

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Shingrix pulver og suspension til injektionsvæske, suspension.
Herpes zoster-vaccine (rekombinant, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Efter rekonstitution indeholder én dosis (0,5 ml):
Varicella zoster-virus¹ glykoprotein E-antigen^{2,3} 50 mikrogram

¹ Varicella zoster-virus = VZV

² adjuveret med AS01_B indeholdende:

planteekstrakt *Quillaja saponaria* Molina, fraktion 21 (QS-21) 50 mikrogram

3-O-desacyl-4'-monophosphoryllipid A (MPL) fra *Salmonella minnesota* 50 mikrogram

³ glykoprotein E (gE) produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og suspension til injektionsvæske, suspension.
Pulveret er hvidt.
Suspensionen er en opaliserende, farveløs til lys brunlig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Shingrix er indiceret til forebyggelse af herpes zoster (HZ) og postherpetisk neuralgi (PHN), hos:

- voksne i alderen 50 år eller ældre;
- voksne i alderen 18 år eller ældre med øget risiko for HZ.

Shingrix skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Det primære vaccinationsprogram består af to doser på 0,5 ml hver: en initialdosis efterfulgt af endnu en dosis 2 måneder senere.

Hvis der er behov for fleksibilitet i vaccinationsprogrammet, så kan den anden dosis administreres mellem 2 og 6 måneder efter den første dosis (se pkt. 5.1).

For personer som er, eller kan forventes at blive, immundeficiente eller immunsupprimerede på grund af enten sygdom eller behandling og som vil have gavn af et kortere vaccinationsprogram, kan den anden dosis gives 1 til 2 måneder efter den initiale dosis (se pkt. 5.1).

Det er ikke klarlagt, om der er behov for booster doser efter det primære vaccinationsprogram (se pkt. 5.1).

Shingrix kan gives med det samme program til personer, der tidligere er vaccineret med levende svækket HZ vaccine (se pkt. 5.1).

Shingrix er ikke indiceret til forebyggelse af primær varicella-infektion (skoldkopper).

Pædiatrisk population

Shingrix' sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. Der findes ingen tilgængelige data.

Administration

Kun til intramuskulær injektion, fortrinsvis i deltoidmusklen.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør navnet og batchnummeret af det administrerede lægemiddel registreres tydeligt.

Inden vaccination

Som ved alle injicerbare vacciner skal den passende medicinske behandling og overvågning altid være klar i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Som ved andre vacciner skal vaccination med Shingrix udsættes hos personer, der lider af akut og svær febersygdom. Tilstedeværelse af en mindre infektion, såsom forkølelse, bør imidlertid ikke føre til udsættelse af vaccinationen.

Som det er tilfældet for alle vacciner, er det ikke sikkert, at alle vaccinerede personer opnår et tilstrækkeligt immunrespons.

Vaccinen er udelukkende til profylaktisk brug og er ikke beregnet til behandling af eksisterende klinisk sygdom.

Vaccinen må ikke administreres intravaskulært eller intradermalt.

Subkutan administration frarådes.

Forkert administration ad subkutan vej kan medføre en stigning i forbigående lokale reaktioner.

Shingrix skal anvendes med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller koagulationsforstyrrelser, da blødninger kan forekomme efter intramuskulær administration til disse personer.

Synkope (besvimelse) kan forekomme efter, eller endda før, enhver vaccination som en psykogen reaktion på kanylestikket. Dette kan ledsages af flere neurologiske tegn, såsom forbigående

symsforstyrrelse, paræstesi og tonisk-kloniske bevægelser af ekstremiteter under opvågningen. Det er vigtigt, at der er procedurer på plads, så skader på grund af besvimelser undgås.

Der findes ingen data om sikkerhed, immunogenicitet eller virkning, som understøtter udskiftning af en dosis Shingrix med en dosis af en anden HZ-vaccine.

Der er begrænsede data til at understøtte brugen af Shingrix hos personer med HZ i anamnesen og svage personer, herunder patienter med flere komorbiditeter (se pkt. 5.1). Sundhedspersonalet skal derfor på individuel basis afveje fordelene og risiciene ved HZ-vaccination.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Shingrix kan gives samtidig med ikke-adjuveret, inaktiveret sæsoninfluenzavaccine, 23-valent pneumokokpolysaccharid vaccine (PPV23) eller reduceret antigen difteri-tetanus-acellulær pertussis vaccine (dTpa). Vaccinerne skal administreres på forskellige injektionssteder.

I tre kontrollerede, ublindede kliniske fase III-studier blev voksne ≥ 50 år randomiseret til at modtage to doser Shingrix med 2 måneders mellemrum, enten administreret samtidig ved første dosis eller ikke samtidig med en ikke-adjuveret, inaktiveret sæsoninfluenzavaccine (N= 828; Zoster-004), en PPV23 vaccine (N=865; Zoster-035) eller en dTpa vaccine fremstillet med 0,3 milligram Al^{3+} (N=830; Zoster-042). Immunresponsen var ikke påvirket for de samtidigt administrerede vacciner, med undtagelse af lavere geometriske middelkoncentrationer (GMCs) for en af pertussis antigenerne (pertactin), når Shingrix blev administreret samtidig med dTpa vaccinen. Den kliniske relevans af disse data er ikke kendt.

Bivirkninger som feber og rysten var hyppigere, når PPV23 vaccinen blev givet samtidig med Shingrix.

Samtidig brug med andre vacciner anbefales ikke på grund af manglende data.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af Shingrix til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryo-/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Som forholdsregel foretrækkes det at undgå anvendelse af Shingrix under graviditet.

Amning

Indvirkningen på ammede spædbørn ved administration af Shingrix til deres mødre er ikke undersøgt. Det er ukendt, om Shingrix udskilles i human mælk.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier om virkningen af Shingrix på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Shingrix kan have en mindre indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i 2-3 dage efter vaccinationen. Træthed og utilpashed kan forekomme efter administration (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Hos voksne i alderen 50 år og derover, var de hyppigst rapporterede bivirkninger smerter på injektionsstedet (68,1 % samlet/dosis; 3,8 % alvorlig/dosis), myalgi (32,9 % samlet/dosis; 2,9 % alvorlig/dosis), træthed (32,2 % samlet/dosis; 3,0 % alvorlig/dosis) og hovedpine (26,3 % samlet/dosis; 1,9 % alvorlig/dosis). De fleste af disse bivirkninger var ikke langvarige (median varighed på 2 til 3 dage). Bivirkninger rapporteret som alvorlige varede 1 til 2 dage.

