

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Shingrix pulver og suspensjon til injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot helvetesild (rekombinant, med adjuvans)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml):

Varicella zoster-virus¹ glykoprotein E antigen^{2,3} 50 mikrogram

¹ Varicella zoster-virus = VZV

² med AS01B-adjuvans som inneholder:

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

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

³ glykoprotein E (gE) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og suspensjon til injeksjonsvæske, suspensjon

Hvitt pulver.

Suspensjonen er en blakket, fargeløs til blek brunaktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Shingrix er indisert for å forhindre herpes zoster (HZ) og postherpetisk nevralgi (PHN) hos:

- voksne på 50 år eller eldre;
- voksne på 18 år eller eldre med økt risiko for HZ.

Bruk av Shingrix skal være i henhold til offentlige anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Det primære vaksinasjonsskjemaet består av to doser på 0,5 ml hver: En initiell dose etterfulgt av en andre dose 2 måneder senere.

Hvis det er behov for fleksibilitet i vaksinasjonsskjemaet, kan den andre dosen administreres mellom 2 og 6 måneder etter den første dosen (se pkt. 5.1).

For individer som har eller kan få immunsvikt eller immunsuppresjon grunnet sykdom eller behandling, og som kan ha nytte av et kortere vaksinasjonsskjema, kan den andre dosen gis 1 til 2 måneder etter den første dosen (se pkt. 5.1).

Behovet for boosterdosser etter det primære vaksinasjonsskjemaet er ikke avklart (se pkt. 5.1).

Shingrix kan gis etter samme skjema til individer som tidligere har blitt vaksinert med levende, svekket HZ-vaksine (se pkt. 5.1).

Shingrix er ikke indisert for å forhindre primær varicella-infeksjon (vannkopper).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Shingrix hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Kun til intramuskulær bruk, fortrinnsvis i deltoïdmuskelen.

For instruksjoner for rekonstituering av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Før immunisering

Som med alle injiserbare vaksiner skal hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon oppstår etter administrasjon av vaksinen.

Som med alle vaksiner, bør vaksinerings med Shingrix utsettes hos personer som lider av en akutt, alvorlig febersykdom. En lett infeksjon, som en forkjølelse, er imidlertid ikke en kontraindikasjon for vaksinasjon.

Som med enhver vaksine er det mulig at ikke alle vaksinerte oppnår en beskyttende immunrespons.

Vaksinen er kun for profylaktisk bruk og er ikke ment for behandling av klinisk sykdom.

Shingrix skal ikke administreres intravaskulært eller intradermalt.

Subkutan administrering er ikke anbefalt.

Feiladministrasjon subkutan kan føre til en økning i forbigående lokale reaksjoner.

Shingrix bør gis med forsiktighet til individer med trombocytopeni eller blødningsforstyrrelser da blødning kan oppstå etter intramuskulær injeksjon hos disse individene.

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinerings som en psykisk reaksjon på injeksjon med sprøyte. Dette kan etterfølges av flere nevrologiske tegn som forbigående visuelle forstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i ben og/eller armer når man kommer til seg selv igjen. Det er viktig at prosedyrer er på plass slik at man unngår skader ved besvimelser.

I en observasjonsstudie gjort etter markedsføring hos individer i alderen 65 år eller eldre, ble det observert en økning i risiko for Guillian-Barré syndrom (estimert til at vaksinen bidrar til 3 ekstra

tilfeller per million doser administrert) i løpet av de 42 dagene etter vaksinerings med Shingrix. Tilgjengelig informasjon er utilstrekkelig for å fastslå en årsakssammenheng med Shingrix.

Det foreligger ikke noe data vedrørende sikkerhet, immunogenisitet eller effekt som støtter at en dose Shingrix kan erstattes med en annen HZ-vaksine.

Det er begrenset data som støtter bruken av Shingrix hos individer som har hatt HZ (se pkt. 5.1). Helsepersonell må derfor vurdere fordeler og risiko ved HZ-vaksinerings på en individuell basis.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) per dose, dvs. så godt som «kaliumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Shingrix kan gis samtidig med inaktivert sesonginfluensavaksine uten adjuvans, 23-valent pneumokokk polysakkaridvaksine (PPV23), 13-valent pneumokokk konjugatvaksine (PCV13) eller difteri-stivkrampe-acellulær kikhostevaksine med redusert antigen (dTpa). Vaksinene bør administreres på ulike injeksjonssteder.

I fire fase III, kontrollerte, åpne kliniske studier, ble voksne ≥ 50 år randomisert til å få 2 doser Shingrix med 2 måneders mellomrom administrert enten samtidig med første dose eller ikke samtidig med en inaktivert sesonginfluensavaksine uten adjuvans (N=828; Zoster-004), en PPV23-vaksine (N=865; Zoster-035), en PCV13 vaksine (N=912; Zoster-059) eller en dTpa-vaksine formulert med 0,3 mg Al³⁺ (N=830; Zoster-042). Immunresponsene fra vaksinene som ble administrert samtidig ble ikke påvirket, med unntak av lavere gjennomsnittlige geometriske konsentrasjoner (GMC) for en av kikhosteantigenene (pertaktin) når Shingrix gis samtidig med dTpa-vaksinen. Den kliniske relevansen av disse dataene er ikke kjent.

Bivirkninger som feber og skjelving var hyppigere når PPV23-vaksinen ble gitt sammen med Shingrix (henholdsvis 16% og 21%) sammenlignet med når Shingrix ble gitt alene (7% for begge bivirkningene).

Samtidig bruk med andre vaksiner er ikke anbefalt pga. manglende data.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av Shingrix hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskap, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt 5.3).

Ut ifra et føre-var-prinsipp er det best å unngå bruk av Shingrix under graviditet.

Amming

Effekten på spedbarn som ammes av mor som har fått Shingrix har ikke blitt studert. Det er ukjent om Shingrix skilles ut i morsmelk.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte effekter med hensyn på fertilitet hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Shingrix kan ha en mindre innvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner 2-3 dager etter vaksinasjon. Utmattethet og utilpasshet kan forekomme etter vaksinasjon (se pkt 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hos voksne på 50 år og eldre, var de hyppigst rapporterte bivirkningene smerte på injeksjonsstedet (68,1 % totalt/dose; 3,8 % alvorlig/dose) myalgi (32,9 % totalt/dose; 2,9 % alvorlig/dose), utmattethet (32,2 % totalt/dose; 3,0 % alvorlig/dose) og hodepine (26,3 % totalt/dose; 1,9 % alvorlig/dose). De fleste av disse reaksjonene var ikke langvarige (median varighet på 2 til 3 dager). Reaksjoner rapportert som alvorlige varte 1 til 2 dager.

