

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Shingrix poeder en suspensie voor suspensie voor injectie  
Herpes zoster-vaccin (recombinant, met adjuvans)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Varicellazostervirus<sup>1</sup>-glycoproteïne E-antigeen<sup>2,3</sup> 50 microgram

<sup>1</sup> varicellazostervirus

<sup>2</sup> met AS01<sub>B</sub> als adjuvans waarin:

plantenextract van *Quillaja saponaria* Molina, fractie 21 (QS-21) 50 microgram

3-O-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) afkomstig van *Salmonella minnesota* 50 microgram

<sup>3</sup> glycoproteïne E (gE) geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) met recombinant DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en suspensie voor suspensie voor injectie.

Het poeder is wit.

De suspensie is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Shingrix is geïndiceerd voor de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie bij volwassenen van 50 jaar of ouder (zie rubriek 5.1).

Het gebruik van Shingrix moet in overeenstemming zijn met officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Het primaire vaccinatieschema bestaat uit twee doses van elk 0,5 ml: een eerste dosis gevolgd door een tweede dosis 2 maanden later.

Indien flexibiliteit in het vaccinatieschema noodzakelijk is, kan de tweede dosis 2 tot 6 maanden na de eerste dosis worden toegediend (zie rubriek 5.1).

De behoefte aan booster doses na het primaire vaccinatieschema is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Shingrix kan met hetzelfde schema worden toegediend aan personen die eerder zijn gevaccineerd met levend, verzwakt herpes zoster-vaccin (zie rubriek 5.1).

Shingrix is niet geïndiceerd voor de preventie van een primaire infectie door varicellazostervirus (waterpokken).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Shingrix bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Uitsluitend voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk worden vastgelegd.

#### Voorafgaand aan de immunisatie

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moet geschikte medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar zijn in geval van een anafylactische reactie na de toediening van het vaccin.

Net als bij andere vaccins moet de vaccinatie met Shingrix uitgesteld worden bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou echter niet moeten leiden tot uitstel van de vaccinatie.

Net als bij alle vaccins induceert vaccinatie mogelijk niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons.

Het vaccin is uitsluitend voor profylactisch gebruik en is niet bedoeld voor de behandeling van vastgestelde klinische ziekte.

Dien het vaccin niet intravasculair of intradermaal toe.

Subcutane toediening wordt niet aanbevolen.

Onjuiste toediening via de subcutane route kan leiden tot een toename van tijdelijke lokale reacties.

Shingrix dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan mensen met trombocytopenie of een coagulatieaandoening, aangezien bij deze personen na intramusculaire toediening een bloeding kan optreden.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie door een psychogene reactie op de naaldinjectie. Dit kan gepaard gaan met een aantal neurologische symptomen, zoals tijdelijke visuele stoornissen, paresthesie en tonisch-clonische bewegingen van ledematen gedurende het bijkomen. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Er zijn geen gegevens over de veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid ter ondersteuning van het vervangen van een dosis Shingrix met een ander herpes zoster-vaccin.

Er zijn beperkte gegevens ter ondersteuning van het gebruik van Shingrix bij personen met een geschiedenis van herpes zoster en bij personen met een zwakke gezondheid waaronder diegenen met meerdere comorbiditeiten (zie rubriek 5.1). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten daarom op individuele basis de voordelen van herpes zoster-vaccinatie afwegen tegen de risico's.

#### Systemische immunosuppressieve geneesmiddelen en immunodeficiëntie

Gegevens over de veiligheid en immunogeniciteit van een beperkt aantal immuungecompromitteerde personen met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of een hematopoëtisch stamceltransplantaat (HCT) zijn beschikbaar (zie rubriek 5.1). Het gebruik van Shingrix bij personen met andere bevestigde of vermoedelijke immunosuppressieve of immunodeficiente aandoeningen wordt onderzocht. Zoals ook voor andere vaccins geldt, kan een adequate immuunreactie uitblijven bij deze personen. De toediening van Shingrix aan immuungecompromitteerde personen moet gebaseerd zijn op een nauwkeurige afweging van de mogelijke voordelen en risico's.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Shingrix kan samen worden gegeven met een geïnactiveerd seizoensgebonden influenzavaccin zonder adjuvans, een 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (PPV23) of een difterie (gereduceerde antigeeninhoud)-tetanus-acellulair pertussisvaccin (dTpa). De vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

In drie gecontroleerde, open-label klinische fase III-onderzoeken werden volwassenen van  $\geq 50$  jaar gerandomiseerd om 2 doses Shingrix te krijgen met een tussenpoos van 2 maanden waarbij bij de eerste dosis gelijktijdig of niet gelijktijdig een geïnactiveerd seizoensgebonden influenzavaccin zonder adjuvans werd toegediend (N=828; Zoster-004), een PPV23-vaccin (N=865; Zoster-035) of een dTpa-vaccin geformuleerd met 0,3 milligram  $Al^{3+}$  (N=830; Zoster-042). De immunoresponsen van de gelijktijdig toegediende vaccins waren niet verstoord, met uitzondering van de lagere geometrisch gemiddelde concentraties (GMC's) voor een van de pertussisantigenen (pertactine) wanneer Shingrix gelijktijdig werd toegediend met het dTpa-vaccin. De klinische relevantie van deze gegevens is niet bekend.

