрични концентрации (ГМС) за един от коклюшните антигени (пертактин), когато Shingrix е приложен едновременно с ваксина Тдка. Клиничното значение на тези данни не е известно.

Нежеланите реакции повишена температура и втрисане са били по-чести, когато едновременно с Shingrix е приложена ваксина PPV23 (съответно 16 % и 21 %), в сравнение с приложение само на Shingrix (7 % за двете нежелани реакции).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Shingrix при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрио-феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Shingrix по време на бременност.

Кърмене

Ефектът върху кърмените бебета от прилагането на Shingrix на техните майки не е проучван. Не е известно дали Shingrix се екскретира в кърмата.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с фертилитета при мъжките или женските (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Shingrix може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини в рамките на 2-3 дни след ваксинацията. След прилагане на ваксината може да се появят умора и неразположение (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При възрастни на и над 50 години най-често съобщаваните нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране (68,1% общо/доза; 3,8% тежки/доза), миалгия (32,9% общо/доза; 2,9% тежки/доза), умора (32,2% общо/доза; 3,0% тежки/доза) и главоболие (26,3% общо/доза; 1,9% тежки/доза). Повечето от тези реакции не са с голяма продължителност (продължителност с медиана 2 до 3 дни). Реакциите, съобщени като тежки, продължават 1 до 2 дни.

При възрастни ≥ 18 години, които имат имунен дефицит или имunosупресия поради заболяване или лечение (наречени имунокомпрометирани), профилът на безопасност съответства на наблюдавания при възрастни на и над 50 години. Налични са ограничени данни при възрастни на възраст 18-49 години с повишен риск от херпес зостер, които не са имунокомпрометирани.

Като цяло е налице повишена честота на някои нежелани реакции при по-младите възрастови групи:

- проучвания при имунокомпрометирани възрастни ≥ 18 години (сборен анализ): честотата на болка на мястото на инжектиране, умора, миалгия, главоболие, втрисане и повишена температура е по-висока при възрастни на възраст 18-49 години в сравнение с тези на възраст на и над 50 години.
- проучвания при възрастни ≥ 50 години (сборен анализ): честотата на миалгия, умора, главоболие, втрисане, повишена температура и гастро-интестинални симптоми е по-висока при възрастни на възраст 50-69 години в сравнение с тези на възраст на и над 70 години.

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност, представен по-долу, се основава на един сборен анализ от данни, генерирани в плацебо-контролирани клинични проучвания при 5 887 възрастни на възраст 50-69 години и 8 758 възрастни на възраст ≥ 70 години.

В клинични проучвания при имунокомпрометирани възрастни на възраст ≥ 18 години (1 587 участници) профилът на безопасност съответства на данните, представени в Таблица 1 по-долу.

Нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговото наблюдение също са изброени в таблицата по-долу.

Съобщаваните нежелани реакции са изброени съгласно следните категории по честота:

Много чести: ($\geq 1/10$)
Чести: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести: ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
Редки: ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
Много редки: ($< 1/10\,000$)

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са съобщени в низходящ ред по отношение на сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас ¹	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	лимфаденопатия
Нарушения на имунната система	Редки	реакции на свръхчувствителност включително обрив, уртикария, ангиоедем ²
Нарушения на нервната система	Много чести	главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	стомашно-чревни симптоми (включително гадене, повръщане, диария и/или болка в корема)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	миалгия
	Нечести	артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	реакции на мястото на инжектиране (като болка, зачервяване, подуване), умора, втрисане, повишена температура
	Чести	сърбеж на мястото на инжектиране, неразположение

¹Съгласно терминологията по MedDRA (Медицински речник за регулаторни дейности)

²Нежелани реакции от спонтанно съобщаване

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини, ваксини срещу варицела/херпес зостер, АТС код: J07BK03.

Механизъм на действие

Чрез комбинирането на специфичния антиген (gE) на VZV с адювантна система (AS01_B), Shingrix е предназначена да индуцира антиген-специфичен клетъчен и хуморален имунен отговор при лица с вече съществуващ имунитет срещу VZV.

Неклиничните данни показват, че AS01_B индуцира локална и временна активация на системата на вродения имунитет чрез специфични молекулни пътища. Това спомага за струпването и активацията на антигенпредставящите клетки, носещи антигени от gE, в дрениращия лимфен възел, което от своя страна води до генериране на gE-специфични CD4⁺ Т-клетки и антитела. Адювантният ефект на AS01_B е резултат от взаимодействията между MPL и QS-21, под формата на липозоми.

Клинична ефикасност на Shingrix

Ефикасност срещу херпес зостер (HZ) и постхерпетична невралгия (PHN)

Две плацебо-контролирани заслепени за наблюдателя проучвания фаза III за ефикасност на Shingrix са проведени при възрастни ≥ 50 години с 2 дози, приложени с интервал от 2 месеца помежду им:

- ZOE-50 (Zoster-006): обща ваксинирана кохорта (Total Vaccinated Cohort, TVC) от 15 405 възрастни ≥ 50 години, които получават поне една доза Shingrix (N=7 695) или плацебо (N=7 710).
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC от 13 900 възрастни ≥ 70 години, които получават поне една доза Shingrix (N=6 950) или плацебо (N=6 950).

Дизайнът на тези проучвания няма за цел да докаже ефикасност при подгрупите на уязвими лица, включително такива с множество съпътстващи заболявания, въпреки че тези участници не са изключени от проучванията.