Hos voksne ≥ 18 år som har immunsvikt eller er immunsupprimerte grunnet sykdom eller behandling (referert til som immunkompromitterte (IC)), samsvarte sikkerhetsprofilen med den observert hos voksne på 50 år og eldre. Det er begrensede data hos voksne i alderen 18-49 år med økt risiko for HZ som ikke er IC.

Totalt sett var det en høyere forekomst av noen bivirkninger hos yngre aldersgrupper:

- studier på IC voksne ≥ 18 år (samlet analyse): forekomst av smerte på injeksjonsstedet, utmattelse, myalgi, hodepine, skjelving og feber var høyere hos voksne i alderen 18-49 år sammenlignet med de på 50 år og eldre.
- studier på voksne ≥ 50 år (samlet analyse): forekomst av myalgi, utmattelse, hodepine, skjelving, feber og gastrointestinale symptomer var høyere hos voksne i alderen 50-69 år sammenlignet med de på 70 år og eldre.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen presentert under er basert på en samlet analyse av data hentet fra placebo-kontrollerte kliniske studier med 5887 voksne på 50-69 år og 8758 voksne ≥ 70 år.

I kliniske studier hos IC voksne ≥ 18 år (1587 forsøkspersoner) samsvarte sikkerhetsprofilen med data presentert i tabell 1 under.

Bivirkninger rapportert etter markedsføring er også listet opp i tabell under.

Bivirkninger rapportert er listet opp etter følgende frekvens:

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige	($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne	($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)
Svært sjeldne	($< 1/10000$)

Innenfor hver frekvensgruppering rapporteres bivirkningene etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

System organklasse ¹	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett, urtikaria, angioødem ²
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Gastrointestinale symptomer (inkludert kvalme, oppkast, diaré og/eller abdominal smerte)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Mindre vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (som smerte, rødhet, hevelse), utmattelse, frysninger, feber
	Vanlige	Pruritus på injeksjonsstedet, ubehag

¹I henhold til MedDRA (medisinsk ordbok for regulatorisk virksomhet) terminologi

²Bivirkninger fra spontanrapportering.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, varicella zoster vaksiner, ATC-kode: J07BK03.

Virkningsmekanisme

Ved å kombinere VZV-spesifikt antigen (gE) med et adjuvanssystem (AS01_B), er Shingrix designet for å stimulere antigen-spesifikke cellulære og humorale immunresponser hos individer med preeksisterende immunitet mot VZV.

Ikke-kliniske data viser at AS01_B induserer en lokal og forbigående aktivering av det medfødte immunsystemet gjennom spesifikke molekulære veier. Dette fremmer rekruttering og aktivering av antigenpresenterende celler som bærer gE-avledede antigener i den drenerende lymfeknuten, som fører til dannelse av gE-spesifikke CD4⁺ T-celler og antistoffer. Adjuvanseffekten av AS01_B er resultatet av interaksjoner mellom MPL og QS-21 formulert i liposomer.

Klinisk effekt av Shingrix

Effekt mot Herpes zoster (HZ) og postherpetisk nevrergi (PHN)

To fase III-, placebo-kontrollerte, observatør-blindede effektstudier med Shingrix ble utført hos voksne ≥ 50 år med 2 doser administrert med 2 måneders mellomrom:

- ZOE-50 (Zoster-006): Totalt vaksinerte kohort (TVC) på 15405 voksne ≥ 50 år som fikk minst én dose av enten Shingrix (N=7695) eller placebo (N=7710).
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC på 13900 voksne ≥ 70 år som fikk minst én dose av enten Shingrix (N=6950) eller placebo (N=6950).

Studiene var ikke designet for å demonstrere effekten i subgrupper av svake individer, inkludert de med flere komorbiditeter, selv om disse personene ikke ble ekskludert fra studiene.

To fase III-, placebo-kontrollerte, observatør-blindede studier som evaluerte effekten av Shingrix ble utført hos IC voksne ≥ 18 år med 2 doser administrert med 1-2 måneders mellomrom:

- Zoster-002: TVC på 1846 autolog hematopoietisk stamcelletransplanterte (aHSCT) pasienter som fikk minst én dose av enten Shingrix (N=922) eller placebo (N=924) 50-70 dager etter transplantasjon, fikk 21,3 % (Shingrix) og 20,5 % (placebo) av forsøkspersonene minst en immunsuppressiv (IS)-behandling (med varighet på minst en dag) fra HSCT opp til 30 dager etter dose 2 (TVC). Andelen forsøkspersoner med underliggende sykdom var: 53,1 % (Shingrix) og 53,4 % (placebo) for multiple myelomer (MM) og 46,9 % (Shingrix) og 46,6 % (placebo) for andre diagnoser.
- Zoster-039: TVC på 562 forsøkspersoner med hematologiske maligniteter som fikk minst én dose av enten Shingrix (N=283) eller placebo (N=279) under et kreftbehandlingsforløp (37 %) eller etter endt kreftbehandlingsforløp (63 %). Andelen av forsøkspersoner med underliggende sykdom var: 70,7 % (Shingrix) og 71,3 % (placebo) for MM og andre sykdommer, 14,5 % (Shingrix) og 14,0 % (placebo) for non-Hodgkin B-cellelymfom (NHBCL) og 14,8 % (Shingrix) og 14,7 % (placebo) for kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Disse studiene var ikke designet for å vurdere virkningen av samtidig bruk av IS-behandling på vaksineeffekten eller for å vurdere virkningen av spesifikke IS-behandlinger på vaksineeffekten. De fleste vaksinerte stod ikke på IS-behandling på vaksineringsstidspunktet (se over). Ikke alle typer IS-terapi ble brukt i populasjonene som ble undersøkt.

Insidens av HZ- og PHN-tilfeller i tillegg til vaksineeffekt ble evaluert i den modifiserte Totale Vaksinerte kohorten (mTVC), dvs. den ekskluderte voksne som ikke fikk den andre dosen med vaksine eller som hadde bekreftet diagnose med HZ innen en måned etter andre dose,.