De bijwerkingen koorts en rillingen kwamen vaker voor wanneer PPV23-vaccin gelijktijdig werd toegediend met Shingrix.

Gelijktijdig gebruik met andere vaccins wordt niet aanbevolen vanwege gebrek aan gegevens.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Shingrix bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Shingrix te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

De effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van de toediening van Shingrix aan hun moeders is niet onderzocht.

Het is niet bekend of Shingrix in de moedermelk wordt uitgescheiden.

##### Vruchtbaarheid

Resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte effecten met betrekking tot vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van Shingrix op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Shingrix kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen in de 2-3 dagen na vaccinatie. Vermoeidheid en malaise kunnen voorkomen na toediening (zie rubriek 4.8).

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (68,1% totaal/dosis; 3,8% ernstig/dosis), myalgie (32,9% totaal/dosis; 2,9% ernstig/dosis), vermoeidheid (32,2% totaal/dosis; 3,0% ernstig/dosis) en hoofdpijn (26,3% totaal/dosis; 1,9% ernstig/dosis). De meeste van deze reacties hielden niet lang aan (mediane duur van 2 tot 3 dagen). Bijwerkingen die als 'ernstig' werden gemeld, duurden 1 tot 2 dagen.

De incidentie van bijwerkingen was hoger bij mensen van 50-69 jaar vergeleken met mensen van  $\geq 70$  jaar, met name voor algemene bijwerkingen zoals myalgie, vermoeidheid, hoofdpijn, rillingen, koorts en maag-darmstelselsymptomen.

##### Samenvattende tabel van bijwerkingen

Het hieronder weergegeven veiligheidsprofiel is gebaseerd op een gepoolde analyse van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 5.887 volwassenen van 50-69 jaar en 8.758 volwassenen van  $\geq 70$  jaar.

Bijwerkingen die zijn gemeld tijdens de postmarketing-surveillance staan ook in de tabel hieronder.

De gemelde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Zeer zelden	( $< 1/10.000$ )

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder rash, urticaria en angio-oedeem <sup>1</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	maag-darmstelselsymptomen (waaronder misselijkheid, braken, diarree en/of abdominale pijn)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	myalgie
	Soms	artralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	injectieplaatsreacties (zoals pijn, roodheid, zwelling), vermoeidheid, koude rillingen, koorts
	Vaak	injectieplaatspruritus, malaise

<sup>1</sup>Bijwerkingen die spontaan zijn gemeld

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### 4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: varicellazostervirusvaccins, ATC-code: J07BK03

#### Werkingsmechanisme

Door het varicellazostervirus-specifieke antigeen (gE) te combineren met een adjuvantsysteem (AS01<sub>B</sub>) is Shingrix ontworpen om antigeenspecifieke cellulaire en humorale immunresponsen op te roepen bij personen met een al bestaande immuniteit tegen varicellazostervirus.

Niet-klinische gegevens tonen aan dat AS01<sub>B</sub> een lokale en voorbijgaande activering van het aangeboren immuunsysteem oproept via specifieke moleculaire routes. Dit faciliteert de rekrutering en activering van antigeen-presenterende cellen die van gE-afgeleide antigenen transporteren naar de drainerende lymfeklier, wat vervolgens leidt tot de vorming van gE-specifieke CD4+-T-cellen en antilichamen. Het adjuvante effect van AS01<sub>B</sub> wordt veroorzaakt door interacties tussen 3-O-desacyl-4'-monofosforyllipide A en QS-21 geformuleerd in liposomen.

#### Werkzaamheid van Shingrix

##### Werkzaamheid tegen herpes zoster en postherpetische neuralgie

In twee placebogecontroleerde, voor de waarnemer geblindeerde fase III-werkzaamheidsonderzoeken naar Shingrix:

- ZOE-50 (Zoster-006): 15.405 volwassenen van  $\geq 50$  jaar werden gerandomiseerd voor het krijgen van twee doses Shingrix (N=7.695) of placebo (N=7.710) toegediend met een tussenpoos van 2 maanden;
- ZOE-70 (Zoster-022): 13.900 volwassenen van  $\geq 70$  jaar werden gerandomiseerd voor het krijgen van twee doses Shingrix (N=6.950) of placebo (N=6.950) toegediend met een tussenpoos van 2 maanden.

De onderzoeken waren niet ontworpen om werkzaamheid aan te tonen bij subgroepen van personen met een zwakke gezondheid, waaronder diegenen met meerdere comorbiditeiten, hoewel deze personen niet uitgesloten waren van de onderzoeken.