Две плацебо-контролирани заслепени за наблюдателя проучвания фаза III за оценка на ефикасността на Shingrix са проведени при имунокомпрометирани възрастни ≥ 18 години с 2 дози, приложени с интервал от 1-2 месеца помежду им:

- Zoster-002: TVC от 1 846 реципиенти на трансплантирани автоложни хемопоеични стволови клетки (autologous hematopoietic stem cell transplants, aHSCT), които получават поне една доза Shingrix (N=922) или плацебо (N=924) 50-70 дни след трансплантацията, при 21,3% (Shingrix) и 20,5% (плацебо) от участниците е приложена поне една имunosупресивна терапия (с продължителност най-малко един ден) в периода от трансплантацията до 30 дни след доза 2 (TVC). Делът на участниците по подлежащо заболяване е: мултиплен миелом (MM) — 53,1% (Shingrix) и 53,4% (плацебо); друга диагноза — 46,9% (Shingrix) и 46,6% (плацебо).
- Zoster-039: TVC от 562 участници с хематологични онкологични заболявания, които получават поне една доза Shingrix (N=283) или плацебо (N=279) по време на курс на противоракова терапия (37%) или след пълен курс на противоракова терапия (63%). Делът на участниците по подлежащо заболяване е: MM и други заболявания — 70,7% (Shingrix) и 71,3% (плацебо); неходжкинов В-клетъчен лимфом (NHVCL) — 14,5% (Shingrix) и 14,0% (плацебо); хронична лимфоцитна левкемия (CLL) — 14,8% (Shingrix) и 14,7% (плацебо).

Дизайнът на тези проучвания няма за цел да оцени влиянието на съпътстващото приложение на имunosупресивна терапия върху ефикасността на ваксината или да оцени влиянието на конкретни видове имunosупресивна терапия върху ефикасността на ваксината. Повечето

участници, на които е приложена ваксината, не са били на имunosупресивна терапия по времето на ваксинацията (вж. по-горе). Не всички видове имunosупресивна терапия са прилагани при проучваните популации.

Честотата на случаите на HZ и PHN, както и ефикасността на ваксината са оценени в модифицираната обща ваксинирана кохорта (modified Total Vaccinated Cohort, mTVC), т.е. като се изключат възрастните, които не са получили втората доза ваксина и тези, при които е потвърдена диагноза HZ до един месец след втората доза.

Shingrix значимо намалява честотата на HZ в сравнение с плацебо при:

- възрастни ≥ 50 години (ZOE-50): 6 срещу 210 случая;
- възрастни ≥ 70 години (сборен анализ на ZOE-50 и ZOE-70): 25 срещу 284 случая;
- възрастни ≥ 18 години с aHSCT (Zoster-002): 49 срещу 135 случая;
- възрастни ≥ 18 години с хематологични онкологични заболявания (Zoster-039): 2 срещу 14 случая. Ефикасността на ваксината е изчислена *post hoc*.

Резултатите за ефикасността на ваксината срещу HZ са представени в Таблица 2.

Таблица 2: Ефикасност на Shingrix срещу херпес зостер (HZ) (mTVC)

Възраст (години)	Shingrix			Плацебо			Ефикасност на ваксината (%) [95% CI]
	Брой оценени лица	Брой случаи на HZ	Честота на 1 000 човеко-години	Брой оценени лица	Брой случаи на HZ	Честота на 1 000 човеко-години	
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]
Сборни ZOE-50 и 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*** (реципиенти на 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 (пациенти с хематологични онкологични заболявания[#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

CI Доверителен интервал

* С медиана на периода на проследяване 3,1 години

- ** С медиана на периода на проследяване 4,0 години
Данните при лица на възраст ≥ 70 години са от предварително определени сборни анализи на ZOE-50 и ZOE-70 (mTVC), тъй като тези анализи дават най-надеждната оценка за ефикасност на ваксината в тази възрастова група.
- *** С медиана на периода на проследяване 21 месеца
- **** Изчислението на ефикасността на ваксината е направено *post hoc*; медиана на периода на проследяване 11,1 месеца
- # Разрешена е била противовирусна профилактика в съответствие с местния стандарт за лечение

Приблизително 13 000 лица с основни заболявания, включително заболявания, свързани с повишен риск от HZ, са включени в ZOE-50 и ZOE-70. Post-hoc анализът на ефикасността срещу потвърден HZ, проведен при пациенти с често срещани заболявания (хронично бъбречно заболяване, хронична обструктивна белодробна болест, коронарна артериална болест, депресия или захарен диабет), показва, че ефикасността на ваксината съответства на общата ефикасност срещу херпес зостер.

Shingrix значимо намалява честотата на PHN в сравнение с плацебо при:

- възрастни ≥ 50 години (ZOE-50): 0 срещу 18 случая;
- възрастни ≥ 70 години (сборен анализ на ZOE-50 и ZOE-70): 4 срещу 36 случая;
- възрастни ≥ 18 години с aHSCT (Zoster-002): 1 срещу 9 случая.