Hos voksne ≥ 18 år med immundefekt eller immunsuppression på grund af sygdom eller behandling (refereret til som immunkompromitteret (IK)) var sikkerhedsprofilen konsistent med den, der blev observeret hos voksne på 50 år eller derover. Der er begrænsede data hos voksne i alderen 18-49 år med en øget risiko for HZ, som ikke er IK.

Overordnet set var der en højere forekomst af nogle bivirkninger hos yngre aldersgrupper:

- studier med IK voksne ≥ 18 år (samlet analyse): forekomsten af smerter på injektionsstedet, træthed, myalgi, hovedpine, kulderystelser og feber var højere hos voksne i alderen 18-49 år sammenlignet med voksne på 50 år eller derover.
- studier med voksne ≥ 50 år (samlet analyse): forekomsten af myalgi, træthed, hovedpine, kulderystelser, feber og gastrointestinale symptomer var højere hos voksne i alderen 50-69 år sammenlignet med personer på 70 år og derover.

Liste over bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsprofilen, der præsenteres nedenfor, er baseret på en poollet analyse med data genereret fra placebokontrollerede kliniske studier med 5.887 voksne i alderen 50-69 år og 8.758 voksne i alderen ≥ 70 år.

I kliniske studier med IK voksne ≥ 18 år (1.587 forsøgspersoner) er sikkerhedsprofilen i overensstemmelse med data, der er vist i nedenstående tabel.

Bivirkninger rapporteret under overvågning efter markedsføring er også medtaget i nedenstående tabel. De rapporterede bivirkninger er anført i henhold til følgende hyppighed:

Meget almindelig	($\geq 1/10$)
Almindelig	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Ikke almindelig	($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Sjælden	($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Meget sjælden	($< 1/10.000$)

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse ¹	Hypighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	lymfadenopati
Immunsystemet	Sjælden	Overfølsomhedsreaktioner herunder udslæt, urticaria, angioødem ²
Nervesystemet	Meget almindelig	hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	gastrointestinale symptomer (inklusive kvalme, opkastning, diarré og/eller abdominalsmerter)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	myalgi
	Ikke almindelig	artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	reaktioner på injektionsstedet (såsom smerte, rødme, hævelse), træthed, kulderystelser, feber
	Almindelig	pruritus på injektionsstedet, utilpashed

¹Baseret på MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities*) terminologi.

²Bivirkninger fra spontane indberetninger

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Varicella zoster-vacciner, ATC-kode: J07BK03.

Virkningsmekanisme

Via kombination af det VZV-specifikke antigen (gE) med et adjuverende system (AS01_B) er Shingrix designet til at fremkalde antigenspecifikke cellulære og humorale immunrespons hos personer med eksisterende immunitet over for VZV.

Prækliniske data viser, at AS01_B fremkalder en lokal og forbigående aktivering af det innate immunsystem via specifikke molekulære veje. Dette faciliterer rekruttering og aktivering af antigenpræsenterende celler, der bærer gE-afledte antigener i den drænende lymfeknude, hvilket igen medfører dannelse af gE-specifikke CD4⁺ T-celler og antistoffer. Den adjuverende effekt af AS01_B er resultatet af interaktioner mellem MPL og QS-21 formuleret i liposomer.

Shingrix' virkning

Virkning mod Herpes zoster (HZ) og postherpetisk neuralgi (PHN)

To placebokontrollerede, observatørblindede fase III-studier af Shingrix' virkning, blev udført hos voksne ≥ 50 år med to doser administreret med 2 måneders mellemrum:

- ZOE-50 (Zoster-006): Total vaccineret kohorte (TVC) på 15.405 voksne ≥ 50 år, der modtog mindst én dosis af enten Shingrix (N=7.695) eller placebo (N=7.710).
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC på 13.900 voksne ≥ 70 år, der modtog mindst én dosis af enten Shingrix (N=6.950) eller placebo (N=6.950).

Studierne var ikke designet til at demonstrere virkning i undergrupper af svagelige individer, herunder dem, der har flere komorbiditeter, selvom disse personer ikke blev udelukket fra studierne.

To placebokontrollerede, observatørblindede fase III-studier, der evaluerede Shingrix' virkning, blev udført hos IK voksne ≥ 18 år med to doser administreret med 1-2 måneders mellemrum:

- Zoster-002: En TVC bestående af 1.846 personer som havde gennemgået autologe hæmatopoietiske stamcelletransplantationer (aHSCT) modtog mindst én dosis af enten Shingrix (N=922) eller placebo (N=924) 50-70 dage efter transplantation. 21,3 % (Shingrix) og 20,5 % (placebo) af personerne modtog mindst én immunsuppressiv behandling (i en varighed på mindst én dag) fra HSCT op til 30 dage efter dosis to (TVC). Andelen af personer med underliggende sygdom var: 53,1 % (Shingrix) og 53,4 % (placebo) for myelomatose (MM) og 46,9 % (Shingrix) og 46,6 % (placebo) for anden diagnose.
- Zoster-039: TVC på 562 personer med hæmatologiske maligniteter, der modtog mindst én dosis af enten Shingrix (N=283) eller placebo (N=279), under et cancerbehandlingsforløb (37 %) eller efter et "fuldt" cancerbehandlingsforløb (63 %). Andelen af personer med underliggende sygdom var: 70,7 % (Shingrix) og 71,3 % (placebo) for MM og andre sygdomme, 14,5 % (Shingrix) og 14,0 % (placebo) for non-Hodgkin B-celle lymfom (NHBCL) og 14,8 % (Shingrix) og 14,7 % (placebo) for kronisk lymfocytisk leukæmi (CLL).