Werkzaamheidsresultaten tegen herpes zoster en postherpetische neuralgie die zijn waargenomen in het gemodificeerde volledig gevaccineerde cohort (*modified Total Vaccinated Cohort*, mTVC), d.w.z. na exclusie van de volwassenen die geen tweede dosis van het vaccin kregen of die een bevestigde

diagnose van herpes zoster hadden binnen één maand na de tweede dosis, staan vermeld in respectievelijk tabel 1 en tabel 2.

Shingrix verlaagde significant de incidentie van herpes zoster in vergelijking met placebo bij proefpersonen  $\geq 50$  jaar (6 vs. 210 gevallen in ZOE-50) en bij proefpersonen  $\geq 70$  jaar (25 vs. 284 gevallen in de gepoolde analyse van ZOE-50 en ZOE-70).

**Tabel 1:** Werkzaamheid van Shingrix tegen herpes zoster (HZ)

Leeftijd (in jaren)	Shingrix			Placebo			Werkzaamheid vaccin (in %) [95%-BI]
	Aantal beoordeelbare personen	Aantal HZ-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	Aantal beoordeelbare personen	Aantal HZ-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	
<b>ZOE-50*</b>							
$\geq 50$	7.344	6	0,3	7.415	210	9,1	<b>97,2</b> [93,7; 99,0]
<b>50-59</b>	3.492	3	0,3	3.525	87	7,8	<b>96,6</b> [89,6; 99,4]
$\geq 60$	3.852	3	0,2	3.890	123	10,2	<b>97,6</b> [92,7; 99,6]
<b>60-69</b>	2.141	2	0,3	2.166	75	10,8	<b>97,4</b> [90,1; 99,7]
<b>Gepoolde ZOE-50 en ZOE-70**</b>							
$\geq 70$	8.250	25	0,8	8.346	284	9,3	<b>91,3</b> [86,8; 94,5]
<b>70-79</b>	6.468	19	0,8	6.554	216	8,9	<b>91,3</b> [86,0; 94,9]
$\geq 80$	1.782	6	1,0	1.792	68	11,1	<b>91,4</b> [80,2; 97,0]

BI Betrouwbaarheidsinterval

\* Gedurende een mediane follow-upperiode van 3,1 jaar

\*\* Gedurende een mediane follow-upperiode van 4,0 jaar

Gegevens van proefpersonen  $\geq 70$  jaar zijn afkomstig uit de vooraf gespecificeerde gepoolde analyses van ZOE-50 en ZOE-70 (*modified Total Vaccinated Cohort* - mTVC), aangezien deze analyses de meest robuuste schattingen bieden voor de werkzaamheid van het vaccin in deze leeftijdsgroep.

Ongeveer 13.000 personen met onderliggende medische aandoeningen, waaronder aandoeningen die gepaard gaan met een hoger risico op herpes zoster werden geïncludeerd in ZOE-50 en ZOE-70. Een post-hoc analyse van de werkzaamheid tegen bevestigde herpes zoster bij patiënten met algemene aandoeningen (chronische nieraandoening, chronische obstructieve longziekte, kransslagaderaandoening, depressie of diabetes mellitus) geeft aan dat de vaccinwerkzaamheid in lijn is met de algehele werkzaamheid tegen herpes zoster.

Shingrix verlaagde significant de incidentie van postherpetische neuralgie in vergelijking met placebo bij volwassenen van  $\geq 50$  jaar (0 vs. 18 gevallen in ZOE-50) en bij volwassenen van  $\geq 70$  jaar (4 vs. 36 gevallen in de gepoolde analyse van ZOE-50 en ZOE-70).

**Tabel 2:** Werkzaamheid van Shingrix tegen postherpetische neuralgie (PHN)

Leeftijd	Shingrix	Placebo	Werkzaamheid
----------	----------	---------	--------------

(in jaren)	Aantal beoordeelbare personen	Aantal PHN*-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	Aantal beoordeelbare personen	Aantal PHN-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	vaccin (in %) [95%-BI]
<b>ZOE-50**</b>							
≥ 50	7.340	0	0,0	7.413	18	0,6	<b>100</b> [77,1; 100]
50-59	3.491	0	0,0	3.523	8	0,6	<b>100</b> [40,8; 100]
≥ 60	3.849	0	0,0	3.890	10	0,7	<b>100</b> [55,2; 100]
60-69	2.140	0	0,0	2.166	2	0,2	<b>100<sup>§</sup></b> [<0; 100]
<b>Gepoolde ZOE-50 en ZOE-70***</b>							
≥ 70	8.250	4	0,1	8.346	36	1,2	<b>88,8</b> [68,7; 97,1]
70-79	6.468	2	0,1	6.554	29	1,2	<b>93,0</b> [72,4; 99,2]
≥ 80	1.782	2	0,3	1.792	7	1,1	<b>71,2<sup>§</sup></b> [<0; 97,1]

\* Postherpetische neuralgie werd gedefinieerd als met zoster gepaard gaande pijn, beoordeeld als  $\geq 3$  (op een schaal van 0-10), die aanhield of optrad meer dan 90 dagen na het eerste begin van de uitslag door zoster, gebruik makende van de *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI)

BI Betrouwbaarheidsinterval

\*\* Gedurende een mediane follow-upperiode van 4,1 jaar

\*\*\* Gedurende een mediane follow-upperiode van 4,0 jaar

Gegevens van proefpersonen  $\geq 70$  jaar zijn afkomstig uit de vooraf gespecificeerde gepoolde analyses van ZOE-50 en ZOE-70 (mTVC), aangezien deze analyses de meest robuuste schattingen bieden voor de werkzaamheid van het vaccin in deze leeftijdsgroep.