Резултатите за ефикасността на ваксината срещу PHN са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на Shingrix срещу PHN (mTVC)

Възраст (години)	Shingrix			Плацебо			Ефикасност на ваксината (%) [95% CI]
	Брой оценени лица	Брой случаи с PHN*	Честота на 1 000 човеко-години	Брой оценени лица	Брой случаи с PHN*	Честота на 1 000 човеко-години	
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^s [< 0; 100]
Сборни ZOE-50 и 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^s [< 0; 97,1]
Zoster-002**** (реципиенти на 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^s [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4; 99,8]

- * PHN е дефинирана като болка, свързана с херпес зостер, оценена като ≥ 3 (по скала от 0 до 10), персистираща или появяваща се след повече от 90 дни от началото на обрива от херпес зостер, като е използван Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)
- CI Доверителен интервал
- ** С медиана на периода на проследяване 4,1 години
- *** С медиана на периода на проследяване 4,0 години
- Данните при лица на възраст ≥ 70 години са от предварително определени сборни анализи на ZOE-50 и ZOE-70 (mTVC), тъй като тези анализи дават най-надеждната оценка за ефикасност на ваксината в тази възрастова група.
- **** С медиана на периода на проследяване 21 месеца
- § Статистически незначима
- # Разрешена е била противовирусна профилактика в съответствие с местния стандарт за лечение

Ползата от Shingrix за превенция на PHN може да се отдаде на ефекта на ваксината по отношение на превенцията срещу херпес зостер. По-нататъшно намаляване на честотата на PHN при лица с потвърден HZ не би могло да бъде демонстрирано поради ограничения брой случаи на HZ в групата на ваксината.

По време на четвъртата година след ваксинацията, ефикасността срещу HZ е 93,1 % (95% CI: 81,2; 98,2) и 87,9% (95% CI: 73,3; 95,4) съответно при възрастни ≥ 50 години (ZOE-50) и възрастни ≥ 70 години (сборен анализ на ZOE-50 и ZOE-70).

Към момента се проучва продължителността на защитата над 4 години.

По време на Zoster-002, през периода на проследяване, започващ 1 месец след 2-рата доза (т.е. съответстващ на приблизително 6 месеца след aHSCT) до 1 година след aHSCT, когато рискът от HZ е най-висок, ефикасността срещу HZ е 76,2% (95% CI: 61,1; 86,0).

Ефикасност срещу HZ-свързани усложнения, различни от PHN

Оценените HZ-свързани усложнения (различни от PHN) са: HZ васкулит, дисеминирано заболяване, очно заболяване, неврологично заболяване, включително инсулт, и висцерално заболяване. При сборния анализ от ZOE-50 и ZOE-70, Shingrix значимо намалява тези HZ-свързани усложнения съответно с 93,7% (95% CI: 59,5; 99,9) и 91,6% (95% CI: 43,3; 99,8) при възрастни ≥ 50 години (1 срещу 16 случая) и възрастни ≥ 70 години (1 срещу 12 случая). Не са съобщени случаи на висцерално заболяване или инсулт по време на тези проучвания.

В Zoster-002 Shingrix значимо намалява HZ-свързаните усложнения със 77,8% (95% CI: 19,0; 96,0) при реципиенти на aHSCT на възраст ≥ 18 години (3 срещу 13 случая).

В допълнение, в Zoster-002 Shingrix значимо намалява HZ-свързаните хоспитализации с 84,7% (95% CI: 32,1; 96,6) (2 срещу 13 случая).

Ефект на Shingrix върху HZ-свързаната болка

Като цяло в ZOE-50 и ZOE-70 е налице обща тенденция към по-малка тежест на HZ-свързаната болка при участниците, ваксинирани с Shingrix в сравнение с плацебо. Като следствие на високата ефикасност на ваксината срещу HZ има малък брой случаи на пробив в защитата и затова не е възможно да се направят категорични заключения по отношение на тези цели на проучването.

При участници ≥ 70 години с най-малко един потвърден епизод на херпес зостер (сборни ZOE-50 и ZOE-70) Shingrix значимо намалява употребата и продължителността на терапията по повод HZ-свързана болка съответно с 39,0% (95% CI: 11,9; 63,3) и 50,6% (95% CI: 8,8; 73,2). Медианата на продължителността на употребата на лекарства за болката е съответно 32,0 и 44,0 дни в групата на Shingrix и групата на плацебо.

При участници с най-малко един потвърден епизод на HZ Shingrix значимо намалява максималния за времето на целия HZ епизод скор за средна сила на болката в сравнение с

плацебо (средно = 3,9 срещу 5,5, P-стойност = 0,049 и средно = 4,5 срещу 5,6, P-стойност = 0,043, съответно при участници на възраст ≥ 50 години (ZOE-50) и ≥ 70 години (сборни ZOE-50 и ZOE-70)). Освен това при участниците на възраст ≥ 70 години (сборни ZOE-50 и ZOE-70) Shingrix значимо намалява максималния за времето на целия HZ епизод скор за най-силната болка в сравнение с плацебо (средно = 5,7 срещу 7,0, P-стойност = 0,032). Скорът за болестен товар (Burden-of-illness, BOI) включва честотата на херпес зостер, тежестта и продължителността на острата и хронична болка, свързана с херпес зостер в 6-месечния период след началото на обрива. Ефикасността по отношение на намаляването на BOI е 98,4% (95% CI: 92,2; 100) при участници на възраст ≥ 50 години (ZOE-50) и 92,1% (95% CI: 90,4; 93,8) при участници ≥ 70 години (сборни ZOE-50 и ZOE-70).

В Zoster-002 Shingrix значимо намалява продължителността на тежка „най-силна“ HZ-свързана болка с 38,5% (95% CI: 11,0; 57,6) при реципиенти на aHSCТ на възраст ≥ 18 години с поне един потвърден епизод на HZ. Shingrix значимо намалява максималния за времето на целия HZ епизод скор за средна сила на болката в сравнение с плацебо (средно = 4,7 срещу 5,7, P-стойност = 0,018) и максималния за времето на целия HZ епизод скор за най-силната болка в сравнение с плацебо (средно = 5,8 срещу 7,1, P-value = 0,011).