Shingrix reduserte insidensen av HZ signifikant sammenlignet med placebo hos:

- voksne ≥ 50 år (ZOE-50): 6 mot 210 tilfeller;
 - voksne ≥ 70 år (samlet analyse av ZOE-50 og ZOE-70): 25 mot 284 tilfeller,.
 - voksne ≥ 18 år med aHSCT (Zoster-002): 49 mot 135 tilfeller;
 - voksne ≥ 18 år med hematologiske maligniteter (Zoster-039): 2 mot 14 tilfeller.
- Vaksineeffekten ble beregnet post-hoc.

Resultater av vaksineeffekt mot HZ er presentert i tabell 2.

Tabell 2: Effekt av Shingrix mot HZ (mTVC)

Alder (år)	Shingrix			Placebo			Vaksineeffekt (%) [95% KI]
	Antall evaluerbare individer	Antall HZ-tilfeller	Insidens-rate per 1000 personår	Antall evaluerbare individer	Antall HZ-tilfeller	Insidens-rate per 1000 personår	
ZOE-50*							
≥ 50	7344	6	0,3	7415	210	9,1	97,2 [93,7; 99,0]
50-59	3492	3	0,3	3525	87	7,8	96,6 [89,6; 99,4]
≥ 60	3852	3	0,2	3890	123	10,2	97,6 [92,7; 99,6]
60-69	2141	2	0,3	2166	75	10,8	97,4 [90,1; 99,7]
ZOE-50 og ZOE-70 samlet**							
≥ 70	8250	25	0,8	8346	284	9,3	91,3 [86,8; 94,5]
70-79	6468	19	0,8	6554	216	8,9	91,3 [86,0; 94,9]
≥ 80	1782	6	1,0	1792	68	11,1	91,4 [80,2; 97,0]
Zoster-002*** (aHSCT)-pasienter#							
≥ 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 (pasienter med hematologiske maligniteter#)							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

KI Konfidensintervall

* Over en median oppfølgingsperiode på 3,1 år

** Over en median oppfølgingsperiode på 4,0 år

Data på individer ≥ 70 år er fra den pre-spesifiserte samlede analysen av ZOE-50 og ZOE-70 (mTVC) siden disse analysene gir de sikreste estimatene for vaksineeffekt i denne aldersgruppen.

*** Over en median oppfølgingsperiode på 21 måneder

**** VE-kalkulering (utregning av vaksineeffekt) ble utført post-hoc; median oppfølgingsperiode på 11,1 måneder

antiviral profylakse i samsvar med lokal standardbehandling ble tillatt

Omtrent 13000 individer med underliggende medisinske tilstander, inkludert tilstander assosiert med en høyere risiko for HZ ble rekruttert til ZOE-50 og ZOE-70. Post hoc-analyser på effekt mot bekreftet HZ hos individer med vanlige tilstander (kronisk nyresykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, hjerte-karsykdom, depresjon eller diabetes mellitus), indikerte at vaksineeffekten samsvarer med den totale HZ-effekten.

Shingrix reduserte insidensen av PHN signifikant sammenlignet med placebo hos:

- voksne ≥ 50 år (ZOE-50): 0 mot 18 tilfeller;

- voksne ≥ 70 år (samlet analyse av ZOE-50 og ZOE-70): 4 mot 36 tilfeller;
- voksne ≥ 18 år med aHSCT (Zoster-002): 1 mot 9 tilfeller.

Resultater av vaksineeffekt mot PHN er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Effekt av Shingrix mot PHN (mTVC)

Alder (år)	Shingrix			Placebo			Vaksineeffekt (%) [95% KI]
	Antall evaluerbare individer	Antall PHN*-tilfeller	Insidens-rate per 1000 personår	Antall evaluerbare individer	Antall PHN-tilfeller	Insidens-rate per 1000 personår	
ZOE-50**							
≥ 50	7340	0	0,0	7413	18	0,6	100 [77,1; 100]
50-59	3491	0	0,0	3523	8	0,6	100 [40,8; 100]
≥ 60	3849	0	0,0	3890	10	0,7	100 [55,2; 100]
60-69	2140	0	0,0	2166	2	0,2	100[§] [< 0; 100]
ZOE-50 og ZOE-70 samlet***							
≥ 70	8250	4	0,1	8346	36	1,2	88,8 [68,7; 97,1]
70-79	6468	2	0,1	6554	29	1,2	93,0 [72,4; 99,2]
≥ 80	1782	2	0,3	1792	7	1,1	71,2[§] [< 0; 97,1]
Zoster-002**** (aHSCT-pasienter#)							
≥ 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 ble definert som zoster-assosiert smerte gradert ≥ 3 (på en skala fra 0-10), som vedvarte eller oppstod mer enn 90 dager etter utbrudd av zoster-utslett ved å bruke «Zoster Brief Pain Inventory» (ZBPI)

KI Konfidensintervall

** Over en median oppfølgingsperiode på 4,1 år

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

Data på individer ≥ 70 år er fra den pre-spesifiserte samlede analysen av ZOE-50 og ZOE-70 (mTVC) siden disse analysene gir de sikreste estimatene for vaksineeffekt i denne aldersgruppen.

****Over en median oppfølgingsperiode på 21 måneder

§ Ikke statistisk signifikant

antiviral profylakse i samsvar med lokal standardbehandling ble tillatt

Shingrix sin evne til å forhindre PHN kan tilskrives effekten av vaksinen for å forhindre HZ. En ytterligere reduksjon av PHN-insidens hos individer med bekreftet HZ kan ikke bli demonstrert på grunn av et begrenset antall tilfeller av HZ i vaksinegruppen.

I det fjerde året etter vaksinasjon var effekten mot HZ 93,1 % (95 % KI: 81,2; 98,2) og 87,9 % (95 % KI: 73,3; 95,4) hos henholdsvis voksne ≥ 50 år (ZOE-50) og voksne ≥ 70 år (samlet analyse av ZOE-50 og ZOE-70).

Varighet av beskyttelsen utover 4 år er under utforskning.

I Zoster-002, under en oppfølgingsperiode som startet 1 måned etter 2. dose (dvs. tilsvarende til omtrent 6 måneder etter aHSCT) inntil 1 år etter aHSCT, når risikoen for HZ er på sitt høyeste, var effekten mot HZ 76,2 % (95 % KI: 61,1; 86,0).