§ Statistisch niet significant

Het voordeel van Shingrix bij de preventie van postherpetische neuralgie kan toegeschreven worden aan het effect van het vaccin in de preventie van herpes zoster. Een verdere verlaging van de incidentie van postherpetische neuralgie bij personen met bevestigde herpes zoster kon niet worden aangetoond vanwege het beperkte aantal herpes zoster-gevallen in de vaccingroep.

In het vierde jaar na vaccinatie was de werkzaamheid tegen herpes zoster 93,1% (95%-BI: 81,2; 98,2) en 87,9% (95%-BI: 73,3; 95,4) bij respectievelijk volwassenen van  $\geq 50$  jaar en volwassenen van  $\geq 70$  jaar.

De beschermingsduur na 4 jaar wordt op dit moment onderzocht.

#### Werkzaamheid tegen herpes zoster-gerelateerde complicaties anders dan postherpetische neuralgie

De beoordeelde herpes zoster-gerelateerde complicaties waren: herpes zoster-vasculitis, gedissemineerde ziekte, ophthalmische complicaties, neurologische complicaties, viscerale ziekte en beroerte. In de gepoolde analyse van ZOE-50 en ZOE-70 verminderde Shingrix significant deze herpes zoster-gerelateerde complicaties met 93,7% (95%-BI: 59,5; 99,9) en 91,6% (95%-BI: 43,3; 99,8), respectievelijk bij volwassenen van  $\geq 50$  jaar (1 vs. 16 gevallen) en volwassenen van  $\geq 70$  jaar (1 vs. 12 gevallen). Tijdens deze studies werden geen gevallen van viscerale ziekte of beroerte gemeld.

#### Effect van Shingrix op aan herpes zoster-gerelateerde pijn

In totaliteit was er een algemene trend naar minder ernstige herpes zoster-gerelateerde pijn bij personen die met Shingrix waren gevaccineerd in vergelijking met placebo. Als gevolg van de hoge vaccinwerkzaamheid tegen herpes zoster was er een lager aantal doorbraakgevallen, en daarom was het niet mogelijk om solide conclusies te trekken over deze eindpunten.



Bij personen  $\geq 70$  jaar met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold), verminderde Shingrix significant het gebruik en de duur van medicatie voor herpes zoster-gerelateerde pijn met respectievelijk 39,0% (95%-BI: 11,9; 63,3) en 50,6% (95%-BI: 8,8; 73,2). De mediane duur van het gebruik van pijnmedicatie was respectievelijk 32,0 en 44,0 dagen in de Shingrix- en in de placebogroep.

Bij personen met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode verminderde Shingrix significant de maximale gemiddelde pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 3,9 vs. 5,5, P-waarde = 0,049 en gemiddeld = 4,5 vs. 5,6, P-waarde = 0,043, bij proefpersonen  $\geq 50$  jaar (ZOE-50) en  $\geq 70$  jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold)). Daarnaast verminderde Shingrix bij proefpersonen  $\geq 70$  jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold) significant de maximale ergste pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 5,7 vs. 7,0, P-waarde = 0,032).

De ziektelast (*burden-of-illness*, BOI)-score omvat de incidentie van herpes zoster met de ernst en de duur van acute en chronische herpes zoster-gerelateerde pijn gedurende een periode van 6 maanden na het eerste begin van uitslag.

De werkzaamheid in het verminderen van de ziektelast was 98,4% (95%-BI: 92,2; 100) bij proefpersonen van  $\geq 50$  jaar (ZOE-50) en 92,1% (95%-BI: 90,4; 93,8) bij proefpersonen van  $\geq 70$  jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold).

### Immunogeniciteit van Shingrix

Een immunologisch correlaat van bescherming is niet vastgesteld; derhalve is het niveau van immuunrespons dat bescherming biedt tegen herpes zoster onbekend.

De immuunresponsen op Shingrix werden beoordeeld in een subgroep proefpersonen uit de fase III-werkzaamheidsonderzoeken ZOE-50 [humorale immuniteit en celgemedieerde immuniteit (CMDI)] en ZOE-70 (humorale immuniteit). Shingrix riep hogere gE-specifieke immuunresponsen (humorale en celgemedieerde immuniteit) op 1 maand na dosis 2 in vergelijking met de niveaus vóór vaccinatie.

De resultaten van humorale en celgemedieerde immunogeniciteit worden weergegeven in respectievelijk tabel 3 en 4.

