

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Shingrix pó e suspensão para suspensão injetável
Vacina contra herpes zoster (recombinante, com adjuvante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém:

Antigénio^{2,3} da glicoproteína E do Vírus Varicela Zoster¹ 50 microgramas

¹ Vírus Varicela Zoster = VVZ

² com o adjuvante AS01_B que contém:

extrato da planta *Quillaja saponaria* Molina, fração 21 (QS-21) 50 microgramas

lípidos A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo (MPL) de *Salmonella minnesota* 50 microgramas

³ glicoproteína E (gE) produzida em células de ovário de hamster Chinês (OHC) por tecnologia de ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e suspensão para suspensão injetável.

O pó é branco.

A suspensão é um líquido opalescente, incolor a acastanhado pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Shingrix está indicado na prevenção de herpes zoster (HZ) e da nevralgia pós-herpética (NPH), em:

- adultos com idade igual ou superior a 50 anos;
- adultos com idade igual ou superior a 18 anos com risco aumentado para HZ.

A administração de Shingrix deve ser de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O esquema de vacinação primária consiste em duas doses de 0,5 ml cada: uma dose inicial seguida de uma segunda dose 2 meses depois.

Se for necessária flexibilidade no esquema de vacinação, a segunda dose pode ser administrada entre 2 a 6 meses após a primeira dose (ver secção 5.1).

Para os indivíduos que estão ou que podem ficar imunodeficientes ou imunocomprometidos devido a uma doença ou tratamento, e que possam beneficiar de um esquema de vacinação mais rápido, a segunda dose pode ser administrada 1 a 2 meses após a dose inicial (ver secção 5.1).

A necessidade de doses de reforço após o esquema de vacinação primária não foi estabelecida (ver

secção 5.1).

Shingrix pode ser administrado com o mesmo esquema de vacinação em indivíduos previamente vacinados com a vacina viva atenuada contra herpes zoster (HZ) (ver secção 5.1).

Shingrix não é indicado para a prevenção da infeção primária da varicela.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Shingrix em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para injeção por via intramuscular apenas, de preferência no músculo deltoide.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Antes da imunização

Como com todas as vacinas injetáveis, devem estar disponíveis tratamento e supervisão médicos apropriados caso ocorra um acontecimento anafilático após a administração da vacina.

Como com outras vacinas, a vacinação com Shingrix deve ser adiada em indivíduos que sofram de uma doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Como com qualquer vacina, poderá não ser obtida uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados.

A vacina é apenas para utilização profilática e não se destina ao tratamento da doença clínica estabelecida.

Não administrar a vacina por via intravascular ou intradérmica.

Não se recomenda a administração por via subcutânea.

A má administração por via subcutânea pode causar um aumento nas reações locais transitórias.

Shingrix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, uma vez que pode ocorrer hemorragia após a administração intramuscular a estes indivíduos.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogénica à injeção com agulha. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tónico-clónicos dos membros durante a

recuperação. É importante que sejam implementados procedimentos que evitem lesões pelos desmaios.

Não existem dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia que corroborem a substituição de uma dose de Shingrix por uma dose de outra vacina contra HZ.

Estão disponíveis dados limitados que corroborem a utilização de Shingrix em indivíduos com antecedentes de HZ e em indivíduos frágeis incluindo aqueles com múltiplas comorbilidades (ver secção 5.1). Deste modo, os profissionais de saúde necessitam de considerar os benefícios e os riscos da vacinação para o HZ individualmente.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Shingrix pode ser administrado concomitantemente com a vacina da gripe sazonal inativada, sem adjuvante, a vacina antipneumocócica polissacarídica 23-valente (PPV23) ou vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa acelular com conteúdo reduzido de antígenos (dTpa). As vacinas devem ser administradas em diferentes locais de injeção.

Num estudo clínico de fase III, controlado, aberto, os adultos ≥ 50 anos de idade foram aleatorizados para a administração de 2 doses de Shingrix com o intervalo de 2 meses quer concomitantemente na primeira dose quer não-concomitantemente com uma vacina da gripe sazonal, inativada, sem adjuvante (N=828; Zoster-004), uma vacina PPV23 (N=865; Zooster-035) ou uma vacina dTpa que inclui na sua formulação 0,3 mg de Al^{3+} (N=830; Zoster-042). As respostas imunológicas da co-administração das vacinas não foram afetadas, à exceção das concentrações médias geométricas (GMCs) inferiores para um dos antígenos da tosse convulsa (pertactina) quando Shingrix é co-administrado com a vacina dTpa. A relevância clínica desta informação não é conhecida.