Effekt mot andre HZ-relaterte komplikasjoner enn PHN

De evaluerte HZ-relaterte komplikasjonene (annet enn PHN) var: HZ-vaskulitt, disseminert sykdom, oftalmisk sykdom, nevrologisk sykdom inkludert slag, og visceral sykdom. I den samlede analysen av ZOE-50 og ZOE-70, reduserte Shingrix HZ-relaterte komplikasjoner signifikant med 93,7 % (95 % KI: 59,5; 99,9) og 91,6 % (95 % KI: 43,3; 99,8) hos henholdsvis voksne ≥ 50 år (1 mot 16 tilfeller) og voksne ≥ 70 år (1 mot 12 tilfeller). Ingen tilfeller av visceral sykdom eller slag ble rapportert under disse studiene.

I Zoster-002, reduserte Shingrix signifikant HZ-relaterte komplikasjoner med 77,8 % (95 % KI: 19,0; 96,0) i aHSCT-mottakere ≥ 18 år (3 mot 13 tilfeller).

I tillegg, i Zoster-002, reduserte Shingrix signifikant HZ-relaterte sykehusinnleggelses med 84,7 % (95 % KI: 32,1; 96,6) (2 mot 13 tilfeller).

Effekt av Shingrix på HZ-relatert smerte

Samlet sett i ZOE-50 og ZOE-70 var det en generell trend mot mindre alvorlig HZ-relatert smerte hos individer vaksinert med Shingrix sammenlignet med placebo. Som en konsekvens av den høye vaksineeffekten mot HZ, påløp det et lavt antall gjennombruddstilfeller, og derfor var det ikke mulig å trekke bestemte konklusjoner angående disse studiemålene.

Hos individer ≥ 70 år med minst én bekreftet HZ-episode (ZOE-50 og ZOE-70 samlet) reduserte Shingrix signifikant bruk og varighet av bruk av medisin mot HZ-relatert smerte med henholdsvis 39,0 % (95 % KI: 11,9; 63,3) og 50,6 % (95 % KI: 8,8; 73,2). Median varighet av bruk av smertestillende medisin var 32,0 og 44,0 dager i henholdsvis Shingrix- og placebogruppen.

Hos individer med minst én bekreftet HZ-episode reduserte Shingrix signifikant den maksimale gjennomsnittlige smerte-scoren mot placebo over hele HZ-episoden (henholdsvis gjennomsnitt = 3,9 mot 5,5, P-verdi = 0,049 og gjennomsnitt = 4,5 mot 5,6, P-verdi = 0,043, hos individer ≥ 50 år (ZOE-50) og ≥ 70 år (ZOE-50 og ZOE-70 samlet)). I tillegg, hos individer ≥ 70 år (ZOE-50 og ZOE-70 samlet), reduserte Shingrix signifikant den maksimale verste smerte-scoren mot placebo over hele HZ-episoden (gjennomsnitt = 5,7 mot 7,0, P-verdi = 0,032).

«Burden of illness» (BOI)-scoren inkluderer insidensen av HZ med alvorlighet og varighet av akutt og kronisk HZ-relatert smerte over en 6 måneders periode etter utbrudd av utslett.

Effekten på å redusere «Burden of Illness» (BOI) var 98,4 % (95% KI: 92,2; 100) hos individer ≥ 50 år (ZOE-50) og 92,1% (95% KI: 90,4; 93,8) hos individer ≥ 70 år (ZOE-50 og ZOE-70 samlet).

I Zoster-002, reduserte Shingrix signifikant varigheten av alvorlig «verste» HZ-assosiert smerte med 38,5 % (95 % KI: 11,0; 57,6) i aHSCT-pasienter ≥ 18 år med minst en bekreftet HZ-episode. Shingrix reduserte signifikant maksimal gjennomsnittlig smertescore vs placebo over hele HZ-episoden (gjennomsnitt = 4,7 mot 5,7, P-verdi = 0,018) og maksimal verste smertescore vs placebo over hele HZ-episoden (gjennomsnitt = 5,8 mot 7,1, P-verdi = 0,011).

Prosentandelen av forsøkspersoner med minst en bekreftet HZ-episode i Zoster-002 som brukte minst en smertestillende behandling var 65,3% og 69,6% i henholdsvis Shingrix- og placebogruppen. Median varighet av smertestillende behandling var 21,5 og 47,5 dager i henholdsvis Shingrix- og placebogruppen.

I tillegg, i Zoster-002, var effekten av reduksjon i BOI «burden of illness»-score 82,5 % (95 % KI: 73,6 % , 91,4 %).

Immunogenisitet av Shingrix

Et immunologisk korrelat til beskyttelse har ikke blitt etablert; derfor er nivå av immunrespons som gir beskyttelse mot HZ ikke kjent.

Hos voksne ≥ 50 år, ble immunresponsen av Shingrix, gitt som 2 doser med 2 måneders mellomrom, evaluert i en undergruppe av individer fra fase III-effektstudiene ZOE-50 [humoral immunitet og celledmediert immunitet (CMI)] og ZOE-70 (humoral immunitet). De gE-spesifikke immunresponsene (humoral og CMI) fremkalt av Shingrix er presentert i henholdsvis tabell 4 og 5.

Tabell 4: Humoral immunogenisitet av Shingrix hos voksne ≥ 50 år (ATP kohort for immunogenisitet).

Anti-gE immunrespons [^]						
Aldersgruppe (år)	Måned 3*			Måned 38**		
	N	GMC (mIE/ml) (95% KI)	Median ganger økning i konsentrasjoner vs. prevaksinasjon (Q1; Q3)	N	GMC (mIE/ml) (95% KI)	Median ganger økning i konsentrasjoner vs. prevaksinasjon (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	1070	52376,6 (50264,1; 54577,9)	41,9 (20,8; 86,9)	967	11919,6 (11345,6; 12522,7)	9,3 (4,9; 19,5)
Samlet ZOE-50 og ZOE-70						
≥ 70	742	49691,5 (47250,8; 52258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10507,7 (9899,2; 11153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP Ifølge protokoll (According-To-Protocol)

[^] Anti-gE immunrespons = anti-gE antistoffnivåer, målt med “anti-gE enzym-linked immunosorbent assay” (gE ELISA)

* Måned 3 = 1 måned etter 2. dose

** Måned 38 = 3 år etter 2. dose

N Antall evaluerbare individer ved spesifisert tidspunkt (for GMC)