**Tabel 3:** Humorale immunogeniciteit van Shingrix bij volwassenen  $\geq 50$  jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

Anti-gE-immuunrespons <sup>^</sup>						
Leeftijdsgroep (in jaren)	Maand 3*			Maand 38**		
	N	GMC (mIE/ml) (95%-BI)	Mediane x-voudige toename van de concentratie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)	N	GMC (mIE/ml) (95%-BI)	Mediane x-voudige toename van de concentratie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)
<b>ZOE-50</b>						
$\geq 50$	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)
<b>Gepoolde ZOE-50 en ZOE-70</b>						
$\geq 70$	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 Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)  
 ^ Anti-gE-immuunrespons = anti-gE-antilichaamniveaus, gemeten door ‘anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay’ (gE ELISA)  
 \* Maand 3 = 1 maand na dosis 2  
 \*\* Maand 38 = 3 jaar na dosis 2  
 N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het aangegeven tijdstip (voor de GMC)  
 BI Betrouwbaarheidsinterval  
 GMC Geometrisch gemiddelde concentratie  
 Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen

**Tabel 4:** Celgemedieerde immunogeniciteit van Shingrix bij volwassenen  $\geq 50$  jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

gE-specifieke CD4[2+] T-celrespons <sup>^</sup>						
Leeftijdsgroep (in jaren)	Maand 3*			Maand 38**		
	N	Mediane frequentie (Q1; Q3)	Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)	N	Mediane frequentie (Q1; Q3)	Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)
<b>ZOE-50</b>						
$\geq 50$	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 Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)  
 ^ gE-specifieke CD4[2+]-T-celrespons = gE-specifieke CD4+ T-celactiviteit, gemeten door intracellulaire cytokinekleuring (ICS)-assay (CD4[2+]-T-cellen = CD4+ T-cellen die ten minste 2 of 4 geselecteerde immuunmarkers tot expressie brengen)  
 \* Maand 3 = 1 maand na dosis 2  
 \*\* Maand 38 = 3 jaar na dosis 2  
 N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het bepaalde tijdstip  
 Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen  
 \*\*\* De gE-specifieke CD4[2+]-gegevens in de leeftijdsgroep van  $\geq 70$  jaar werden gegenereerd in ZOE-50, omdat CD4+-T-celactiviteit niet is beoordeeld in ZOE-70

Gegevens uit een fase II-, open-label, klinisch follow-uponderzoek met één groep bij volwassenen van  $\geq 60$  jaar (Zoster-024) wijzen erop dat de vaccingeïnduceerde immuunrespons (humoraal en celgemedieerd) aanhoudt tot ongeveer 6 jaar na een 0-2-maandenschema (N=119). De mediane anti-gE-antilichaamconcentratie was meer dan 7 keer hoger dan de mediane concentratie op baseline vóór vaccinatie. De mediane frequentie van gE-specifieke CD4[2+]-T-cellen was meer dan 3,7 maal hoger dan de mediane frequentie op baseline vóór vaccinatie.

*Immunogeniciteit bij proefpersonen die 2 doses Shingrix kregen met een tussenpoos van 6 maanden*

De werkzaamheid is niet beoordeeld voor het 0-6-maandenschema.

In een open-label klinisch fase III-onderzoek (Zoster-026) waarin 238 volwassenen van  $\geq 50$  jaar evenredig werden gerandomiseerd om 2 doses Shingrix te krijgen met een tussenpoos van 2 of 6 maanden, was aangetoond dat de humorale immuunrespons na het 0-6-maandenschema niet-inferieur is aan de respons na het 0-2-maandenschema.

De geometrisch gemiddelde concentratie van anti-gE 1 maand na de laatste vaccindosis was 38.153,7 mIE/ml (95%-BI: 34.205,8; 42.557,3) en 44.376,3 mIE/ml (95%-BI: 39.697,0; 49.607,2) volgens respectievelijk het 0-6-maandenschema en het 0-2-maanden schema.

### Proefpersonen met een voorgeschiedenis van herpes zoster voorafgaand aan de vaccinatie

Proefpersonen met een voorgeschiedenis van herpes zoster werden uitgesloten van deelname aan ZOE-50 en ZOE-70. In een niet-gecontroleerd, open-label klinisch fase III-onderzoek (Zoster-033) kregen 96 volwassenen van  $\geq 50$  jaar, met een door de arts gedocumenteerde voorgeschiedenis van herpes zoster, 2 doses Shingrix met een tussenpoos van 2 maanden. Laboratoriumbevestiging van herpes zoster-gevallen maakten geen deel uit van de onderzoeksprocedures. De geometrisch gemiddelde concentratie van anti-gE 1 maand na de laatste vaccindosis was 47.758,7 mIE/ml (95%-BI: 42.258,8; 53.974,4).

Er waren 9 meldingen van vermoedelijke herpes zoster bij 6 proefpersonen binnen een follow-upperiode van een jaar. Dit is een hoger terugkeringsaantal dan in het algemeen gemeld in observationele onderzoeken met niet-gevaccineerde personen met een voorgeschiedenis van herpes zoster (zie rubriek 4.4).