As reações adversas como febre e calafrios foram mais frequentes quando a vacina PPV23 é administrada concomitantemente com Shingrix.

Não se recomenda a administração concomitante com outras vacinas devido à falta de informação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a administração de Shingrix na mulher grávida. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a administração de Shingrix durante a gravidez.

Amamentação

Não foi estudado o efeito nos lactentes da administração de Shingrix à mãe. Desconhece-se se Shingrix é excretado no leite humano.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Shingrix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Shingrix poderá ter efeitos reduzidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas durante 2-3 dias após a vacinação. Pode ocorrer fadiga e mal-estar geral após a administração (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em adultos com idade igual ou superior a 50 anos, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor no local da injeção (68,1%, total/dose; 3,8% grave/dose), mialgia (32,9% total/dose; 2,9% grave/dose), fadiga (32,2% total/dose; 3,0% grave/dose) e cefaleias (26,3% total/dose; 1,9% grave/dose). A maioria das reações durou pouco tempo (duração mediana de 2 a 3 dias). As reações notificadas como graves duraram 1 a 2 dias.

Em adultos ≥ 18 anos de idade imunodeficientes ou imunocomprometidos devido a uma doença ou tratamento (referidos como imunocomprometidos (IC)), o perfil de segurança foi consistente com o observado em adultos com idade igual ou superior a 50 anos. Existem dados limitados em adultos entre 18-49 anos de vida com risco aumentado para HZ e que não estão imunocomprometidos.

Globalmente, ocorreu uma incidência mais elevada de algumas reações adversas em grupos com idade mais baixa:

- estudos em adultos ≥ 18 anos de idade imunocomprometidos (análise agrupada): a incidência de dor no local de injeção, fadiga, mialgia, cefaleias, calafrios e febre foi mais elevada em adultos com idade entre 18-49 anos, comparativamente aos com idade igual ou superior a 50 anos.
- estudos em adultos ≥ 50 anos de idade (análise agrupada): a incidência de mialgia, fadiga, cefaleias, calafrios, febre e sintomas gastrointestinais foi superior em adultos com idade entre 50-69 anos, comparativamente aos com idade igual ou superior a 70 anos.

Lista em formato tabelar das reações adversas

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se numa análise agrupada de dados resultante de estudos clínicos controlados com placebo em 5.887 adultos com idades compreendidas entre os 50-69 anos de idade e 8.758 adultos ≥ 70 anos de idade.

Em estudos clínicos em adultos ≥ 18 anos de idade imunocomprometidos (1.587 indivíduos), o perfil de segurança foi consistente com a informação presente na Tabela abaixo.

As reações adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização encontram-se também descritas na tabela abaixo.

As reações adversas notificadas estão listadas de acordo com a seguinte frequência:

Muito frequentes	($\geq 1/10$)
Frequentes	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Pouco frequentes	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raros	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Muito raros	($< 1/10.000$)

Em cada grupo de frequência, as reações adversas são referidas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistemas de Órgãos¹	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Raros	reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, angioedema ²
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	cefaleias
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vômitos, diarreia e/ou dor abdominal)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	mialgia
	Pouco frequentes	artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	reações no local da injeção (tais como dor, vermelhidão, inchaço), fadiga, arrepios, febre
	Frequentes	prurido no local de injeção, mal-estar geral

¹ De acordo com a terminologia MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities*)

² Reações adversas de notificações espontâneas

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas da varicela zoster, código ATC: J07BK03.

Mecanismo de ação

Ao combinar o antígeno específico (gE) do VVZ com um sistema adjuvante (AS01_B), Shingrix está desenhado para induzir respostas imunitárias humorais e celulares específicas ao antígeno em indivíduos com imunidade pré-existente contra o VVZ.

Dados não clínicos mostram que o AS01_B induz uma ativação local e transitória do sistema imunitário inato através de vias moleculares específicas. Tal facilita o recrutamento e ativação de células apresentadoras do antígeno que transportam antígenos derivados de gE no nódulo linfático drenante, o que por sua vez origina a produção de células T CD4⁺ e anticorpos específicos de gE. O efeito adjuvante de AS01_B resulta de interações entre MPL e QS-21 formulados nos lipossomas.