KI Konfidensintervall

GMC Geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon

Q1; Q3 Første og tredje kvartil

Tabell 5: Cellemediert immunogenisitet av Shingrix hos voksne ≥ 50 (ATP-kohort for immunogenisitet)

gE-spesifikk CD4[2+] T-cellerespons [^]						
Aldersgruppe (år)	Måned 3*			Måned 38**		
	N	Median frekvens (Q1; Q3)	Median ganger økning i frekvens vs. prevaksinasjon (Q1; Q3)	N	Median frekvens (Q1; Q3)	Median ganger økning i frekvens vs. prevaksinasjon (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	164	1844,1 (1253,6; 2932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
≥ 70 ***	52	1494,6 (922,9; 2067,1)	33,2 (10,0; 1052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP Ifølge protokoll (According-To-Protocol)

[^] gE-spesifikk CD4[2+] T-cellerespons = gE-spesifikk CD4+ T-celleaktivitet, målt ved intracellulær «cytokine-staining» (ICS) assay (CD4[2+] T-celler = CD4+ T-celler som uttrykte minst 2 av 4 utvalgte immunmarkører)

* Måned 3 = 1 måneds etter 2. dose

** Måned 38 = 3 år etter 2. dose

N Antall evaluerbare individer ved spesifisert tidspunkt for medianfrekvens

Q1; Q3 Første og tredje kvartil

*** De gE-spesifikke CD4[2+] dataene i ≥ 70 års aldersgruppen ble kun generert i ZOE-50 fordi CD4+ T-celleaktivitet ikke ble evaluert i ZOE-70

Data fra en fase II-, åpen, singelgruppe, klinisk oppfølgingsstudie hos voksne ≥ 60 år (Zoster-024) indikerer at den vaksineinduserte immunresponsen (humoral og CMI) varer i opptil omtrent 6 år etter et 0, 2-måneders skjema (N=119). Median anti-gE antistoffkonsentrasjonen var mer enn 7 ganger over prevaksinasjon baseline mediankonsentrasjon. Median frekvens av gE-spesifikke CD4[2+] T-celler var mer enn 3,7 ganger over prevaksinasjon baseline medianfrekvens.

Hos IC voksne ≥ 18 år, ble humoral og CMI-responser av Shingrix, gitt som 2 doser med 1-2 måneders mellomrom evaluert i:

- én fase I/II-studie: Zoster-015 (hiv-infiserte forsøkspersoner), hvor majoriteten (76,42%) var stabile på antiretroviral behandling (i minst ett år) med et CD4 T-celletall ≥ 200 / mm³;
- én fase II/III-studie: Zoster-028 (pasienter med faste tumorer som ble behandlet med kjemoterapi);
- tre fase III-studier: Zoster-002 (aHSCT-pasienter vaksinert etter transplantasjon), Zoster-039 (pasienter med hematologiske maligniteter vaksinert under et kreftbehandlingsforløp eller etter endt kreftbehandlingsforløp) og Zoster-041 (nyretransplanterte på kronisk immunsuppressiv behandling på tidspunktet for vaksinasjon).

De gE-spesifikke immunresponsene (humoral og CMI) fremkalt av Shingrix i alle IC-populasjoner studert er presentert i henholdsvis tabell 6 og 7.

Tabell 6: Humoral immunogenisitet av Shingrix hos IC voksne ≥ 18 år (ATP-kohort for immunogenisitet)

Anti-gE immunrespons [^]					
Måned 3			Måned 13/18/25		
N	GMC (mIE/ml) (95% KI)	Median ganger økning av konsentrasjoner vs prevaksinasjon (Q1; Q3)	N	GMC (mIE/ml) (95% KI)	Median ganger økning av konsentrasjoner vs prevaksinasjon (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSCT-pasienter)					
82	12753,2 (7973,0; 20399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Måned 13: 3183,8 (1869,8; 5421,2)	Måned 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Måned 25: 2819,0 (1387,1; 5729,1)	Måned 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (pasienter med solide tumor)					
87	18291,7 (14432,1; 23183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Måned 13: 4477,3 (3482,4; 5756,3)	Måned 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (pasienter med hematologiske maligniteter)					
217	13445,6 (10158,9; 17795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Måned 13: 5202,7 (4074,8; 6642,8)	Måned 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (nyretransplanterte)					
121	19163,8 (15041,5; 24416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Måned 13: 8545,1 (6753,7; 10811,5)	Måned 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (hiv-infiserte individer)					
53	42723,6 (31233,0; 58441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Måned 18: 25242,2 (19618,9; 32477,3)	Måned 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP Ifølge protokoll (According-To-Protocol)

[^] Anti-gE-immunrespons = anti-gE antistoffnivåer, målt av anti-gE enzymbundet immunsorbent assay (gE ELISA)

N Antall evaluerbare individer ved spesifisert tidspunkt (for GMC)

KI Konfidensintervall

GMC Geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon

Q1; Q3 Første og tredje kvartil

I Zoster-028, var GMC 1 måned etter dose 2 22974,3 (19080,0; 27663,5) i gruppen som fikk første dose av Shingrix minst 10 dager før kjemoterapisyklus (PreChemo-gruppen) og 9328,0 (4492,5; 19368,2) i gruppen som fikk første dose av Shingrix samtidig med kjemoterapisyklus (OnChemo-gruppen). I Zoster-039, var GMC 1 måned etter dose 2 19934,7 (14674,1; 27081,2) i gruppen som fikk første dose av Shingrix etter endt kreftbehandling og 5777,4 (3342,5; 9985,9) i gruppen som fikk

første dose av Shingrix i løpet av et kreftbehandlingsforløp. Den kliniske relevansen med tanke på effekt, både kortsiktig og langsiktig, er ukjent.