Disse studier var ikke designet til at vurdere virkningen af samtidig anvendelse af immunsuppressiv behandling på vaccinevirkning eller til at vurdere virkningen af specifikke immunsuppressive behandlinger på vaccinevirkning. De fleste personer, der modtog vaccinen, var ikke i immunsuppressiv behandling på vaccinationstidspunktet (se ovenfor). Ikke alle typer immunsuppressive behandlinger blev anvendt i de undersøgte populationer.

Forekomsten af HZ og PHN tilfælde såvel som vaccinevirknings blev evalueret i den modificerede Totale Vaccinerede Kohorte (mTVC), dvs. eksklusive voksne, der ikke fik den anden dosis af vaccinen, eller som fik en bekræftet HZ-diagnose inden for én måned efter den anden dosis.

Shingrix reducerede forekomsten af HZ signifikant sammenlignet med placebo hos:

- voksne ≥ 50 år (ZOE-50): 6 vs. 210 tilfælde;
- voksne ≥ 70 år (samlet analyse af ZOE-50 og ZOE-70): 25 vs. 284 tilfælde;
- voksne ≥ 18 år med aHSCT (Zoster -002): 49 vs 135 tilfælde;
- voksne ≥ 18 år med hæmatologiske maligniteter (Zoster -039): 2 vs 14 tilfælde. Vaccinevirkning blev beregnet post-hoc.

Resultater af vaccinenes virkning mod HZ er præsenteret i tabel 1.

Tabel 1: Shingrix' virkning mod HZ (mTVC)

Alder (år)	Shingrix			Placebo			Vaccinens virkning (%) [95 % CI]
	Antal evaluerbare personer	Antal tilfælde af HZ	Incidensrate pr. 1.000 personår	Antal evaluerbare personer	Antal tilfælde af HZ	Incidensrate pr. 1.000 personår	
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]
Poolet ZOE-50 og 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*** (aHSCT modtagere#)							
≥ 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 (patienter med hæmatologiske maligniteter#)							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

CI Konfidensinterval

* Over en median opfølgingsperiode på 3,1 år

** Over en median opfølgingsperiode på 4,0 år

Data for personer ≥ 70 år stammer fra de præspecifiserede poolet analyse af ZOE-50 og ZOE-70(mTVC), da disse analyser giver de mest solide estimater for vaccinenes virkning i denne aldersgruppe.

*** Over en median opfølgingsperiode på 21 måneder

**** VE-beregning blev udført post-hoc; median opfølgingsperiode på 11,1 måneder

Antiviral profylakse i overensstemmelse med lokal standardbehandling var tilladt

Ca. 13.000 forsøgspersoner med underliggende medicinske tilstande, herunder tilstande, der er forbundet med en højere risiko for HZ blev inkluderet i ZOE-50 og ZOE-70. Post-hoc analyse af virkningen mod bekræftet HZ, der blev udført hos patienter med almindelige tilstande (kronisk nyresygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom, koronararteriesygdom, depression eller diabetes mellitus) indikerer, at vaccinenes virkning er ens med den samlede HZ-effekt.

Shingrix reducerede forekomsten af PHN signifikant i sammenligning med placebo hos:

- voksne ≥ 50 år (ZOE-50): 0 vs. 18 tilfælde;
- Voksne ≥ 70 år (poolet analyse af ZOE-50 og ZOE-70): 4 vs. 36 tilfælde;
- voksne ≥ 18 år med aHSCT (Zoster-002): 1 vs 9 tilfælde.

Resultater af vaccinenes virkning mod PHN præsenteret i tabel 2.

Tabel 2: Shingrix' virkning mod PHN

Alder (år)	Shingrix			Placebo			Vaccinens virkning (%) [95 % CI]
	Antal evaluerbare personer	Antal tilfælde af PHN*	Incidensrate pr. 1.000 personår	Antal evaluerbare personer	Antal tilfælde af PHN	Incidensrate pr. 1.000 personår	
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]
Poolet ZOE-50 og 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**** (aHSCT modtagere #)							
≥ 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 blev defineret som zoster-associeret smerte vurderet til ≥ 3 (på en skala fra 0-10), vedvarende eller optrædende mere end 90 dage efter debut af zosterudslæt ifølge Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)

CI Konfidensinterval

** Over en median opfølgingsperiode på 4,1 år

*** Over en median opfølgingsperiode på 4,0 år

Data for personer ≥ 70 år stammer fra de præspecifiserede poolet analyse af ZOE-50 og ZOE-70 (mTVC), da disse analyser giver de mest solide estimater for vaccinenes virkning i denne aldersgruppe.

**** Over en median opfølgingsperiode på 21 måneder

§ Ikke statistisk signifikant

Antiviral profylakse i overensstemmelse med lokal standardbehandling var tilladt

Fordelen ved Shingrix til forebyggelse af PHN kan tilskrives vaccinenes effekt på forebyggelse af HZ. Der kunne ikke påvises en yderligere reduktion i forekomsten af PHN hos forsøgspersoner med bekræftet HZ på grund af det begrænsede antal HZ-tilfælde i vaccinegruppen.

I det fjerde år efter vaccination var virkningen mod HZ 93,1 % (95 % CI: 81,2; 98,2) og 87,9 % (95 % CI: 73,3; 95,4) hos henholdsvis voksne ≥ 50 år (ZOE-50) og voksne ≥ 70 år (poolet ZOE-50 og ZOE-70).

Beskyttelsens varighed ud over 4 år er på nuværende tidspunkt under undersøgelse.

Under en opfølgingsperiode i Zoster-002, der startede 1 måned efter dosis to (dvs. svarende til ca. 6 måneder efter aHSCT) indtil 1 år efter aHSCT, når risikoen for HZ er højest, var virkningen mod HZ 76,2 % (95 % CI: 61,1; 86,0).