Eficácia de Shingrix

Eficácia contra Herpes Zoster (HZ) e Nevralgia Pós-Herpética (NPH)

Dois estudos de eficácia de fase III, controlados por placebo, em ocultação para o observador, de Shingrix foram realizados em adultos ≥ 50 anos de idade, com a administração de 2 doses com 2 meses de intervalo:

- ZOE-50 (Zoster-006): à Coorte Total Vacinada (*Total Vaccinated Cohort* (TVC)) de 15.405 adultos ≥ 50 anos de idade foi administrada pelo menos 1 dose de Shingrix (N=7.695) ou placebo (N=7.710)
- ZOE-70 (Zoster-022): à TVC de 13.900 adultos ≥ 70 anos foi administrada pelo menos 1 dose de Shingrix (N=6.950) ou placebo (N=6.950).

Os estudos não foram desenhados para demonstrar eficácia em subgrupos de indivíduos frágeis, incluindo aqueles com múltiplas comorbidades, embora estes indivíduos não tenham sido excluídos dos estudos.

A eficácia de Shingrix foi avaliada em dois estudos de eficácia de fase III, controlados por placebo, em ocultação para o observador, realizados em adultos imunocomprometidos ≥ 18 anos de idade, com a administração de 2 doses com 1-2 meses de intervalo:

- Zoster-002: TVC de 1.846 indivíduos que realizaram um transplante de células estaminais hematopoiéticas autólogas (autologous hematopoietic stem cell transplants (aHSCT)), aos quais foi administrada pelo menos uma dose de Shingrix (N=922) ou placebo (N=924), 50-70 dias após o transplante, a 21,3% (Shingrix) e 20,5% (placebo) dos indivíduos foi administrado pelo menos um tratamento imunossupressor (para uma duração de pelo menos 1 dia) desde o HSCT até 30 dias após a Dose 2 (TVC). A proporção de indivíduos com doença subjacente foi: 53,1% (Shingrix) e 53,4% (placebo) para mieloma múltiplo (MM) e 46,9% (Shingrix) e 46,6% (placebo) para outro diagnóstico.
- Zoster-039: TVC de 562 indivíduos com malignidade hematológica aos quais foi administrado pelo menos uma dose de Shingrix (N=283) ou placebo (N=279), durante o curso da terapia do cancro (37%) ou após completar curso da terapia do cancro (63%). A proporção de indivíduos com doença subjacente foi: 70,7% (Shingrix) e 71,3% (placebo) para mieloma múltiplo e outras doenças, 14,5% (Shingrix) e 14,0% (placebo) para linfoma de células B não Hodgkin (NHBCL) e 14,8% (Shingrix) e 14,7% (placebo) para leucemia linfocítica crônica (CLL).

Estes estudos não foram desenhados para avaliar o impacto da administração concomitante de terapia imunossupressora na eficácia da vacina ou para avaliar o impacto de tratamentos imunossupressores específicos na eficácia da vacina. A maioria dos indivíduos em que a vacina foi administrada não estava sob terapia imunossupressora na altura da vacinação (ver acima). Nem todos os tipos de terapia imunossupressora foram usados na população em estudo.

A incidência de casos de HZ e NPH bem como a eficácia da vacina foram avaliadas na Coorte Total Vacinada modificada (mTVC - *modified Total Vaccinated Cohort*), i.e., excluindo os adultos aos quais não foi administrada a segunda dose da vacina ou que tiveram um diagnóstico confirmado de HZ no período de um mês após a segunda dose.

Shingrix diminuiu significativamente a incidência de HZ em comparação com o placebo em:

- adultos ≥ 50 anos de idade (ZOE-50): 6 vs. 210 casos;
- adultos ≥ 70 anos de idade (análise agrupada de ZOE-50 e ZOE-70): 25 vs. 284 casos;
- adultos ≥ 18 anos de idade com aHSCT (Zoster-002): 49 vs. 135 casos;
- adultos ≥ 18 anos de idade com malignidade hematológica (Zoster-039): 2 vs. 14 casos. A eficácia da vacina foi calculada *post-hoc*.