Tabell 7: Cellemediert immunogenisitet av Shingrix i IC voksne ≥ 18 år (ATP-kohort for immunogenisitet)

gE-spesifikk CD4[2+] T-cellerespons[^]					
Måned 3			Måned 13/18/25		
N	Median frekvens (Q1; Q3)	Median ganger økning av frekvens vs. prevaksinasjon (Q1; Q3)	N	Median frekvens (Q1; Q3)	Median ganger økning av frekvens vs. prevaksinasjon (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSCT-pasienter)					
51	6644,9 (1438,3; 13298,6)	109,0 (34,4; 2716,4)	32	Måned 13: 1706,4 (591,4; 5207,0)	Måned 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Måned 25: 2294,4 (455,2; 3633,2)	Måned 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (pasienter med solid tumor)					
22	778,8 (393,1; 1098,2)	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 (pasienter med hematologiske maligniteter)					
53	3081,9 (1766,2; 7413,6)	45,9 (16,4; 2221,9)	44	Måned 13: 1006,7 (416,0; 3284,5)	Måned 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (nyretransplanterte)					
32	2149,0 (569,4; 3695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Måned 13: 1066,3 (424,8; 1481,5)	Måned 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (hiv-infiserte individer)					
41	2809,7 (1554,5; 4663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Måned 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Måned 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP Ifølge protokoll (According-To-Protocol)

[^] gE-spesifikk CD4[2+] T-cellerespons = gE-spesifikk CD4+ T-celleaktivitet, målt ved intracellulær «cytokine-staining» (ICS) assay (CD4[2+] T-celler = CD4+ T-celler som uttrykte minst 2 av 4 utvalgte immunmarkører)

N Antall evaluerbare individer ved spesifisert tidspunkt for median frekvens

Q1; Q3 Første og tredje kvartil

* Blod for CMI ble kun samlet fra gruppen av forsøkspersoner som fikk første dose av Shingrix 8-30 dager før start av kjemoterapisyklus (dvs. største gruppen i studien)

Immunogenisitet hos individer som fikk 2 doser av Shingrix med 6 måneders mellomrom

Effekt har ikke blitt vurdert for 0, 6-måneders skjemaet.

I en fase III, åpen klinisk studie (Zoster-026) hvor 238 voksne ≥ 50 år ble likt randomisert til å få 2 doser av Shingrix med 2 eller 6 måneders mellomrom, ble det vist at humoral immunrespons etter 0, 6-måneders skjemaet var non-inferior med responsen etter 0, 2-måneders skjemaet. Anti-gE GMC 1 måned etter den siste vaksinedosen var 38153,7 mIE/ml (95 % KI: 34205,8; 42557,3) og 44376,3 mIE/ml (95 % KI: 39697,0; 49607,2) etter hhv. 0, 6-måneders skjemaet og 0, 2-måneders skjemaet.

Individer som har hatt HZ før vaksinasjon

Individer som har hatt HZ ble ekskludert fra ZOE-50 og ZOE-70. I en fase III, ikke-kontrollert, åpen klinisk studie (Zoster-033), fikk 96 voksne ≥ 50 år, som tidligere har hatt HZ dokumentert av lege, 2 doser av Shingrix med 2 måneders mellomrom. Laboratoriebekreftet HZ-tilfeller var ikke en del av studieprosedyrene. Anti-gE GMC 1 måned etter den siste vaksinedosen var 47758,7 mIE/ml (95 % KI: 42258,8; 53974,4).

Det var 9 rapporter om mistenkt HZ hos 6 personer over en ett års oppfølgingsperiode. Dette er en høyere forekomstrate enn det som generelt rapporteres i observasjonsstudier hos uvaksinerte individer med en historie med HZ (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet hos individer som er tidligere vaksinert med levende, svekket herpes zoster-vaksine (HZ)

I en åpen fase III, multisenterstudie (Zoster-048), ble et 2 dose-skjema med Shingrix med 2 måneders mellomrom undersøkt hos 215 voksne ≥ 65 års alder. Disse var ≥ 5 år tidligere vaksinert med levende, svekket HZ vaksine, og ble sammenlignet med 215 individer som tidligere ikke var vaksinert med levende, svekket HZ vaksine. Immunresponsen til Shingrix var ikke påvirket av tidligere vaksinerings med levende svekket HZ-vaksine.

Pediatrik populasjon

Det Europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Shingrix i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen for å forhindre Varicella zoster-virus-reakivering (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data viser ingen fare for mennesker basert på tradisjonelle studier av akutt og repeterende dosetoksisitet, lokal toleranse, kardiovaskulær/respiratorisk sikkerhetsfarmakologi og -toksisitet på reproduksjon og utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver (gE antigen)

Sukrose

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat (E 339)

Dikaliumfosfat (E 340)

Suspensjon (AS01B Adjuvans System)

Diioleoyl fosfatidylkolin (E 322)

Kolesterol

Natriumklorid

Dinatriumfosfat, vannfri (E 339)

Kaliumdihydrogenfosfat (E 340)

Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se også avsnitt 2.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering:

Kjemisk og fysisk stabilitet har blitt bekreftet for 24 timer ved 30 °C.

Fra et mikrobiologisk perspektiv, bør vaksinen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaring og betingelser etter åpning og før bruk, brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 6 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- Pulver til 1 dose i et hetteglass (type I glass) med propp (butylgummi)
- Suspensjon til 1 dose i et hetteglass (type I glass) med propp (butylgummi).

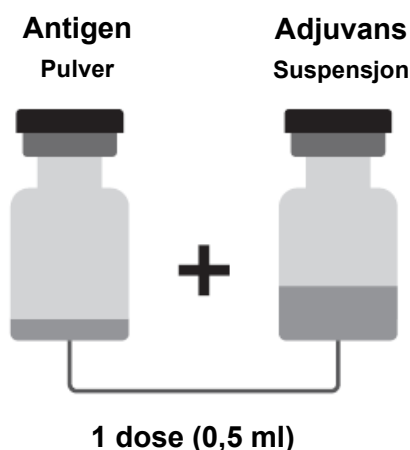
Shingrix er tilgjengelig i pakninger på 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med suspensjon eller i pakninger på 10 hetteglass med pulver og 10 hetteglass med suspensjon.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Shingrix kommer i et hetteglass med en brun «flip-off» hette som inneholder pulveret (antigen) og et hetteglass med en blågrønn «flip-off» hette som inneholder suspensjonen (adjuvans).

Pulveret og suspensjonen må rekonstitueres før administrering.



Pulveret og suspensjonen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller misfarging. Dersom noe av dette observeres, skal ikke vaksinen rekonstitueres.

Hvordan klargjøre Shingrix

Shingrix må rekonstitueres før administrasjon.

1. Trekk opp hele innholdet i hetteglasset som inneholder suspensjonen inn i sprøyten.
2. Tilsett hele innholdet i sprøyten til hetteglasset som inneholder pulveret.
3. Rist forsiktig til pulveret er helt oppløst.