### Immuungecompromitteerde proefpersonen

Twee klinische fase I/II-onderzoeken, Zoster-001 en Zoster-015 werden uitgevoerd bij proefpersonen met een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie of een hiv-infectie. In totaal kregen 135 volwassenen, van wie 73 personen  $\geq 50$  jaar waren, ten minste één dosis Shingrix, waarvan werd aangetoond dat die immunogeen was en goed werd verdragen.

### Immunogeniciteit bij personen eerder gevaccineerd met levend verzwakt herpes zoster-vaccin

In een open-label, multicenter, klinisch fase III-onderzoek (Zoster-048) werd een schema van 2 doses van Shingrix met een tussenpoos van 2 maanden beoordeeld bij 215 volwassenen  $\geq 65$  jaar oud, met een voorgeschiedenis van vaccinatie met levend verzwakt herpes zoster-vaccin  $\geq 5$  jaar eerder vergeleken met 215 gematchte proefpersonen die nooit levend verzwakt herpes zoster-vaccin hadden gekregen. De immunorespons op Shingrix werd niet beïnvloed door voorafgaande vaccinatie met levend verzwakt herpes zoster-vaccin.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Shingrix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de preventie van varicellazostervirusreactivatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, cardiovasculaire/respiratoire veiligheidsfarmacologie, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poeder (gE-antigeen):

Sacharose

Polysorbaat 80

Natriumdihydrogenfosfaatdihydraat

Dikaliumfosfaat

Suspensie (AS01<sub>B</sub>-adjuvantsysteem):

Di-oleoyl-fosfatidylcholine

Cholesterol

Natriumchloride

Watervrij dinatriumfosfaat

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Water voor injectie

Zie rubriek 2 voor het adjuvans.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na reconstitutie:

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 30°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker zelf verantwoordelijk voor de bewaarduur en bewaaromstandigheden tijdens de periode voorafgaand aan gebruik. Normaal zal het middel niet langer dan 6 uur bij een temperatuur tussen 2 en 8°C worden bewaard.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

- Poeder voor 1 dosis in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (butylrubber).
- Suspensie voor 1 dosis in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (butylrubber).

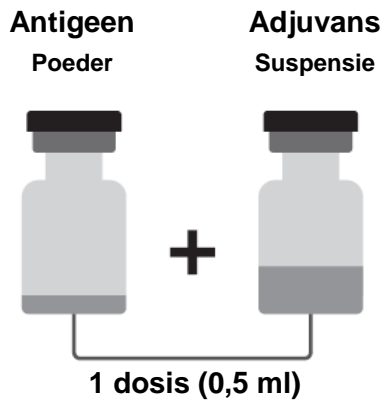
Shingrix is beschikbaar in een verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon poeder plus 1 injectieflacon suspensie of in een verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons poeder plus 10 injectieflacons suspensie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Shingrix wordt geleverd als een injectieflacon met een bruine flip-off-dop met het poeder (antigeen) en een injectieflacon met een blauwgroene flip-off-dop met de suspensie (adjuvans).

Het poeder en de suspensie moeten voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd.



Het poeder en de suspensie moeten visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, reconstitueer het vaccin dan niet.

Hoe moet Shingrix worden bereid:

Shingrix moet voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd.

1. Zuig de gehele inhoud van de injectieflacon met suspensie op in de spuit.
2. Voeg de gehele inhoud van de spuit toe aan de injectieflacon met het poeder.
3. Schud voorzichtig tot het poeder volledig is opgelost.

Het gereconstitueerde vaccin is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

Het gereconstitueerde vaccin moet visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, dien het vaccin dan niet toe.

Na reconstitutie moet het vaccin direct worden gebruikt; als dit niet mogelijk is, moet het vaccin in de koelkast (2°C – 8°C) worden bewaard. Het gereconstitueerde vaccin moet worden afgevoerd als het niet binnen 6 uur na reconstitutie is gebruikt.

Voor toediening:

1. Zuig de gehele inhoud van de injectieflacon met het gereconstitueerde vaccin op in de spuit.
2. Vervang de naald zodat u een nieuwe naald gebruikt om het vaccin toe te dienen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.



Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**1 INJECTIEFLACON EN 1 INJECTIEFLACON  
10 INJECTIEFLACONS EN 10 INJECTIEFLACONS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Shingrix poeder en suspensie voor suspensie voor injectie  
Herpes zoster-vaccin (recombinant, met adjuvans)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml) 50 microgram recombinant varicellazostervirus/glycoproteïne E met AS01<sub>B</sub> als adjuvans

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen:  
sacharose  
polysorbaat 80  
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
dikaliumfosfaat  
dioleoylfosfatidylcholine  
cholesterol  
natriumchloride  
watervrij dinatriumfosfaat  
kaliumdiwaterstoffosfaat  
water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en suspensie voor suspensie voor injectie

1 injectieflacon: poeder (antigeen)

1 injectieflacon: suspensie (adjuvans)

10 injectieflacons: poeder (antigeen)

10 injectieflacons: suspensie (adjuvans)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intramusculair gebruik