Os resultados da eficácia da vacina contra HZ são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Eficácia de Shingrix contra HZ (mTVC)

Idade	Shingrix	Placebo	Eficácia da vacina
-------	----------	---------	--------------------

(anos)	Número de indivíduos avaliáveis	Número de casos de HZ	Taxa de incidência a por 1000 pessoas-anos	Número de indivíduos avaliáveis	Número de casos de HZ	Taxa de incidência a por 1000 pessoas-anos	(%) [IC 95%]
ZOE-50*							
≥ 50	7.344	6	0,3	7.415	210	9,1	97,2 [93,7; 99,0]
50-59	3.492	3	0,3	3.525	87	7,8	96,6 [89,6; 99,4]
≥ 60	3.852	3	0,2	3.890	123	10,2	97,6 [92,7; 99,6]
60-69	2.141	2	0,3	2.166	75	10,8	97,4 [90,1; 99,7]
ZOE-50 e ZOE-70 agrupados**							
≥ 70	8.250	25	0,8	8.346	284	9,3	91,3 [86,8; 94,5]
70-79	6.468	19	0,8	6.554	216	8,9	91,3 [86,0; 94,9]
≥ 80	1.782	6	1,0	1.792	68	11,1	91,4 [80,2; 97,0]
Zoster-002*** (indivíduos aHSCT #)							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	68,2 [55,5; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	71,8 [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	67,3 [52,6; 77,9]
Zoster-039 (doentes com malignidade hematológica#)							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

IC Intervalo de confiança

* Durante um período de acompanhamento mediano de 3,1 anos

** Durante um período de acompanhamento mediano de 4,0 anos

Dados em indivíduos ≥ 70 anos de idade têm origem nas análises agrupadas pré-especificadas dos estudos ZOE-50 e ZOE-70 (mTVC) uma vez que estas análises disponibilizam estimativas mais robustas para a eficácia da vacina nesta faixa etária.

*** Durante o período de seguimento mediano de 21 meses

**** A determinação da eficácia da vacina foi realizada *post-hoc*; o período de seguimento mediano foi de 11,1 meses

Foi permitida a profilaxia antivírica em linha com a prática local de tratamento

Aproximadamente 13.000 indivíduos com condições médicas subjacentes, incluindo condições associadas a um risco mais elevado de HZ, foram incluídos no estudos ZOE-50 e ZOE-70. A análise *post-hoc* de eficácia contra HZ confirmado efetuada em doentes com patologias frequentes (doença renal crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença da artéria coronária, depressão ou diabetes mellitus), indica que a eficácia da vacina está em linha com a eficácia contra o HZ geral.

Shingrix diminuiu significativamente a incidência de NPH em comparação com placebo:

- adultos ≥ 50 anos de idade (ZOE-50): 0 vs. 18 casos;
- adultos ≥ 70 anos de idade (análise agrupada de ZOE-50 e ZOE-70): 4 vs. 36 casos;
- adultos ≥ 18 anos de idade com aHSCT (Zoster-002): 1 vs. 9 casos.

Os resultados da eficácia da vacina contra NPH são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Eficácia de Shingrix contra NPH

Idade (anos)	Shingrix			Placebo			Eficácia da vacina (%) [IC 95%]
	Número de indivíduos avaliáveis	Número de casos de NPH*	Taxa de incidência a por 1000 pessoas-anos	Número de indivíduos avaliáveis	Número de casos de NPH	Taxa de incidência a por 1000 pessoas-anos	
ZOE-50**							
≥ 50	7.340	0	0,0	7.413	18	0,6	100 [77,1; 100]
50-59	3.491	0	0,0	3.523	8	0,6	100 [40,8; 100]
≥ 60	3.849	0	0,0	3.890	10	0,7	100 [55,2; 100]
60-69	2.140	0	0,0	2.166	2	0,2	100^s [< 0; 100]
ZOE-50 e ZOE-70 agrupados***							
≥ 70	8.250	4	0,1	8.346	36	1,2	88,8 [68,7; 97,1]
70-79	6.468	2	0,1	6.554	29	1,2	93,0 [72,4; 99,2]
≥ 80	1.782	2	0,3	1.792	7	1,1	71,2^s [< 0; 97,1]
Zoster-002**** (indivíduos aHSCT #)							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	89,3 [22,5; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	100,0^s [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4; 99,8]

* NPH foi definida como dor associada a zoster classificada como ≥3 (numa escala de 0-10), persistindo ou aparecendo mais de 90 dias após o início da erupção por zoster utilizando o *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI)

IC Intervalo de confiança

** Durante um período de acompanhamento mediano de 4,1 anos

*** Durante um período de acompanhamento mediano de 4,0 anos

Dados em indivíduos ≥ 70 anos de idade têm origem nas análises agrupadas pré-especificadas de ZOE-50 e ZOE-70 (mTVC) uma vez que estas análises disponibilizam estimativas mais robustas para a eficácia da vacina nesta faixa etária.