Virkning mod HZ-relaterede komplikationer ud over PHN

De evaluerede HZ-relaterede komplikationer (ud over PHN) var: HZ-vaskulitis, dissemineret sygdom, oftalmisk sygdom, neurologisk sygdom inklusive slagtilfælde, og visceral sygdom. I den poolede analyse af ZOE-50 og ZOE-70 reducerede Shingrix signifikant disse HZ-relaterede komplikationer med 93,7 % (95 % CI: 59,5; 99,9) og 91,6 % (95 % CI: 43,3; 99,8) hos henholdsvis voksne ≥ 50 år (1 vs. 16 tilfælde) og voksne ≥ 70 år (1 vs. 12 tilfælde). Der blev ikke rapporteret tilfælde af visceral sygdom eller slagtilfælde under disse studier.

I Zoster-002 reducerede Shingrix signifikant HZ-relaterede komplikationer med 77,8 % (95% CI: 19,0; 96,0) hos aHSCT-modtagere ≥ 18 år (3 vs 13 tilfælde).

Derudover reducerede Shingrix i Zoster-002 signifikant HZ-relaterede hospitalsindlæggelser med 84,7 % (95 % CI: 32,1; 96,6) (2 vs 13 tilfælde).

Shingrix' effekt på HZ-relaterede smerter

I ZOE-50 and ZOE-70 var der samlet set en generel tendens mod mindre alvorlige HZ-relaterede smerter hos forsøgspersoner, der blev vaccineret med Shingrix, sammenlignet med placebo. Som følge af vaccinenes høje effekt mod HZ blev der indsamlet et lavt antal gennembrudstilfælde, og det var derfor ikke muligt at drage endelige konklusioner om disse studiemål.

Hos voksne ≥ 70 år med mindst én bekræftet HZ-episode (ZOE-50 og ZOE-70 poolet), reducerede Shingrix anvendelse og varighed af HZ-relateret smertestillende medicin signifikant med henholdsvis 39,0 % (95 % CI: 11,9; 63,3) og 50,6 % (95 % CI: 8,8; 73,2). Medianvarigheden for brug af smertestillende medicin var 32,0 og 44,0 dage i henholdsvis Shingrix- og placebogruppen.

Hos forsøgspersoner med mindst én bekræftet HZ-episode, reducerede Shingrix den maksimale gennemsnitlige smerte-score sammenlignet med placebo over hele HZ-episoden (gennemsnit = 3,9 vs. 5,5; P-værdi = 0,049 og gennemsnit = 4,5 vs. 5,6; P-værdi = 0,043 hos voksne henholdsvis ≥ 50 år (ZOE-50) og ≥ 70 år (ZOE-50 og ZOE-70 poolet)). Shingrix reducerede derudover den maksimale værste smerte-score for forsøgspersoner ≥ 70 år (ZOE-50 og ZOE-70 poolet) sammenlignet med placebo over hele HZ-episoden (gennemsnit = 5,7 vs. 7,0; P-værdi = 0,032) signifikant. Sygdomsbyrde-scoren (*burden-of-illness* (BOI)) inkorporerer forekomsten af HZ med sværhedsgraden og varigheden af akut og kronisk HZ-associeret smerte over en periode på 6 måneder efter første forekomst af udslæt.

Virkingen på reduktion af BOI var 98,4 % (95 % CI: 92,2; 100) hos forsøgspersoner ≥ 50 år (ZOE-50) og 92,1 % (95 % CI: 90,4; 93,8) hos forsøgspersoner ≥ 70 år (ZOE-50 og ZOE-70 poolet).

I Zoster-002 reducerede Shingrix varigheden af de alvorlige 'værste' HZ-relaterede smerter med 38,5 % (95 % CI: 11,0; 57,6) hos aHSCT-modtagere ≥ 18 år med mindst en bekræftet HZ-episode. Shingrix reducerede signifikant den maksimale gennemsnitlige smerte score versus placebo under hele HZ-episoden (middelværdi = 4,7 vs. 5,7, P-værdi = 0,018) og den maksimale "værste" smertescore versus placebo over hele HZ-episoden (middelværdi = 5,8 vs. 7,1, P-værdi = 0,011).

Procentdelen af personer med mindst en bekræftet HZ-episode i Zoster-002, som anvendte mindst en slags smertemedicin, var 65,3 % og 69,6 % i henholdsvis Shingrix og placebogruppen. Mediantiden for anvendelse af smertemedicin var 21,5 og 47,5 dage i henholdsvis Shingrix og placebogruppen.

Derudover var virkningen i reduktion af BOI i Zoster-002 82,5 % (95 % CI: 73,6 %, 91,4 %).

Shingrix' immunogenicitet

Der er ikke fastlagt noget immunologisk korrelat til beskyttelse. Derfor er niveauet af immunrespons, der giver beskyttelse mod HZ ikke kendt.

Hos voksne ≥ 50 år, blev immunresponsen for Shingrix, der blev administreret i to doser med 2 måneders mellemrum, evalueret i en undergruppe af forsøgspersoner fra fase III-virkningsstudierne ZOE-50 [humoral immunitet og cellemedieret immunitet (CMI)] og ZOE-70 (humoral immunitet). Det gE-specifikke immunrespons (humoral og CMI) fremkaldt af Shingrix én måned efter dosis to er præsenteret i henholdsvis tabel 3 og 4.

Tabel 3: Humoral immunogenicitet af Shingrix hos voksne ≥ 50 år (ATP-kohorte for immunogenicitet)

Anti-gE-immunrespons [^]						
Alders-gruppe (år)	Måned 3*			Måned 38**		
	N	GMC (mIU/ml) (95 % CI)	Median gange stigning i koncentration vs. pre-vaccination (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/ml) (95 % CI)	Median gange stigning i koncentration vs. pre-vaccination (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)
Poolet ZOE-50 og 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 i henhold til protokollen

[^] Anti-gE-immunrespons = anti-gE-antistofniveauer målt med anti-gE-enzymforbundet immunosorbentanalyse (gE ELISA)

* Måned 3 = 1 måned efter dosis nr. 2** Måned 38 = 3 år efter dosis nr. 2

N Antal evaluerbare forsøgspersoner på det specificerede tidspunkt (til GMC)