Процентът на участниците с поне един потвърден епизод на HZ в Zoster-002, използвали поне веднъж болкоуспокояващо лекарство, е 65,3% и 69,6% съответно в групите на Shingrix и плацебо. Медианата на продължителност на употребата на болкоуспокояващо лекарство е съответно 21,5 и 47,5 дни в групите на Shingrix и плацебо.

Освен това в Zoster-002 ефикасността по отношение на намаляването на BOI скор е 82,5% (95% CI: 73,6%, 91,4%).

Имуногенност на Shingrix

Не е установена имунологична корелация на защитата. Затова не е известно нивото на имуен отговор, което осигурява защита срещу херпес зостер.

При възрастни ≥ 50 години имунните отговори към Shingrix, приложен като 2 дози с интервал от 2 месеца помежду им, са оценени в подгрупа от участници във фаза III проучвания за ефикасност ZOE-50 [хуморален имунитет и клетъчно медиран имунитет (cell-mediated immunity, CMI)] и ZOE-70 (хуморален имунитет). Специфичните имунни отговори (хуморален и CMI) срещу gE, индуцирани от Shingrix са представени съответно в Таблицы 4 и 5.

Таблица 4: Хуморална имуногенност на Shingrix при възрастни ≥ 50 години (АТР кохорта за имуногенност)

Анти-gE имунен отговор [^]						
Възрастова група (години)	3-ти месец*			38-ми месец**		
	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Медиана на кратното повишаване на концентрациите спрямо тези преди ваксинацията (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Медиана на кратното повишаване на концентрациите спрямо тези преди ваксинацията (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)
Сборни ZOE-50 и 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)

АТР Съгласно протокола (According-To-Protocol)

[^] Анти-gE имунен отговор = нива на анти-gE антителата, измерени чрез анти-gE ензимно-свързан имуносорбентен анализ (gE ELISA)

* 3-ти месец = 1 месец след 2-рата доза

** 38-ми месец = 3 години след 2-рата доза

N Брой на оценените участници в определената точка от времето (за GMC)

CI Доверителен интервал

GMC Средна геометрична концентрация

Q1; Q3 Първи и трети квартил

Таблица 5: Клетъчно медирана имуногенност на Shingrix при възрастни ≥ 50 години (АТР кохорта за имуногенност)

gE-специфичен CD4[2+] Т-клетъчен отговор [^]						
Възрастова група (години)	3-ти месец*			38-ми месец**		
	N	Медиана на честотата (Q1; Q3)	Медиана на кратното повишаване на честотата спрямо тази преди ваксинацията (Q1; Q3)	N	Медиана на честотата (Q1; Q3)	Медиана на кратното повишаване на честотата спрямо тази преди ваксинацията (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)

АТР Съгласно протокола (According-To-Protocol)

[^] gE-специфичен CD4[2+] Т-клетъчен отговор = gE-специфична CD4+ Т-клетъчна активност, измерена чрез вътреклетъчно оцветяване на цитокини (ICS) (CD4[2+] Т-клетки = CD4+ Т-клетки, експресиращи най-малко 2 от 4 избрани имунни маркери)

- * 3-ти месец = 1 месец след 2-ра доза
- ** 38-ми месец = 3 години след 2-рата доза
- N Брой на оценените участници в определената точка от времето за медианата на честотата
- Q1; Q3 Първи и трети квартил
- *** Данните за gE-специфичните CD4[2+] при възрастовата група ≥ 70 години са генерирани само в ZOE-50, тъй като CD4+ Т-клетъчната активност не е оценявана в ZOE-70

Данните от едно отворено проследяващо фаза II клинично проучване с една група при възрастни ≥ 60 години (Zoster-024) показват, че имунният отговор, индуциран от ваксината (хуморален и клетъчно медиран), персистира до приблизително 6 години след схемата на прилагане на 0, 2-месец (N= 119). Медианата на концентрацията на анти-gE антителата е над 7 пъти по-висока от медианата на изходната концентрация преди ваксинацията. Медианата на честотата на gE-специфични CD4[2+] Т-клетки е над 3,7 пъти по-висока от медианата на изходната честота преди ваксинацията.

При имунокомпрометирани възрастни ≥ 18 години хуморалният и CMI отговор към Shingrix, приложен под формата на 2 дози с интервал 1-2 месеца помежду им, са оценени в:

- едно проучване фаза I/II: Zoster-015 (HIV-инфектирани участници, болшинството (76,42%) са били на антиретровирусна терапия (за поне една година) с брой на CD4 Т-клетки стабилно $\geq 200/\text{mm}^3$);
- едно проучване фаза II/III study: Zoster-028 (пациенти със солидни тумори, преминаващи химиотерапия);
- три проучвания фаза III: Zoster-002 (реципиенти на aHSCT, ваксинирани след трансплантацията), Zoster-039 (пациенти с хематологични онкологични заболявания, ваксинирани по време на курса противоракова терапия или след пълния курс на противораковата терапия) и Zoster-041 (реципиенти на трансплантиран бъбрек на продължително имunosупресивно лечение по време на ваксинацията).

gE-специфичните имунни отговори (хуморален и CMI), индуцирани от Shingrix, при всички проучвани имунокомпрометирани популации са представени съответно в Таблицы 6 и 7.