**** Durante o período de seguimento mediano de 21 meses

§ Não estatisticamente significativo

Foi permitida a profilaxia antivírica em linha com a prática local de tratamento

O benefício de Shingrix na prevenção da NPH pode ser atribuído ao efeito da vacina na prevenção do HZ. Uma redução adicional na incidência de NPH em indivíduos com HZ confirmado não pôde ser demonstrada devido ao número limitado de casos de HZ no grupo da vacina.

No quarto ano após vacinação, a eficácia contra HZ foi de 93,1% (IC 95%: 81,2; 98,2) e 87,9% (IC 95%: 73,3; 95,4) em adultos ≥ 50 anos de idade (ZOE-50) e adultos ≥ 70 anos de idade (análise agrupada dos estudos ZOE-50 e ZOE-70), respetivamente.

A duração da proteção para além dos 4 anos está atualmente em estudo.

No estudo Zoster-002, durante o período de seguimento iniciado 1 mês após a dose 2 (i.e., correspondendo a aproximadamente 6 meses após aHSCT) até 1 ano após aHSCT, quanto o risco para HZ é mais elevado, a eficácia contra HZ foi de 76,2% (IC 95%: 61,1; 86,0).

Eficácia contra complicações relacionadas com o HZ que não NPH

As complicações relacionadas com HZ avaliadas (outras que não a NPH) foram: vasculite por HZ, doença disseminada, doença oftálmica, doença neurológica, incluindo AVC, e doença visceral. Na análise agrupada dos estudos ZOE-50 e ZOE-70, Shingrix reduziu significativamente estas complicações relacionadas com HZ em 93,7% (IC 95%: 59,5; 99,9) e 91,6% (IC 95%: 43,3; 99,8) em adultos \geq 50 anos de idade (1 vs. 16 casos) e adultos \geq 70 anos de idade (1 vs. 12 casos), respetivamente. Não foram notificados nenhuns casos de doença visceral ou AVC durante estes estudos.

No estudo Zoster-002, Shingrix reduziu significativamente as complicações relacionadas com HZ em 77,8% (IC 95%: 19,0; 96,0) nos indivíduos aHSCT \geq 18 anos de idade (3 vs 13 casos).

Adicionalmente, no estudo Zoster-002, Shingrix reduziu significativamente as hospitalizações relacionadas com HZ em 84,7% (IC 95%: 32,1; 96,6) (2 vs. 13 casos).

Efeito de Shingrix na dor relacionada com HZ

No global, nos estudos ZOE-50 e ZOE-70 existiu uma tendência geral no sentido de dor menos grave relacionada com HZ em indivíduos vacinados com Shingrix em comparação com o placebo. Como consequência da elevada eficácia da vacina contra o HZ, foi contabilizado um número reduzido de casos de evolução, e, como tal, não foi possível retirar conclusões firmes sobre estes objetivos do estudo.

Em indivíduos com \geq 70 anos de idade com, pelo menos, um episódio confirmado de HZ (ZOE-50 e ZOE-70 agrupados), Shingrix reduziu significativamente a utilização e a duração de medicação para a dor relacionada com HZ em 39,0% (IC 95%: 11,9; 63,3) e 50,6% (IC 95%: 8,8; 73,2), respetivamente. A duração mediana da utilização da medicação para a dor foi de 32,0 e 44,0 dias nos grupos de Shingrix e placebo, respetivamente.

Em indivíduos com, pelo menos, um episódio confirmado de HZ, Shingrix reduziu significativamente a pontuação de dor média máxima *versus* o placebo em todo o episódio de HZ (média = 3,9 vs. 5,5, valor de p = 0,049 e média = 4,5 vs. 5,6, valor de p = 0,043, em indivíduos \geq 50 anos de idade (ZOE-50) e \geq 70 anos de idade (ZOE-50 e ZOE-70 agrupados), respetivamente). Adicionalmente, em indivíduos com \geq 70 anos de idade (ZOE-50 e ZOE-70 agrupados), Shingrix reduziu significativamente a pontuação máxima de pior dor *versus* placebo em todo o episódio de HZ (média = 5,7 vs. 7,0, valor de p = 0,032).