CI Konfidensinterval

GMC Geometrisk middelkoncentration

Q1; Q3 Første og tredje kvartil

Tabel 4: Cellemedieret immunogenicitet for Shingrix hos voksne ≥ 50 år (ATP-kohorte for immunogenicitet)

gE-specifik CD4[2+] T-cellerespons [^]						
Alders-gruppe (år)	Måned 3*			Måned 38**		
	N	Median hyppighed (Q1; Q3)	Median gange stigning i hyppighed vs. pre-vaccination (Q1; Q3)	N	Median hyppighed (Q1; Q3)	Median gange stigning i hyppighed vs. pre-vaccination (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)
$\geq 70^{***}$	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 I henhold til protokollen

[^] gE-specifikt CD4[2+] T-cellerespons = gE-specifikt CD4+ T-celleaktivitet målt med intracellulært cytokin farvnings-analyse (ICS) (CD4[2+] T-celler = CD4+ T-celler, der udtrykker mindst 2 ud af 4 udvalgte immunmarkører)

- * Måned 3 = 1 måned efter dosis nr. 2
 ** Måned 38 = 3 år efter dosis nr. 2
 N Antal evaluerbare forsøgspersoner på det specificerede tidspunkt for den mediane hyppighed
 Q1; Q3 Første og tredje kvartil
 *** De gE-specifikke CD4[2+]-data i aldersgruppen ≥ 70 år blev kun genereret i ZOE-50, da CD4+ T-celleaktivitet ikke blev vurderet i ZOE-70

Data fra et ublindt, opfølgende klinisk fase II-studie med en enkelt gruppe voksne ≥ 60 år (Zoster-024) tyder på, at det vaccinefremkaldte immunrespons (humoralt og CMI) varer ved i op til ca. 6 år efter et 0, 2-måneders-vaccinationsprogram (N= 119). Den mediane anti-gE-antistofkoncentration var større end 7 gange over den mediane baselinekoncentration før vaccinationen. Den mediane hyppighed af gE-specifikke CD4[2+] T-celler var større end 3,7 gange over den mediane baseline hyppighed før vaccinationen.

Hos IK voksne ≥ 18 år blev de humorale og CMI-responser på Shingrix, givet som to doser med 1-2 måneders mellemrum, evalueret i:

- et fase I/II-studie: Zoster-015 (HIV-inficerede personer, hvoraf hovedparten (76,42%) var stabile i antiretroviral behandling (i mindst ét år) med et CD4 T-celletal ≥ 200 /mm³);
- et fase II/III-studie: Zoster-028 (patienter med solid tumorer, der gennemgår kemoterapi);
- tre fase III-studier: Zoster-002 (aHSCT-modtagere, der er vaccineret efter transplantation), Zoster-039 (patienter med hæmatologiske maligniteter, der er vaccineret under et kræftbehandlingsforløb eller efter det fulde kræftbehandlingsforløb) og Zoster-041 (nyretransplantationspatienter i kronisk immunsuppressiv behandling på vaccinationstidspunktet).

De gE-specifikke immunrespons (humorale og CMI) fremkaldt af Shingrix én måned efter dosis to i alle undersøgte IK-populationer er vist i henholdsvis tabel 5 og 6.

Tabel 5: Humoral immunogenicitet af Shingrix hos IK voksne ≥ 18 år (ATP-kohorte for immunogenicitet)

Anti-gE-immunrespons [^]					
Måned 3			Måned 13/18/25		
N	GMC (mIE/ml) (95 % CI)	Median gange stigning i koncentration vs. pre-vaccination (Q1; Q3)	N	GMC (mIE/ml) (95 % CI)	Median gange stigning i koncentration vs. pre-vaccination (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSCT modtagere)					
82	12.753,2 (7.973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Måned 13: 3.183,8 (1.869,8; 5.421,2)	Måned 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Måned 25: 2.819,0 (1.387,1; 5.729,1)	Måned 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (patienter med solide tumorer)					
87	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Måned 13: 4.477,3 (3.482,4; 5.756,3)	Måned 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (patienter med hæmatologiske maligniteter)					

217	13.445,6 (10.158,9; 17.795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Måned 13: 5.202,7 (4.074,8; 6.642,8)	Måned 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (nyretransplantationspatienter)					
121	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Måned 13: 8.545,1 (6.753,7; 10.811,5)	Måned 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (HIV-inficerede patienter)					
53	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Måned 18: 25.242,2 (19.618,9; 32.477,3)	Måned 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP I henhold til protokollen

^ Anti-gE-immunrespons = anti-gE-antistofniveauer målt med anti-gE-enzymforbundet immunsorbentanalyse (gE ELISA)

N Antal evaluerbare forsøgspersoner på det specificerede tidspunkt (til GMC)

CI Konfidensinterval

GMC Geometrisk middelmiddelkoncentration

Q1; Q3 Første og tredje kvartil

I Zoster-028 var GMC 1 måned efter dosis to 22.974, 3 (19.080,0;27663,5) i gruppen, der modtog den første dosis af Shingrix mindst 10 dage før en kemoterapicyklus (Prechemo-gruppe) og 9.328,0 (4.492,5;19.368,2) i gruppen, der modtog den første dosis Shingrix samtidig med kemoterapicyklus (Onchemo-gruppe). I Zoster-039 var GMC 1 måned efter dosis to 19.934,7 (14.674,1;27.081,2) i gruppen, der modtog den første dosis af Shingrix efter det fulde kræftbehandlingsforløb og 5.777,4 (3.342,5;9.985,9) i gruppen, der modtog den første dosis af Shingrix under et kræftbehandlingsforløb.

Den

kliniske relevans med hensyn til effekt på kort og lang sigt, er ukendt.