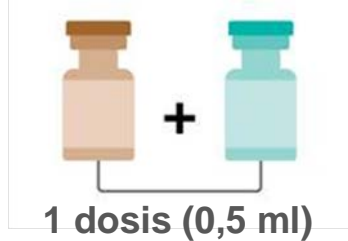
**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Het poeder en de suspensie dienen voorafgaand aan de toediening gereconstitueerd te worden

**Antigeen** **Adjuvans**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1272/001 – 1 injectieflacon en 1 injectieflacon  
EU/1/18/1272/002 – 10 injectieflacons en 10 injectieflacons

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON MET POEDER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Antigeen voor Shingrix  
I.M.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Mengen met adjuvans

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 dosis

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON MET SUSPENSIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Adjuvans voor Shingrix

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Mengen met antigeen

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 dosis (0,5 ml)

**6. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Shingrix poeder en suspensie voor injectie** Herpes zoster-vaccin (recombinant, met adjuvans)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Shingrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt Shingrix toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Shingrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Shingrix is een vaccin dat helpt bij de bescherming van volwassenen tegen gordelroos (herpes zoster) en postherpetische neuralgie, een lang aanhoudende zenuwpijn die volgt na gordelroos.

Shingrix wordt toegediend aan volwassenen van 50 jaar en ouder.

Shingrix kan niet worden gebruikt voor het voorkomen van waterpokken (varicella).

##### **Wat is gordelroos?**

- Gordelroos is een huiduitslag met blaren die vaak pijnlijk is. Het treedt doorgaans op in één deel van het lichaam en kan meerdere weken duren.
- Gordelroos wordt veroorzaakt door hetzelfde virus dat waterpokken veroorzaakt.
- Nadat u waterpokken heeft gehad, blijft het virus dat het veroorzaakt heeft in zenuwcellen in uw lichaam zitten.
- Soms kan na vele jaren, als uw immuunsysteem (de natuurlijke verdediging van het lichaam) zwakker wordt (vanwege uw leeftijd, een ziekte of een geneesmiddel dat u gebruikt), het virus gordelroos veroorzaken.

##### **Complicaties in verband met gordelroos**

Gordelroos kan tot complicaties leiden.

De meest voorkomende complicatie van gordelroos is:

- lang aanhoudende zenuwpijn – dit wordt postherpetische neuralgie of PHN genoemd. Nadat de blaren van de gordelroos genezen zijn, kunt u pijn krijgen die maanden of jaren kan aanhouden en die ernstig kan zijn.

Andere complicaties van gordelroos zijn:

- littekens op de plaats van de blaren.

- huidinfecties, zwakte, spiervlamming en verlies van het gehoor of gezichtsvermogen – deze bijwerkingen komen minder vaak voor.

### **Hoe werkt Shingrix?**

Shingrix herinnert uw lichaam aan het virus dat gordelroos veroorzaakt. Dit helpt uw immuunsysteem (de natuurlijke verdediging van het lichaam) om voorbereid te zijn om het virus aan te vallen en u te beschermen tegen gordelroos en de complicaties ervan.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch (overgevoelig) voor een van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Symptomen van een allergische reactie kunnen onder andere bestaan uit een jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van gezicht of tong.

U mag Shingrix niet toegediend krijgen als het bovenstaande op u van toepassing is. Bespreek het met uw arts of apotheker als u twijfelt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt als u:

- een ernstige infectie heeft met een hoge temperatuur (koorts). In deze gevallen kan het zijn dat de vaccinatie moet worden uitgesteld tot u bent hersteld. Een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou geen probleem moeten zijn, maar bespreek dit eerst met uw arts;
- een bloedingsprobleem heeft of makkelijk blauwe plekken krijgt.

Als het bovenstaande op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Shingrix krijgt toegediend.

Flauwvallen kan optreden voor of na een injectie met een naald. Vertel het daarom uw arts of verpleegkundige als u bij een eerdere injectie bent flauwgevallen.

Shingrix kan niet als behandeling gebruikt worden als u al gordelroos heeft of complicaties die te maken hebben met gordelroos.

Net als alle vaccins beschermt Shingrix mogelijk niet volledig alle mensen die zijn gevaccineerd.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Shingrix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen of als u onlangs een ander vaccin heeft gekregen.

Shingrix kan tegelijkertijd worden toegediend met andere vaccins. Voor elk vaccin wordt een andere injectieplaats gebruikt.

De kans dat u last krijgt van koorts en/of rillingen is groter als het 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin gelijktijdig wordt toegediend met Shingrix.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet bekend of Shingrix van invloed is op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. Rij niet of gebruik geen machines als u zich niet goed voelt.

### **Shingrix bevat natrium en kalium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

### 3. Hoe wordt Shingrix toegediend?

- Shingrix wordt toegediend als een injectie in een spier (doorgaans in de bovenarm).
- U krijgt 2 injecties met bij voorkeur een tussenperiode van 2 maanden. Indien flexibiliteit in het vaccinatieschema noodzakelijk is, kan de tweede dosis toegediend worden tussen 2 en 6 maanden na de eerste dosis. De eerste injectie kan worden gegeven vanaf de leeftijd van 50 jaar.
- U krijgt te horen wanneer u terug moet komen voor de tweede dosis Shingrix.