A pontuação de *Burden of Illness* (BOI) incorpora a incidência de HZ com gravidade e duração de dor aguda e crónica relacionada com HZ durante um período de 6 meses após o início da erupção cutânea. A eficácia na redução de BOI foi de 98,4% (IC 95%: 92,2; 100) em indivíduos \geq 50 anos (ZOE-50) e 92,1% (IC 95%: 90,4; 93,8) em indivíduos \geq 70 anos de idade (ZOE-50 e ZOE-70 agrupados).

No estudo Zoster-002, Shingrix reduziu significativamente a duração de “pior” dor grave relacionada com HZ em 38,5% (IC 95%: 11,0; 57,6) nos indivíduos aHSCT \geq 18 anos de idade com pelo menos um episódio de HZ confirmado. Shingrix reduziu significativamente a pontuação máxima de dor média *versus* placebo durante todo o episódio de HZ (média = 4,7 vs. 5,7, valor de p = 0,018) e a pontuação máxima de pior dor *versus* placebo durante todo o episódio de HZ (média = 5,8 vs. 7,1, valor de p = 0,011).

A percentagem de indivíduos com pelo menos um episódio de HZ confirmado no estudo Zoster-002 que utilizou pelo menos uma medicação para a dor foi de 65,3% e de 69,6% nos grupos de Shingrix e

de placebo, respetivamente. A mediana da duração de utilização de medicação para a dor foi de 21,5 e de 47,5 dias nos grupos de Shingrix e de placebo, respetivamente.

Adicionalmente, no estudo Zoster-002, a eficácia na redução da pontuação de BOI foi de 82,5% (IC 95%: 73,6%, 914%).

Imunogenicidade de Shingrix

Não foi estabelecida uma correlação imunológica de proteção; por conseguinte, o nível de resposta imunitária que proporciona proteção contra HZ é desconhecido.

Nos adultos ≥ 50 anos de idade, as respostas imunitárias a Shingrix, administrado em 2 doses com 2 meses de intervalo entre as doses, foram avaliadas num subconjunto de indivíduos dos estudos de eficácia de fase III ZOE-50 [imunidade humoral e imunidade mediada por células (IMC)] e ZOE-70 (imunidade humoral). As respostas imunitárias específicas ao gE (humorais e IMC) conferidas por Shingrix 1 mês após a dose 2 são apresentadas nas Tabelas 3 e 4, respetivamente.

Tabela 3: Imunogenicidade humoral de Shingrix em adultos ≥ 50 anos de idade (coorte ATP para imunogenicidade)

Resposta imunitária anti-gE [^]						
Faixa etária (anos)	Mês 3*			Mês 38**		
	N	GMC (mUI/ml) (IC 95%)	Mediana de vezes de aumento de concentrações vs. pré-vacinação (Q1; Q3)	N	GMC (mUI/ml) (IC 95%)	Mediana de vezes de aumento de concentrações vs. pré-vacinação (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	1.070	52.376,6 (50.264,1, 54.577,9)	41,9 (20,8, 86,9)	967	11.919,6 (11.345,6, 12.522,7)	9,3 (4,9, 19,5)
ZOE-50 e ZOE-70 agrupados						
≥ 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 De acordo com o Protocolo (*According-To-Protocol*)

[^] Resposta imunitária anti-gE = níveis de anticorpos anti-gE, medidos pelo ensaio de imunoabsorção enzimática anti-gE (ELISA gE)

* Mês 3 = 1 mês após a dose 2

** Mês 38 = 3 anos após a dose 2

N Número de indivíduos avaliáveis num ponto de tempo específico (para a GMC)

IC Intervalo de confiança

GMC Concentração Média Geométrica (*Geometric Mean Concentration*)

Q1; Q3 Primeiro e terceiro quartis

Tabela 4: Imunogenicidade mediada por células de Shingrix em adultos ≥ 50 anos de idade (coorte ATP para imunogenicidade)

Resposta das células T CD4[2+] específicas para gE [^]						
Faixa etária (anos)	Mês 3*			Mês 38**		
	N	Frequência mediana (Q1; Q3)	Mediana de vezes de aumento de frequência vs. pré-vacinação (Q1; Q3)	N	Frequência mediana (Q1; Q3)	Mediana de vezes de aumento de frequência vs. pré-vacinação (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	164	1.844,1 (1.253,6, 2.932,3)	24,6 (9,9, 744,2)	152	738,9 (355,7, 1.206,5)	7,9 (2,7, 31,6)