Tabel 6: Cellemedieret immunogenicitet af Shingrix hos IK voksne ≥ 18 år (ATP-kohorte for immunogenicitet)

gE-specifik CD4[2+] T-cellerespons [^]					
	Måned 3			Måned 13/18/25	
N	Median hyppighed (Q1; Q3)	Median gange stigning i hyppighed vs. pre-vaccination (Q1; Q3)	N	Median hyppighed (Q1; Q3)	Median gange stigning i koncentration vs. pre-vaccination (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSCT modtagere)					
51	6.644,9 (1.438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Måned 13: 1.706,4 (591,4; 5.207,0)	Måned 13: 43,6 (13,1; 977,8)

			30	Måned 25: 2.294,4 (455,2; 3.633,2)	Måned 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (patienter med solide tumorer)					
22	778,8 (393,1; 1.098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Måned 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Måned 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (patienter med hæmatologiske maligniteter)					
53	3.081,9 (1.766,2; 7.413,6)	45,9 (16,4; 2.221,9)	44	Måned 13: 1.006,7 (416,0; 3.284,5)	Måned 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (nyretransplantationspatienter)					
32	2.149,0 (569,4; 3.695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Måned 13: 1.066,3 (424,8; 1.481,5)	Måned 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (HIV-inficerede patienter)					
41	2.809,7 (1.554,5; 4.663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Måned 18: 1.533,0 (770,0; 2.643,1)	Måned 18: 12,0 (5,7; 507,0)

- ATP I henhold til protokollen
^ gE-specifikt CD4[2+] T-cellerespons = gE-specifikt CD4+ T-celleaktivitet målt med intracellulær cytokin farvnings (ICS)-analyse (CD4[2+] T-celler = CD4+ T-celler, der udtrykker mindst 2 ud af 4 udvalgte immunmarkører)
N Antal evaluerbare forsøgspersoner på det specificerede tidspunkt
Q1; Q3 Første og tredje kvartil
* Blod til CMI blev kun indsamlet fra gruppen af forsøgspersoner, der modtog den første dosis Shingrix 8-30 dage før starten af en kemoterapicyklus (dvs. den største gruppe i studiet)

Immunogenicitet hos forsøgspersoner, der får to doser Shingrix med 6 måneders mellemrum

Virningen er ikke vurderet for 0,6-måneders-vaccinationsprogram. I et ublindat, klinisk fase III-studie (Zoster-026), hvor 238 voksne ≥ 50 år blev ligeligt randomiseret til at få to doser Shingrix med 2 eller 6 måneders mellemrum, blev det humorale immunrespons efter 0, 6-måneders-vaccinationprogram demonstreret non-inferiørt til responset efter 0, 2-månedersprogrammet. Anti-gE GMC 1 måned efter sidste vaccinedosis var 38.153,7 mIU/ml (95 % CI: 34.205,8; 42.557,3) og 44.376,3 mIU/ml (95 % CI: 39.697,0; 49.607,2), for henholdsvis 0, 6-måneders-vaccinationsprogrammet og 0,2-måneders-vaccinationsprogrammet.

Personer med HZ i anamnesen inden vaccination

Personer med HZ i anamnesen blev udelukket fra ZOE-50 og ZOE-70. I et ublindat, ukontrolleret, klinisk fase III-studie (Zoster-033), fik 96 voksne ≥ 50 år, med en læge-dokumenteret anamnese med HZ, to doser Shingrix 2 måneder fra hinanden. Det var ikke en del af studiets procedurer, at bekræfte HZ-tilfælde via et laboratorium. Anti-gE GMC 1 måned efter den sidste vaccinedosis var 47.758,7 mIU/ml (95 % CI: 42.258,8; 53.974,4). Der var 9 rapporter om mistænkt HZ hos 6 forsøgspersoner over en opfølgingsperiode på et år. Dette er en højere tilbagefaldsrate end generelt rapporteret i observationsstudier hos uvaccinerede personer med HZ i anamnesen.

Immunogenicitet hos personer der tidligere er vaccineret med levende svækket herpes zoster (HZ) vaccine

I et ublindet, multicenter, fase III klinisk studie (Zoster-048) blev et program bestående af to doser Shingrix med 2 måneders mellemrum vurderet hos 215 voksne ≥ 65 år med en tidligere vaccinationshistorie med en levende svækket HZ vaccine der lå ≥ 5 år tidligere, sammenlignet med 215 matchede personer der aldrig før havde fået en levende svækket HZ vaccine. Immunresponsen for Shingrix var ikke påvirket af tidligere vaccination med levende svækket HZ vaccine.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Shingrix i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i forebyggelse af reaktivering af Varicella zoster-virus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af akut toksicitet og toksicitet efter gentagne doser, lokal tolerance, kardiovaskulær/respiratorisk sikkerhedsfarmakologi samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver (gE-antigen):

Saccharose

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (E 339)

Dikaliumphosphat (E 340)

Suspension (AS01_B adjuverende system):

Dioleoylphosphatidylcholin (E 322)

Cholesterol

Natriumchlorid

Dinatriumphosphat, vandfri (E 339)

Kaliumdihydrogenphosphat (E 340)

Vand til injektionsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter rekonstitution:

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 24 timer ved 30 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal vaccinen anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 6 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

- Pulver til 1 dosis i et hætteglas (type I-glas) med en prop (butylgummi)
- Suspension til 1 dosis i et hætteglas (type I-glas) med en prop (butylgummi).

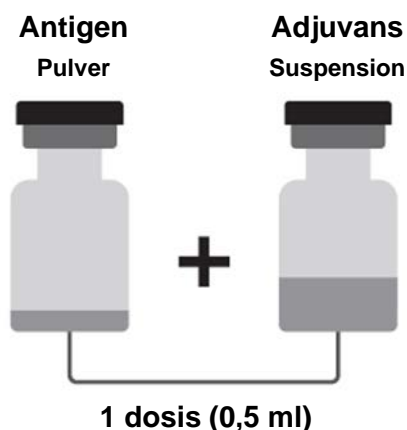
Shingrix er tilgængelig i en pakningsstørrelse med 1 hætteglas med pulver plus 1 hætteglas med suspension eller i en pakningsstørrelse med 10 hætteglas med pulver plus 10 hætteglas med suspension.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Shingrix fås som et hætteglas med et brunt, aftageligt låg, der indeholder pulveret (antigen) og et hætteglas med et blågrønt, aftageligt låg, der indeholder suspensionen (adjuvans).

Pulveret og suspensionen skal rekonstitueres før administration.



Pulveret og suspensionen skal inspiceres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller variationer i udseendet. Hvis en af delene observeres, må vaccinen ikke rekonstitueres.