Zorg ervoor dat u het volledige vaccinatieprogramma afmaakt. Dit maximaliseert de bescherming die Shingrix biedt.

Shingrix kan gegeven worden als u eerder gevaccineerd bent met een levend, verzwakt herpes zoster-vaccin. Vraag uw arts om meer informatie.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### Bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken met Shingrix zijn gemeld:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin):

- hoofdpijn
- maag-darmklachten (waaronder misselijkheid, overgeven, diarree en/of buikpijn)
- spierpijn (myalgie)
- pijn, roodheid en zwelling op de plaats waar de injectie is toegediend
- vermoeid gevoel, koude rillingen, koorts

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin):

- jeuk op de plaats waar de injectie is toegediend (pruritus)
- algeheel gevoel van niet lekker zijn

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin):

- gezwollen klieren in de nek, oksel of lies
- pijn in de gewrichten

De meeste van deze bijwerkingen zijn licht tot matig in intensiteit en houden niet lang aan.

Volwassenen van 50-69 jaar krijgen mogelijk meer bijwerkingen in vergelijking met volwassenen van  $\geq 70$  jaar.

#### Bijwerkingen die zijn gemeld nadat Shingrix in de handel is gebracht:

**Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 doses van het vaccin):

- allergische reacties waaronder huiduitslag, galbulten (urticaria), zwelling van het gezicht, de tong of de keel wat mogelijk leidt tot moeite met slikken of ademen (angio-oedeem)

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn:

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Varicellazostervirus<sup>1</sup>-glycoproteïne E-antigeen<sup>2</sup> 50 microgram

<sup>1</sup> varicellazostervirus

<sup>2</sup> met AS01<sub>B</sub> als adjuvans waarin:

plantenextract van *Quillaja saponaria* Molina, fractie 21 (QS-21) 50 microgram

3-O-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) afkomstig van *Salmonella minnesota* 50 microgram

Glycoproteïne E is een eiwit dat aanwezig is in het varicellazostervirus. Dit eiwit veroorzaakt geen infecties.

Het adjuvans (AS01<sub>B</sub>) wordt gebruikt om de reactie van het lichaam op het vaccin te verbeteren.

- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - **Poeder:** sacharose, polysorbaat 80, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dikaliumfosfaat.
  - **Suspensie:** dioleoylfosfatidylcholine, cholesterol, natriumchloride, watervrij dinatriumfosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat en water voor injectie.

### Hoe ziet Shingrix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Poeder en suspensie voor suspensie voor injectie.
- Het poeder is wit.
- De suspensie is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

Eén verpakking Shingrix bestaat uit:

- Poeder voor 1 dosis in een injectieflacon
- Suspensie voor 1 dosis in een injectieflacon

Shingrix is beschikbaar in een verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon poeder plus 1 injectieflacon suspensie of in een verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons poeder plus 10 injectieflacons suspensie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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**

ГлаксоСмитКлайн 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.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

#### **Polska**

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

#### **France**

Laboratoire GlaxoSmithKline

#### **Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.

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: + 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  
receptia.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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

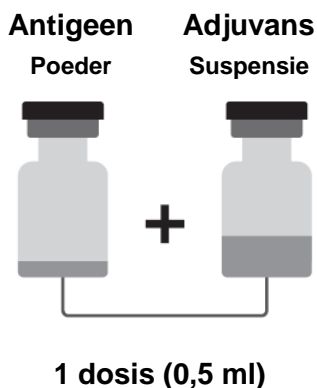
**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

-----  
**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Shingrix wordt geleverd als een injectieflacon met een bruine flip-off-dop met het poeder (antigeen) en een injectieflacon met een blauwgroene flip-off-dop met de suspensie (adjuvans). Het poeder en de suspensie moeten voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd.



Het poeder en de suspensie moeten visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, reconstitueer het vaccin dan niet.

Hoe moet Shingrix worden bereid:

Shingrix moet voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd.

1. Zuig de gehele inhoud van de injectieflacon met suspensie op in de spuit.
2. Voeg de gehele inhoud van de spuit toe aan de injectieflacon met het poeder.
3. Schud voorzichtig tot het poeder volledig is opgelost.

Het gereconstitueerde vaccin is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

Het gereconstitueerde vaccin moet visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, dien het vaccin dan niet toe.

Na reconstitutie moet het vaccin direct worden gebruikt; als dit niet mogelijk is, moet het vaccin in de koelkast (2°C – 8°C) worden bewaard. Het vaccin moet worden weggegooid als het niet binnen 6 uur na reconstitutie is gebruikt.

Voor toediening:

1. Zuig de gehele inhoud van de injectieflacon met het gereconstitueerde vaccin op in de spuit.
2. Vervang de naald zodat u een nieuwe naald gebruikt om het vaccin toe te dienen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.