Таблица 6: Предиизвикване на хуморален отговор от Shingrix при имунокомпрометирани възрастни ≥ 18 години (АТР кохорта за имуногенност)

Анти-gE имунен отговор [^]					
Месец 3			Месец 13/18/25		
N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Медиана на кратното повишаване на концентрациите спрямо тези преди ваксинацията (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/mL) (95% CI)	Медиана на кратното повишаване на концентрациите спрямо тези преди ваксинацията (Q1; Q3)
Zoster-002 (реципиенти на aHSCT)					
82	12 753,2 (7 973,0; 20 399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Месец 13: 3 183,8 (1 869,8; 5 421,2)	Месец 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Месец 25: 2 819,0 (1 387,1; 5 729,1)	Месец 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (пациенти със солидни тумори)					
87	18 291,7 (14 432,1; 23 183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Месец 13: 4 477,3 (3 482,4; 5 756,3)	Месец 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (пациенти с хематологични онкологични заболявания)					
217	13 445,6 (10 158,9; 17 795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Месец 13: 5 202,7 (4 074,8; 6 642,8)	Месец 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (реципиенти на трансплантиран бъбрек)					
121	19 163,8 (15 041,5; 24 416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Месец 13: 8 545,1 (6 753,7; 10 811,5)	Месец 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (HIV-инфектирани лица)					
53	42 723,6 (31 233,0; 58 441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Месец 18: 25 242,2 (19 618,9; 32 477,3)	Месец 18: 24,0 (9,8; 39,7)

АТР Съгласно протокола (According-To-Protocol)

[^] Анти-gE имунен отговор = нива на анти-gE антителата, измерени чрез анти-gE ензимно-свързан имуносорбентен анализ (gE ELISA)

N Брой на оценените участници в определената времева точка (за GMC)

CI Доверителен интервал

GMC Средна геометрична концентрация

Q1; Q3 Първи и трети кватил

В Zoster-028 GMC 1 месец след 2-рата доза са 22 974,3 (19 080,0; 27 663,5) в групата, получила първата доза Shingrix поне 10 дни преди химиотерапевтичния цикъл (PreChemo група) и 9 328,0 (4 492,5; 19 368,2) в групата, получила първата доза Shingrix едновременно с химиотерапевтичния цикъл (OnChemo група). В Zoster-039 GMC 1 месец след 2-рата доза са 19 934,7 (14 674,1; 27 081,2) в групата, получила първата доза Shingrix след пълния курс противоракова терапия и 5 777,4 (3 342,5; 9 985,9) в групата, получила първата доза Shingrix по време на курса противоракова терапия. Не е известна клиничната значимост по отношение на влиянието върху ефикасността, краткосрочно и дългосрочно.

Таблица 7: Клетъчно медирана имуногенност на Shingrix при имунокомпрометирани възрастни ≥ 18 години (АТР кохорта за имуногенност)

gE-специфичен CD4[2+] T-клетъчен отговор[^]					
	Месец 3			Месец 13/18/25	
N	Медиана на честотата (Q1; Q3)	Медиана на кратното повишаване на честотата спрямо тази преди ваксинацията (Q1; Q3)	N	Медиана на честотата	Медиана на кратното повишаване на честотата спрямо тази преди ваксинацията (Q1; Q3)
Zoster-002 (реципиенти на aHSCT)					
51	6 644,9 (1 438,3; 13 298,6)	109,0 (34,4; 2 716,4)	32	Месец 13: 1 706,4 (591,4; 5 207,0)	Месец 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Месец 25: 2 294,4 (455,2; 3 633,2)	Месец 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (пациенти със солидни тумори)					
22	778,8 (393,1; 1 098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Месец 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Месец 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (пациенти с хематологични онкологични заболявания)					
53	3 081,9 (1 766,2; 7 413,6)	45,9 (16,4; 2 221,9)	44	Месец 13: 1 006,7 (416,0; 3 284,5)	Месец 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (реципиенти на трансплантиран бъбрек)					
32	2 149,0 (569,4; 3 695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Месец 13: 1 066,3 (424,8; 1 481,5)	Месец 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (HIV-инфектирани лица)					
41	2 809,7 (1 554,5; 4 663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Месец 18: 1 533,0 (770,0; 2 643,1)	Месец 18: 12,0 (5,7; 507,0)

АТР Съгласно протокола (According-To-Protocol)

[^] gE-специфичен CD4[2+] T-клетъчен отговор = gE-специфична CD4+ T-клетъчна активност, измерена чрез вътреклетъчно оцветяване на цитокини (ICS) (CD4[2+] T-клетки = CD4+ T-клетки, експресиращи най-малко 2 от 4 избрани имунни маркера)

N Брой на оценените участници в определената времева точка за медианата на честотата

Q1; Q3 Първи и трети квартил

* Кръв за изследване на СМТ е взета само от групата на участниците, получили първата доза Shingrix 8-30 дни преди началото на химиотерапевтичния цикъл (т.е. най-голямата група в проучването)

Имуногенност при участници, получаващи 2 дози Shingrix с интервал 6 месеца помежду им

Ефикасността при схемата 0, 6-месец не е оценявана.

В едно отворено клинично проучване фаза III (Zoster-026), при което 238 възрастни на възраст ≥ 50 години са рандомизирани поравно да получат 2 дози Shingrix с интервал от 2 или 6 месеца между тях, след схемата 0, 6-месец е установен не по-слаб хуморален имунен отговор в сравнение с отговора след схемата 0, 2-месец. Анти-gE GMC 1 месец след последната доза ваксина е съответно 38 153,7 mIU/ml (95% CI: 34 205,8; 42 557,3) и 44 376,3 mIU/ml (95% CI: 39 697,0; 49 607,2) при схемата 0, 6-месец и при схемата 0, 2-месец.