Sådan klargøres Shingrix:

Shingrix skal rekonstitueres før administration.

1. Træk hele indholdet af hætteglasset med suspensionen op i sprøjten.
2. Tilsæt hele sprøjtes indhold til hætteglasset, der indeholder pulveret.
3. Ryst forsigtigt, indtil pulveret er fuldstændigt opløst.

Den rekonstituerede vaccine er en opaliserende, farveløs til lys brunlig væske.

Den rekonstituerede vaccine skal inspiceres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller variationer i udseendet. Hvis en af delene observeres, må vaccinen ikke administreres.

Efter rekonstitution skal vaccinen anvendes straks. Hvis dette ikke er muligt, skal vaccinen opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Hvis den ikke anvendes inden for 6 timer, skal den kasseres.

Før administration:

1. Træk hele indholdet af hætteglasset med den rekonstituerede vaccine op i sprøjten.
2. Skift kanylen, så du bruger en ny kanyle til administration af vaccinen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER
OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**1 HÆTTEGLAS OG 1 HÆTTEGLAS
10 HÆTTEGLAS OG 10 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Shingrix pulver og suspension til injektionsvæske, suspension
Herpes zoster-vaccine (rekombinant, adjuveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder 1 dosis (0,5 ml) 50 mikrogram rekombinant Varicella zoster-virus glykoprotein E, adjuveret med AS01_B

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

saccharose
polysorbat 80
natriumdihydrogenphosphatdihydrat
dikaliumphosphat
dioleoylphosphatidylcholin
cholesterol
natriumchlorid
dinatriumphosphat, vandfri
kaliumdihydrogenphosphat
vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og suspension til injektionsvæske, suspension

1 hætteglas: pulver (antigen)

1 hætteglas: suspension (adjuvans)

10 hætteglas: pulver (antigen)

10 hætteglas: suspension (adjuvans)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

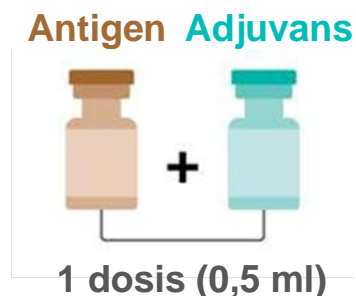
Intramuskulær anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Pulver og suspension skal rekonstitueres før administration



8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1272/001 – 1 hætteglas og 1 hætteglas

EU/1/18/1272/002 – 10 hætteglas og 10 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Antigen til Shingrix
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Blandes med adjuvans

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED SUSPENSION

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Adjuvans til Shingrix

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Blandes med antigen

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Shingrix pulver og suspension til injektionsvæske, suspension

Herpes zoster-vaccine (rekombinant, adjuveret)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Shingrix
3. Sådan får du Shingrix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Anvendelse af Shingrix

Shingrix er en vaccine, der hjælper med at beskytte voksne mod helvedesild (herpes zoster) og postherpetisk neuralgi (PHN), den langvarige nervesmerter som følger efter helvedesild.

Shingrix gives til:

- voksne på 50 år og derover.
- voksne på 18 år og derover med øget risiko for helvedesild.

Shingrix kan ikke anvendes til at forebygge skoldkopper (varicella).

Hvad er helvedesild

- Helvedesild er et udslæt med blærer, som ofte smertefuldt. Det forekommer normalt på én del af kroppen og kan vare i flere uger.
- Helvedesild forårsages af den samme virus, der giver skoldkopper.
- Når du har haft skoldkopper forbliver den virus, der forårsagede det, i kroppens nerveceller.
- Nogle gange, efter mange år, kan virussen forårsage helvedesild, hvis dit immunsystem (kroppens naturlige forsvar) svækkes (på grund af alder, en sygdom eller medicin, du tager).

Komplikationer forbundet med helvedesild

Helvedesild kan give komplikationer.

Den mest almindelige komplikation ved helvedesild er:

- langvarige nervesmerter – kaldet postherpetisk neuralgi eller PHN. Når helvedesildens blærer heler, kan du få smerter, som kan vare i måneder eller år og de kan være voldsomme.

Andre komplikationer ved helvedesild er:

- ar på de steder, hvor blærene har været.
- hudinfektioner, svaghed, muskellammelse og tab af hørelse eller syn – dette er mindre almindeligt.

Sådan virker Shingrix

Shingrix minder din krop om virussen, der forårsager helvedesild. Dette hjælper dit immunsystem (kroppens naturlige forsvar) med at forblive parat til at bekæmpe virussen og beskytte dig mod helvedesild og komplikationer heraf.

2. Det skal du vide, før du får Shingrix

Du må ikke få Shingrix, hvis

- du er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne vaccine (angivet i punkt 6). Tegnene på en allergisk reaktion kan omfatte kløende hududslæt, stakåndethed og hævelse af ansigt eller tunge.

Du må ikke få Shingrix, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Shingrix, hvis:

- du har en alvorlig infektion med høj temperatur (feber). I disse tilfælde skal vaccinationen muligvis udskydes til du er rask. En mindre infektion som for eksempel en forkølelse bør ikke være noget problem, men tal først med lægen.
- hvis du har blødningsforstyrrelser eller nemt får blå mærker.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Shingrix, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Besvimelse kan forekomme før eller efter alle kanylestik. Du skal derfor fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Shingrix kan ikke anvendes som behandling, hvis du allerede har helvedesild eller komplikationer i forbindelse med helvedesild.

Som ved alle vacciner er det ikke sikkert, at Shingrix yder fuld beskyttelse til alle vaccinerede personer.

Brug af anden medicin sammen med Shingrix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, eller hvis du for nylig har fået en anden vaccine.

Shingrix kan gives samtidig med andre vacciner. Der vil blive valgt et forskelligt injektionssted til hver vaccine.

Du kan være mere tilbøjelig til at opleve feber og/eller rysten, når der gives en 23-valent pneumokok-polysaccharidvaccine på samme tid som Shingrix.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får denne vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke kendt, om Shingrix påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må imidlertid ikke føre motorkøretøjer eller betjene maskiner, hvis du føler dig utilpas.