Den rekonstituerte vaksinen er en blakket, fargeløs til blek brunaktig væske.

Den rekonstituerte vaksinen bør inspiseres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging. Ikke administrer vaksinen dersom noe av dette observeres.

Etter rekonstituering, skal vaksinen brukes umiddelbart; dersom dette ikke er mulig, bør vaksinen oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Dersom den ikke brukes innen 6 timer skal den kasseres.

Før administrasjon

1. Trekk opp hele innholdet av hetteglasset som inneholder den rekonstituerte vaksinen inn i sprøyten.
2. Bytt sprøytespiss slik at du bruker en ny sprøytespiss for å administrere vaksinen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2018

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av den biologiske aktive substansen

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

Navn og adresse til tilvirker som er ansvarlig for frigivelse av batch

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

1 HETTEGLASS OG 1 HETTEGLASS
10 HETTEGLASS OG 10 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Shingrix pulver og suspensjon til injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot helvetesild (rekombinant, med adjuvans)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter rekonstituering, inneholder 1 dose (0,5 ml) 50 mikrogram av rekombinant Varicella zoster-virus glykoprotein E med AS01_B adjuvans

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

sukrose

polysorbat 80

natriumdihydrogenfosfatdihydrat

dikaliumfosfat

dioleoyl fosfatidylkolin

kolesterol

natriumklorid

dinatriumfosfat vannfri

kaliumdihydrogenfosfat

vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og suspensjon til injeksjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass: pulver (antigen)

1 hetteglass: suspensjon (adjuvans)

10 hetteglass: pulver (antigen)

10 hetteglass: suspensjon (adjuvans)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk

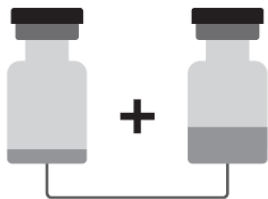
6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

Pulver og suspensjon må rekonstrueres før administrasjon

Antigen Adjuvans



1 dose (0.5 ml)

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE))

EU/1/18/1272/001 – 1 hetteglass og 1 hetteglass
EU/1/18/1272/002 – 10 hetteglass og 10 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Antigen til Shingrix
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Blandes med adjuvans

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS MED SUSPENSJON

1. LEGEMIDLETS NAVN

Adjuvans til Shingrix

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Blandes med antigen

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Shingrix pulver og suspensjon til injeksjonsvæske, suspensjon vaksine mot helvetesild (rekombinant, med adjuvans)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Shingrix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Shingrix
3. Hvordan Shingrix skal gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Shingrix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Shingrix er og hva det brukes mot

Hva Shingrix brukes mot

Shingrix er en vaksine som bidrar til å beskytte voksne mot helvetesild (herpes zoster) og post-herpetisk nevralgi (PHN), de langvarige nervesmertene som følger av helvetesild.

Shingrix kan gis til:

- voksne 50 år og eldre;
- voksne 18 år og eldre som har økt risiko for helvetesild.

Shingrix kan ikke brukes for å forhindre vannkopper (varicella).

Hva helvetesild er

- Helvetesild er et utslett med blemmer som ofte er smertefullt. Det oppstår ofte på en del av kroppen og kan vare i flere uker.
- Helvetesild forårsakes av det samme viruset som gir vannkopper.
- Etter at du har hatt vannkopper, vil vannkoppeviruset forbli i kroppens nerveceller.
- Noen ganger, etter mange år, dersom immunsystemet ditt (kroppens naturlige forsvar) blir svakere (på grunn av alder, en sykdom eller et legemiddel du tar), kan viruset forårsake helvetesild.

Komplikasjoner relatert til helvetesild

Helvetesild kan føre til komplikasjoner.

Den mest vanlige komplikasjonen av helvetesild er:

- Langvarig nervesmerter – kalt post-herpetisk nevralgi eller PHN. Etter helvetesild-blemmene har leget, kan du få smerte som kan vare i flere måneder eller år og kan være alvorlige

Andre komplikasjoner av helvetesild er:

- Arr etter blemmene

- Hudinfeksjoner, svakhet, muskelparalyse og tap av hørsel eller syn – disse er mindre vanlige

Hvordan Shingrix virker

Shingrix påminner kroppen din om viruset som forårsaker helvetesild. Dette hjelper immunforsvaret ditt (kroppens naturlige forsvar) til å være forberedt for å bekjempe viruset og beskytter deg mot helvetesild og dens komplikasjoner.

2. Hva du må vite før du får Shingrix

Du skal ikke få Shingrix dersom

- du er allergisk overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon kan inkludere kløende hudutslett, kortpustethet og hevelse av ansikt og tunge.

Du skal ikke få Shingrix dersom noe av det over gjelder deg. Dersom du er usikker, snakk med legen din eller apoteket.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Shingrix dersom:

- du har en alvorlig infeksjon med høy feber. I disse tilfellene, kan vaksinasjonen bli utsatt til du har blitt bedre. En mindre infeksjon som en forkjølelse skal ikke være et problem, men snakk med legen din først.
- du har et blødningsproblem eller får lett blåmerker.

Dersom noe av det over gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din eller apoteket før du får Shingrix.

Besvimelse kan oppstå før eller etter en hvilken som helst injeksjon med sprøyte. Informer derfor lege eller sykepleier om du har besvimt ved en tidligere injeksjon.

Shingrix kan ikke brukes som behandling dersom du allerede har helvetesild eller helvetesild-relaterte komplikasjoner.

Som med alle vaksiner, kan det hende at ikke alle personer som vaksineres med Shingrix får full beskyttelse.

Snakk med legen din dersom du opplever en midlertidig betennelse i nervene, som forårsaker smerter, svakhet og lammelse (kalt Guillian-Barré syndrom) etter å ha fått Shingrix. En liten økning i risiko for Guillian-Barré syndrom (estimert til at vaksinen bidrar til 3 ekstra tilfeller per 1 000 000 vaksinerte) har blitt rapportert hos individer i alderen 65 år og eldre etter å ha fått Shingrix.

Andre legemidler og Shingrix

Snakk med legen din eller apotek dersom du har eller nylig har tatt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler, eller har nylig fått en annen vaksine.

Shingrix kan gis samtidig med andre vaksiner. Ulike injeksjonssteder vil bli brukt for hver vaksine.

Det er mer sannsynlig for at du kan få feber og/ eller skjelving når 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine gis samtidig med Shingrix.