Лица с анамнеза за HZ преди ваксинацията

Лица с анамнеза за HZ не са включвани в ZOE-50 и ZOE-70. В едно отворено клинично проучване фаза III без контролна група (Zoster-033) 96 възрастни ≥ 50 години с документирана от лекар анамнеза за HZ получават 2 дози Shingrix с интервал 2 месеца между тях. Лабораторно потвърждение на случаите на херпес зостер не е било част от процедурите на проучването. Анти-gE GMC 1 месец след последната доза ваксина е 47 758,7 mIU/ml (95% CI: 42 258,8; 53 974,4).

В това проучване има 9 съобщения за подозиран херпес зостер при 6 участници по време на едногодишен период на проследяване. Това е по-висока честота на рецидив в сравнение с обичайно съобщаваната при обсервационни проучвания при неваксинирани лица с анамнеза за херпес зостер (вж. точка 4.4).

Имуногенност при лица с предишна ваксинация с жива атенюирана ваксина срещу херпес зостер (HZ)

По време на едно отворено многоцентрово клинично проучване фаза III (Zoster-048), е оценена една 2-дозова схема за приложение на Shingrix с 2 месеца интервал между дозите при 215 възрастни ≥ 65 години с анамнеза за ваксинация с жива атенюирана ваксина срещу HZ ≥ 5 години по-рано, в сравнение с 215 подобни лица, при които никога не е прилагана жива атенюирана ваксина срещу HZ. Имуният отговор към Shingrix не е повлиян от предишната ваксинация с жива атенюирана ваксина срещу HZ.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Shingrix в една или повече подгрупи на педиатричната популация за превенция на реактивацията на варицела зостер вирус (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за остра токсичност, токсичност при многократно прилагане, локална поносимост, фармакологични проучвания за безопасност по отношение на сърдечносъдовата и респираторната система, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах (gE антиген)

Захароза
Полисорбат 80 (E 433)

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат (Е 339)
Дикалиев фосфат (Е 340)

Суспензия (AS01_B адювантна система)

Диолеилфосфатидилхолин (Е 322)
Холестерол
Натриев хлорид
Динатриев фосфат, безводен (Е 339)
Калиев дихидрогенфосфат (Е 340)
Вода за инжекции

За адюванта вижте също точка 2.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране:

Доказана е химична и физична стабилност на продукта в периода на използване за 24 часа при 30 °С.

От микробиологична гледна точка ваксината трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение след разтваряне са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да са повече от 6 часа при 2 °С до 8 °С.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°С – 8°С).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

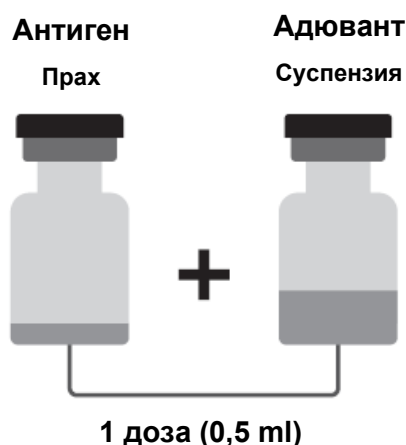
- Прах за 1 доза във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума)
- Суспензия за 1 доза във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума).

Shingrix се предлага в опаковка по 1 флакон прах и 1 флакон суспензия или в опаковка по 10 флакона прах и 10 флакона суспензия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Shingrix се предлага под формата на флакон с кафява отчупваща се капачка, съдържащ праха (антиген) и флакон със синьо-зелена отчупваща се капачка, съдържащ суспензията (адювант). Прахът трябва да се реконституира със суспензията преди приложение.



Праxът и суспензията трябва да се прегледат за наличие на чужди видими частици и/или промяна във външния вид. Ако се наблюдава някое от двете, не реконституирайте ваксината.

Как се приготвя Shingrix

Shingrix трябва да се реконституира преди приложение.

1. Изтеглете цялото съдържание на флакона със суспензията в спринцовката.
2. Добавете цялото съдържание на спринцовката във флакона, съдържащ праха.
3. Разклатете внимателно, докато прахът се разтвори напълно.

Реконституираната ваксина е опалесцентна безцветна до бледокафеникава течност.

Реконституираната ваксина трябва да се прегледа за чужди частици и/или промяна във външния вид. Ако се наблюдава някое от двете, не прилагайте ваксината.

След реконституиране ваксината трябва да се използва незабавно. Ако това не е възможно, ваксината трябва да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Ако не се използва в рамките на 6 часа, трябва да се изхвърли.