Shingrix indeholder natrium og kalium

Dette lægemiddel indeholder 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

3. Sådan får du Shingrix

- Shingrix gives som en injektion ind i en muskel (sædvanligvis i overarmen).
- Du vil få 2 injektioner med 2 måneders mellemrum. Hvis der er behov for fleksibilitet i vaccinationsprogrammet, kan den anden dosis gives mellem 2 og 6 måneder efter den første dosis.
Baseret på din sygdomstilstand kan din læge også anbefale, at du får anden injektion 1 måned efter den første injektion.
- Du vil få information om, hvornår du skal komme tilbage og få den anden dosis af Shingrix.

Du skal sørge for at fuldføre hele vaccinationsprogrammet. Dette vil maksimere den beskyttelse, som Shingrix yder.

Du kan få Shingrix, selvom du tidligere er blevet vaccineret med en levende, svækket herpes zoster vaccine. Tal med din læge for mere information.

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger rapporteret i kliniske studier med Shingrix:

Meget almindelig (kan forekomme ved flere end 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- hovedpine
- mave- og fordøjelsesproblemer (herunder kvalme, opkastning, diarré og/eller mavesmerter)
- muskelsmerter (myalgi)
- smerter, rødme og hævelser på injektionsstedet
- træthed, kulderystelser, feber.

Almindelig (kan forekomme ved op til 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- kløe på injektionsstedet (pruritus)
- generel utilpashed.

Ikke almindelig (kan forekomme ved op til 1 ud af 100 doser af vaccinen):

- hævede kirtler i nakke, armhule eller i lysken
- ledsmerter.

De fleste af disse bivirkninger er af let til moderat styrke og ikke langvarige.

Voksne i alderen 18-49 år med nedsat immunsystem kan opleve flere bivirkninger sammenlignet med voksne i alderen 50 år og derover med nedsat immunsystem.

Voksne i alderen 50-69 år kan få flere bivirkninger end voksne i alderen fra 70 år og derover.

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring af Shingrix:

Sjælden (kan forekomme ved op til 1 ud af 1.000 doser af vaccinen):

- allergiske reaktioner herunder udslæt, nældefeber (urticaria), hævelse af ansigtet, tungen

eller halsen, der kan gøre det vanskeligt at synke eller trække vejret (angioødem).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Shingrix indeholder

- Aktive stoffer:

Efter rekonstitution indeholder én dosis (0,5 ml):

Varicella zoster-virus¹ glykoprotein E-antigen² 50 mikrogram

¹ Varicella zoster-virus = VZV

² adjuveret med AS01_B indeholdende:

planteekstrakt *Quillaja saponaria* Molina, fraktion 21 (QS-21) 50 mikrogram

3-O-desacyl-4'-monophosphoryllipid A (MPL) fra *Salmonella minnesota*

50 mikrogram

Glykoprotein E er et protein, der er til stede i Varicella zoster-virus. Dette protein er ikke smitsomt.

Adjuvanset (AS01_B) anvendes til at forbedre kroppens reaktion på vaccinen.

- Øvrige indholdsstoffer:
 - **Pulver:** Saccharose, polysorbat 80 (E 433), natriumdihydrogenphosphatdihydrat (E 339), dikaliumphosphat (E 340).
 - **Suspension:** Dioleoylphosphatidylcholin (E 322), kolesterol, natriumchlorid, vandfri dinatriumphosphat (E 339), kaliumdihydrogenphosphat (E 340) og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- Pulver og suspension til injektionsvæske, suspension.
- Pulveret er hvidt.
- Suspensionen er en opaliserende, farveløs til lys brunlig væske.

Én pakning Shingrix består af:

- Pulver (antigen) til 1 dosis i et hætteglas
- Suspension (adjuvans) til 1 dosis i et hætteglas.

Shingrix er tilgængelig i en pakningsstørrelse med 1 hætteglas med pulver plus 1 hætteglas med suspension eller i en pakningsstørrelse med 10 hætteglas med pulver plus 10 hætteglas med suspension.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

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 Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

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 d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

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 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

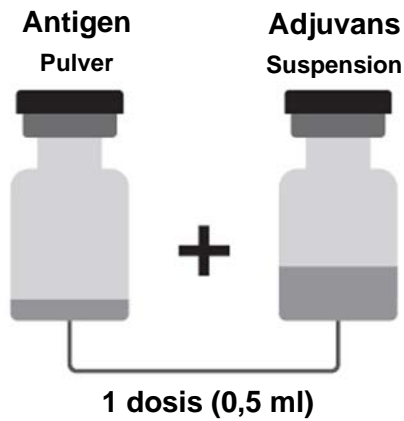
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Shingrix fås som et hætteglas med et brunt, aftageligt låg, der indeholder pulveret (antigen) og et hætteglas med et blågrønt, aftageligt låg, der indeholder suspensionen (adjuvans). Pulveret og suspensionen skal rekonstitueres før administration.



Pulveret og suspensionen skal inspiceres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller variationer i udseendet. Hvis en af delene observeres, må vaccinen ikke rekonstrueres.

Sådan klargøres Shingrix:

Shingrix skal rekonstrueres før administration.

1. Træk hele indholdet af hætteglasset med suspensionen op i sprøjten.
2. Tilsæt hele sprøjtens indhold til hætteglasset, der indeholder pulveret.
3. Ryst forsigtigt, indtil pulveret er fuldstændigt opløst.

Den rekonstruerede vaccine er en opaliserende, farveløs til lys brunlig væske.

Den rekonstruerede vaccine skal inspiceres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller variationer i udseendet. Hvis en af delene observeres, må vaccinen ikke administreres.

Efter rekonstitution skal vaccinen anvendes straks. Hvis dette ikke er muligt, skal vaccinen opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Hvis den ikke anvendes inden for 6 timer, skal den kasseres.

Før administration:

1. Træk hele indholdet af hætteglasset med den rekonstruerede vaccine op i sprøjten.
2. Skift kanylen, så du bruger en ny kanyle til administration af vaccinen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.