Graviditet og amming

Snakk med din lege eller apotek før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene beskrevet under i avsnitt 4 «Mulige bivirkninger» kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel.

Shingrix inneholder natrium og kalium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, og er så godt som «kaliumfritt».

3. Hvordan Shingrix gis

- Shingrix gis som en injeksjon i en muskel (ofte i overarmen).
- Du vil få 2 injeksjoner med 2 måneders mellomrom. Hvis det er behov for fleksibilitet i vaksinasjonsskjemaet, kan den andre dosen administreres mellom 2 og 6 måneder etter den første dosen.
Avhengig av din medisinske tilstand, kan legen din også anbefale at du får andre injeksjon 1 måned etter den første injeksjonen.
- Du vil informeres om når du skal komme tilbake for den andre dosen av Shingrix.

Pass på at du fullfører hele vaksinasjonsskjemaet. Dette vil maksimere beskyttelsen Shingrix gir.

Shingrix kan gis hvis du allerede har blitt vaksinert med en levende svekket herpes zostervaksine. Snakk med legen din for mer informasjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler, kan denne vaksinen gi bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger rapportert under kliniske studier og etter markedsføring av Shingrix:

Svært vanlige (kan oppstå ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen):

- hodepine
- mage- og fordøyelsesplager (inkludert kvalme, oppkast, diaré og/eller magesmerter)
- muskelsmerter (myalgi)
- smerte, rødhet og hevelse der injeksjonen ble gitt
- følelse av trøtthet
- Ffrysninger
- feber

Vanlige (kan oppstå ved opp til 1 av 10 doser av vaksinen):

- kløe der injeksjonen ble gitt (pruritus)
- generell følelse av ubehag

Mindre vanlige (kan oppstå ved opptil 1 av 100 doser av vaksinen):

- hovne kjertler i halsen, armhule eller lyske
- leddsmerter

Sjeldne (kan oppstå ved opptil 1 av 1000 doser av vaksinen):

- allergiske reaksjoner inkludert utslett, elveblest (urtikaria), hevelse i ansikt, tunge eller hals som kan føre til svelge- eller pustevansker (angioødem)

De fleste av disse bivirkningene er milde til moderate i intensitet og er ikke langvarige.

Voksne med svekket immunforsvar i alderen 18-49 år kan oppleve flere bivirkninger sammenlignet med voksne med svekket immunforsvar ≥ 50 år.

Voksne i alderen 50-69 år kan oppleve flere bivirkninger sammenlignet med voksne ≥ 70 år.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Shingrix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på merkingen og kartongen, etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Shingrix inneholder

- Virkestoffene er:

Etter rekonstituering inneholder en dose (0,5 ml):

Varicella Zoster-virus¹ glykoprotein E antigen² 50 mikrogram

¹Varicella Zoster-virus = VZV

²med AS01_B adjuvans som inneholder:

Planteekstrakt *Quillaja saponaria* Molina, fraksjon 21 (QS-21) 50 mikrogram

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

Glykoprotein E er et protein tilstede i Varicella Zoster-viruset. Dette proteinet er ikke infeksiosøst.

Adjuvansen (AS01_B) brukes til å forbedre kroppens respons på vaksinen.

- De andre ingrediensene er:

- **Pulver:** Sukrose, polysorbat 80 (E 433), natriumdihydrogenfosfatdihydrat (E 339), dikaliumfosfat (E 340).
- **Suspensjon:** Dioleoyl fosfatidylkolin (E 322), kolesterol, natriumklorid, dinatriumfosfat vannfri (E 339), kaliumdihydrogenfosfat (E 340) og vann til injeksjonsvæsker.

Se avsnitt 2 «Shingrix inneholder natrium og kalium».

Hvordan Shingrix ser ut og innholdet i pakningen

Pulver og suspensjon til injeksjonsvæske, suspensjon. Pulveret er hvitt. Suspensjonen er en blakket, fargeløs til blek brunaktig væske.

En pakke Shingrix inneholder:

- Pulver (antigen) til 1 dose i et hetteglass
- Suspensjon (adjuvans) til 1 dose i et hetteglass

Shingrix er tilgjengelig i en pakning på 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med suspensjon eller i en pakning på 10 hetteglass med pulver og 10 hetteglass med suspensjon.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

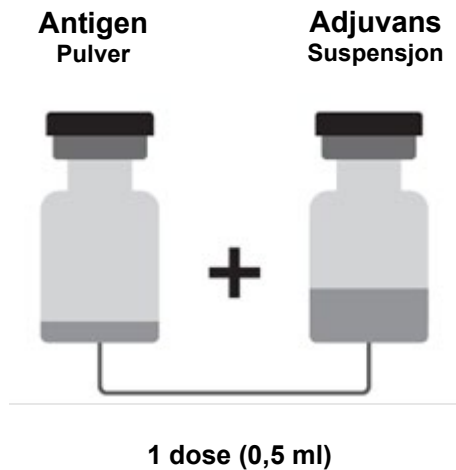
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Shingrix kommer i et hetteglass med en brun «flip-off» hette som inneholder pulveret (antigen) og et hetteglass med en blågrønn «flip-off» hette som inneholder suspensjonen (adjuvans).

Pulveret og suspensjonen må rekonstitueres før administrering.



Pulveret og suspensjonen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller misfarging. Dersom noe av dette observeres, skal ikke vaksinen rekonstitueres.

Hvordan klargjøre Shingrix:

Shingrix må rekonstitueres før administrasjon.

1. Trekk opp hele innholdet i hetteglasset som inneholder suspensjonen inn i sprøyten.
2. Tilsett hele innholdet i sprøyten til hetteglasset som inneholder pulveret.
3. Rist forsiktig til pulveret er helt oppløst.

Den rekonstituerte vaksinen er en blakket, fargeløs til blek brunaktig væske.

Den rekonstituerte vaksinen bør inspiseres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging. Ikke administrer vaksinen dersom noe av dette observeres.

Etter rekonstituering skal vaksinen brukes umiddelbart; dersom dette ikke er mulig, bør vaksinen oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Dersom den ikke brukes innen 6 timer skal den kasseres.

Før administrasjon:

1. Trekk opp hele innholdet av hetteglasset som inneholder den rekonstituerte vaksinen inn i sprøyten.
2. Bytt sprøytespiss slik at du bruker en ny sprøytespiss for å administrere vaksinen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.