$\geq 70^{***}$	52	1.494,6 (922,9, 2.067,1)	33,2 (10,0, 1.052,0)	46	480,2 (196,1, 972,4)	7,3 (1,7, 31,6)
-----------------	----	-----------------------------	-------------------------	----	-------------------------	--------------------

ATP De acordo com o Protocolo (*According-To-Protocol*)

^ resposta da célula T CD4[2+] específica para gE = atividade da célula T CD4+ específica para gE, medida pelo teste de coloração de citocina intracelular (CCI) (células T CD4[2+] = células T CD4+ que expressem pelo menos 2 dos 4 marcadores imunitários selecionados)

* Mês 3 = 1 mês após a dose 2

** Mês 38 = 3 anos após a dose 2

N Número de indivíduos avaliáveis num ponto de tempo específico para a mediana da frequência

Q1; Q3 Primeiro e terceiro quartis

*** Os dados de CD4[2+] específicas para gE na faixa etária de ≥ 70 anos de idade tiveram apenas origem no estudo ZOE-50 uma vez que a atividade da célula T CD4+ não foi avaliada no estudo ZOE-70

Os dados de um estudo clínico de fase II, aberto, de grupo único, de seguimento em adultos ≥ 60 anos de idade (Zoster-024) indicam que a resposta imunitária induzida pela vacina (humoral e IMC) persiste até aproximadamente 6 anos após o esquema aos 0, 2 meses (N=119). A concentração de anticorpos anti-gE mediana foi 7 vezes superior à concentração mediana pré-vacinação na linha de base. A frequência mediana de células T CD4[2+] específicas para gE foi 3,7 vezes superior à frequência mediana pré-vacinação na linha de base.

Nos adultos imunocomprometidos ≥ 18 anos de idade, as respostas humorais e CMI a Shingrix, administrado em 2 doses com 1-2 meses de intervalo, foram avaliadas em:

- um estudo de fase I/II: Zoster-015 (indivíduos com infeção por VIH, a maioria (76,42%) estava com a terapia antirretrovírica estável (durante pelo menos um ano), com uma contagem de células T CD4 ≥ 200 /mm³);
- um estudo de fase II/III: Zoster-028 (doentes com tumores sólidos a fazer quimioterapia);
- três estudo de fase III: Zoster-002 (indivíduos aHSCT vacinados após o transplante), Zoster-039 (doentes com malignidade hematológica vacinados durante o curso da terapia do cancro ou após completarem o curso da terapia do cancro) e Zoster-041 (indivíduos transplantados do rim em tratamento imunossupressor crónico na altura da vacinação).

As respostas imunitárias específicas ao gE (humorais e IMC) conferidas por Shingrix 1 mês após a dose 2 nas populações imunocomprometidas estudadas são apresentadas nas Tabelas 5 e 6, respetivamente.

Tabela 5: Imunogenicidade humoral de Shingrix em adultos imunocomprometidos ≥ 50 anos de idade (coorte ATP para imunogenicidade)

Resposta imunitária anti-gE [^]					
Mês 3			Mês 13/18/25		
N	GMC (mUI/ml) (IC 95%)	Mediana de vezes de aumento de concentrações vs. pré-vacinação (Q1; Q3)	N	GMC (mUI/ml) (IC 95%)	Mediana de vezes de aumento de concentrações vs. pré-vacinação (Q1; Q3)
Zoster-002 (indivíduos aHSCT)					
82	12.753,2 (7.973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Mês 13: 3.183,8 (1.869,8; 5.421,2)	Mês 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Mês 25: 2.819,0 (1.387,1; 5.729,1)	Mês 25: 1,3 (0,6; 44,7)

Zoster-028 (doentes com tumores sólidos)					
87	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Mês 13: 4.477,3 (3.482,4; 5.756,3)	Mês 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (doentes com malignidade hematológica)					
217	13.445,6 (10.158,9; 17.795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Mês 13: 5.202,7 (4.074,8; 6.642,8)	Mês 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (indivíduos transplantados do rim)					
121	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Mês 13: 8.545,1 (6.753,7; 10.811,5)	Mês 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (indivíduos com infecção por HIV)					
53	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Mês 18: 25.242,2 (19.618,9; 32.477,3)	Mês 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP De acordo com o Protocolo (*According-To-Protocol*)