Преди приложение

1. Изтеглете в спринцовката цялото съдържание на флакона, съдържащ реконституираната ваксина.
2. Сменете иглата, така че да използвате нова игла, за да приложите ваксината.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 март 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**1 ФЛАКОН И 1 ФЛАКОН
10 ФЛАКОНА И 10 ФЛАКОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Shingrix прах и суспензия за инжекционна суспензия
Ваксина срещу херпес зостер (рекомбинантна, с адювант)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разтваряне 1 доза (0,5 ml) съдържа 50 микрограма рекомбинантен гликопротеин Е на варицела зостер вирус с адювант AS01_B

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

захароза
полисорбат 80
натриев дихидрогенфосфат дихидрат
дикалиев фосфат
диолеоилфосфатидилхолин
холестерол
натриев хлорид
безводен динатриев фосфат
калиев дихидрогенфосфат
вода за инжекции

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и суспензия за инжекционна суспензия

1 флакон: прах (антиген)
1 флакон: суспензия (адювант)

10 флакона: прах (антиген)
10 флакона: суспензия (адювант)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение

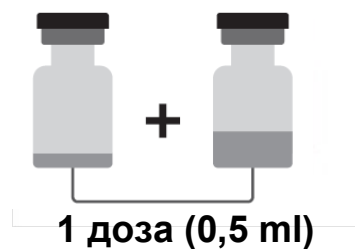
6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Прах и суспензия за разтваряне преди приложение

Антиген Аджувант



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

В-1330 Rixensart, Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1272/001 – 1 флакон и 1 флакон

EU/1/18/1272/002 – 10 флакона и 10 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Антиген за Shingrix
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се смеси с адюванта.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН СЪС СУСПЕНЗИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Адювант за Shingrix

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се смеси с антигена.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза (0,5 ml)

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Shingrix прах и суспензия за инжекционна суспензия Ваксина срещу херпес зостер (рекомбинантна, с адювант) (Herpes zoster vaccine (recombinant, adjuvanted))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Shingrix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Shingrix
3. Как се прилага Shingrix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Shingrix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Shingrix и за какво се използва

За какво се използва Shingrix

Shingrix е ваксина, която помага за предпазване на възрастни от херпес зостер и постхерпетична невралгия (ПХН) – продължителната невралгична болка след херпес зостер.

Shingrix се прилага при:

- възрастни на и над 50-години;
- възрастни на и над 18 години, които са с повишен риск от херпес зостер.

Shingrix не може да се използва за предпазване от варицела.

Какво представлява херпес зостер

- Херпес зостер е обрив с мехурчета, който често е болезнен. Обикновено се развива в една част на тялото и може да продължи няколко седмици.
- Херпес зостер се причинява от същия вирус, който причинява варицела.
- След като сте боледували от варицела, вирусът, който я е причинил, остава в тялото Ви в нервните клетки.
- Понякога след много години, ако имунната Ви система (естествената защита на организма) се отслаби (поради остаряване, заболяване или лекарство, което приемате), вирусът може да причини херпес зостер.

Усложнения, свързани с херпес зостер

Херпес зостер може да доведе до усложнения.

Най-често срещаното усложнение на херпес зостер е:

- продължителна невралгична болка, наречена постхерпетична невралгия или ПХН. След като мехурчетата на херпесния обрив заздравеят, може да имате болка, която да продължи с месеци или години и може да е силна.

Други усложнения на херпес зостер са:

- белези, където са били мехурчетата.
- кожни инфекции, слабост, мускулна парализа и загуба на слуха или зрението – те са по-редки.

Как действа Shingrix

Shingrix напомня на организма Ви за вируса, който причинява херпес зостер. Това помага на имунната Ви система (естествена защита на организма) да стои подготвена да се бори срещу вируса и да Ви предпази от херпес зостер и усложненията.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Shingrix

Shingrix не трябва да Ви се прилага, ако

- сте алергични към активните вещества или към някоя от останалите съставки на тази ваксина (изброени в точка 6). Признаците на алергична реакция може да включват сърбящ кожен обрив, задух и подуване на лицето или езика.

Shingrix не трябва да Ви се прилага, ако някое от гореизброените състояния се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви бъде приложен Shingrix, ако:

- имате тежка инфекция с висока температура (треска). В тези случаи може да се наложи ваксинацията да бъде отложена докато се възстановите. Лека инфекция, като например настинка, не би трябвало да е проблем, но първо говорете с лекаря си.
- имате нарушение, свързано с кръвене, или лесно получавате синини.

Ако някое от посочените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви бъде приложен Shingrix.

Преди или след всяко инжектиране с игла може да настъпи припадък. Затова кажете на лекаря или медицинската сестра, ако сте припадали при предишна инжекция.

Shingrix не може да се използва за лечение, ако вече имате херпес зостер или усложнения, свързани с херпес зостер.

Както всички ваксини, Shingrix може да не защити напълно всички ваксинирани.

Говорете с лекаря си, ако след прилагане на Shingrix се появи временно възпаление на нервите, причиняващо болка, слабост и парализа (наречено синдром на Гилен-Баре). Съобщен е леко повишен риск за поява на синдром на Гилен-Баре след прилагане на Shingrix при хора на възраст на и над 65 години (оценен като 3 допълнителни случая на милион приложени дози ваксина).

Други лекарства и Shingrix

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, които се отпускат без рецепта, или ако наскоро Ви е приложена някаква друга ваксина.

Shingrix може да се прилага по едно и също време с други ваксини. За всяка ваксина ще се използва различно място на инжектиране.

Ако по едно и също време Ви бъдат приложени 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и Shingrix, вероятността за повишаване на температурата и/или втрисане може да е по-голяма.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Шофиране и работа с машини

Някои от реакциите, описани по-долу в точка 4 „Възможни нежелани реакции“, може временно да засегнат способността Ви за шофиране или работата с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако не се чувствате добре.

Shingrix съдържа натрий и калий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза, т.е. практически не съдържа калий.

3. Как се прилага Shingrix

- Shingrix се прилага като мускулна инжекция (обикновено в горната част на ръката).
- Ще Ви бъдат поставени 2 инжекции с интервал 2 месеца помежду им. Ако е необходима гъвкавост във ваксинационната схема, втората доза може да бъде приложена между 2 и 6 месеца след първата доза. В зависимост от здравословното Ви състояние Вашият лекар може да препоръча втората инжекция да Ви бъде поставена 1 месец след първата инжекция.
- Ще бъдете информирани кога трябва да се върнете за втората доза Shingrix.

Уверете се, че сте завършили пълния курс на ваксинация. Това ще увеличи максимално защитата, която се дава от Shingrix.

Shingrix може да Ви се приложи, ако вече сте били ваксинирани с жива атенюирана ваксина срещу херпес зостер. За повече информация говорете с Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, тази ваксина може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания и след пускането на пазара на Shingrix:

Много чести (може да се появят при повече от 1 на 10 дози от ваксината):

- главоболие
- стомашни и храносмилателни оплаквания (включително гадене, повръщане, диария и/или болка в стомаха)
- мускулна болка (миалгия)
- болка, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране
- чувство на умора
- втрисане
- повишена температура

Чести (може да се появят при до 1 на 10 дози от ваксината):

- сърбеж на мястото на инжектиране
- общо неразположение

Нечести (може да се появят при до 1 на 100 дози от ваксината)

- подути жлези на шията, подмишницата или слабините
- болка в ставите

Редки (може да се появят при до 1 на 1 000 дози от ваксината)

- алергични реакции, включително обрив, копривна треска (уртикария), подуване на лицето, езика или гърлото, което може да причини затруднения в преглъщането или дишането (ангиоедем)

Повечето от тези нежелани реакции са леки до умерени и не са дълготрайни.

Имунокомпрометирани възрастни на 18-49 години може да получат повече нежелани реакции в сравнение с имунокомпрометирани възрастни на ≥ 50 години.

Хората на възраст 50-69 години може да получат повече нежелани реакции в сравнение с тези на възраст ≥ 70 години

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Shingrix

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Shingrix

- Активни вещества:

След разтваряне една доза (0,5 ml) съдържа:
гликопротеин Е антиген² на варицела зостер вирус¹ 50 микрограма

¹ варицела зостер вирус = VZV

² с адювант AS01_B, съдържащ:

растителен екстракт от *Quillaja saponaria* Molina, фракция 21 (QS-21) 50 микрограма
3-О-дезацил-4'-монофосфорилилипид А (MPL) от *Salmonella minnesota* 50 микрограма

Гликопротеин Е е протеин, който се намира във варицела зостер вируса. Този протеин не е инфекциозен.

Адювантът (AS01_B) служи за подобряване на отговора на организма към ваксината.

- Други съставки:
 - **Прах:** захароза, полисорбат 80 (E 433), натриев дихидрогенфосфат дихидрат (E 339), дикалиев фосфат (E 340)
 - **Суспензия:** диолеилфосфатидилхолин (E 322), холестерол, натриев хлорид, безводен динатриев фосфат (E 339), калиев дихидрогенфосфат (E 340) и вода за инжекции
- Вижте точка 2 “Shingrix съдържа натрий и калий”.

Как изглежда Shingrix и какво съдържа опаковката

Прах и суспензия за инжекционна суспензия. Прахът е бял. Суспензията е опалесцентна безцветна до бледокафеникава течност.

Една опаковка от Shingrix се състои от:

- Прах (антиген) за 1 доза във флакон
- Суспензия (адювант) за 1 доза във флакон

Shingrix се предлага в опаковка по 1 флакон прах и 1 флакон суспензия или в опаковка по 10 флакона прах и 10 флакона суспензия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

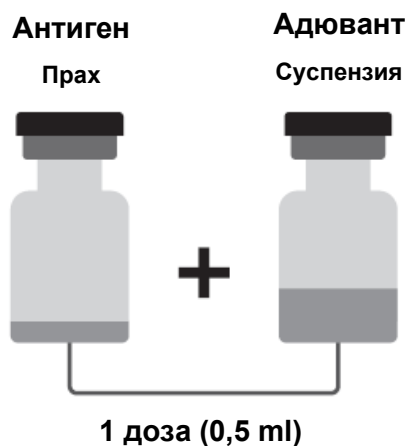
Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Shingrix се предлага под формата на флакон с кафява отчупваща се капачка, съдържащ прах (антиген) и флакон със синьо-зелена отчупваща се капачка, съдържащ суспензия (адювант). Прахът трябва да се разтвори в суспензията преди приложение.



Прахът и суспензията трябва да се прегледат за чужди частици и/или промяна във външния вид. Ако се наблюдава някое от двете, не реконституирайте ваксината.

Как се приготвя Shingrix:

Shingrix трябва да се реконституира преди приложение.

1. Изтеглете цялото съдържание на флакона със суспензията в спринцовката.
2. Добавете цялото съдържание на спринцовката във флакона, съдържащ праха.
3. Разклатете внимателно, докато прахът се разтвори напълно.

Реконституираната ваксина е опалесцентна безцветна до бледокафеникава течност.

Реконституираната ваксина трябва да се прегледа за чужди видими частици и/или промяна във външния вид. Ако се наблюдава някое от двете, не прилагайте ваксината.

След реконституиране ваксината трябва да се използва незабавно. Ако това не е възможно, ваксината трябва да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Ако не се използва в рамките на 6 часа, трябва да се изхвърли.

Преди приложение:

1. Изтеглете в спринцовката цялото съдържание на флакона, съдържащ реконституираната ваксина.
2. Сменете иглата, така че да използвате нова игла, за да приложите ваксината.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.