^ Resposta imunitária anti-gE = níveis de anticorpos anti-gE, medidos pelo ensaio de imunoabsorção enzimática anti-gE (ELISA gE)

N Número de indivíduos avaliáveis num ponto de tempo específico (para a GMC)

IC Intervalo de confiança

GMC Concentração Média Geométrica (*Geometric Mean Concentration*)

Q1; Q3 Primeiro e terceiro quartis

No estudo Zoster-028, a GMC 1 mês após a Dose 2 foi de 22.974,3 (19.080,0; 27.663,5) no grupo em que a primeira dose de Shingrix foi administrada pelo menos 10 dias antes do ciclo de quimioterapia (grupo PreChemo) e 9.328,0 (4.492,5; 19.368,2) no grupo em que a primeira dose de Shingrix foi administrada simultaneamente com o ciclo de quimioterapia (grupo OnChemo). No estudo Zoster-039, a GMC 1 mês após a Dose 2 foi de 19.934,7 (14.674,1; 27.081,2) no grupo em que a primeira dose de Shingrix foi administrada após o curso da terapia do cancro estar completo e 5.777,4 (3.342,5; 9.985,9) no grupo em que a primeira dose de Shingrix foi administrada durante o curso da terapia do cancro. A relevância clínica em termos do impacto sobre a eficácia, a curto e a longo prazo não é conhecida.

Tabela 6: Imunogenicidade mediada por células de Shingrix em adultos imunocomprometidos ≥ 50 anos de idade (coorte ATP para imunogenicidade)

Resposta das células T CD4[2+] específicas para gE ^					
Mês 3			Mês 13/18/25		
N	Frequência mediana (Q1; Q3)	Mediana de vezes de aumento de frequência vs. pré-vacinação (Q1; Q3)	N	Frequência mediana (Q1; Q3)	Mediana de vezes de aumento de frequência vs. pré-vacinação (Q1; Q3)
Zoster-002 (indivíduos aHSCT)					
51	6.644,9 (1.438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Mês 13: 1.706,4 (591,4; 5.207,0)	Mês 13: 43,6 (13,1; 977,8)

			30	Mês 25: 2.294,4 (455,2; 3.633,2)	Mês 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (doentes com tumores sólidos)					
22	778,8 (393,1; 1.098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Mês 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Mês 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (doentes com malignidade hematológica)					
53	3.081,9 (1.766,2; 7.413,6)	45,9 (16,4; 2.221,9)	44	Mês 13: 1.006,7 (416,0; 3.284,5)	Mês 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (indivíduos transplantados do rim)					
32	2.149,0 (569,4; 3.695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Mês 13: 1.066,3 (424,8; 1,481,5)	Mês 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (indivíduos com infecção por HIV)					
41	2.809,7 (1.554,5; 4.663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Mês 18: 1.533,0 (770,0; 2.643,1)	Mês 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP De acordo com o Protocolo (*According-To-Protocol*)

^ resposta da célula T CD4[2+] específica para gE = atividade da célula T CD4+ específica para gE, medida pelo teste de coloração de citocina intracelular (CCI) (células T CD4[2+] = células T CD4+ que expressem pelo menos 2 dos 4 marcadores imunitários selecionados)

N Número de indivíduos avaliáveis num ponto de tempo específico para a mediana da frequência

Q1; Q3 Primeiro e terceiro quartis

* A colheita do sangue foi apenas realizada no grupo de indivíduos em que a primeira dose de Shingrix foi administrada 8-30 dias antes do início do ciclo de quimioterapia (i.e. o maior grupo do estudo)

Imunogenicidade em indivíduos a quem foram administradas 2 doses de Shingrix com 6 meses de intervalo

A eficácia não foi avaliada para o esquema aos 0, 6 meses.

Num estudo clínico de fase III, aberto (Zoster-026) em que 238 adultos com ≥ 50 anos de idade foram equitativamente aleatorizados para a administração de 2 doses de Shingrix com 2 ou 6 meses de intervalo, a resposta imunitária humoral após o esquema aos 0, 6 meses demonstrou ser não-inferior à resposta com o esquema aos 0, 2 meses. A GMC anti-gE 1 mês após a última dose da vacina foi de 38.153,7 mUI/ml (IC 95%: 34.205,8; 42.557,3) e de 44.376,3 mUI/ml (IC 95%: 39.697,0; 49.607,2) após o esquema aos 0, 6 meses e após o esquema aos 0, 2 meses, respetivamente.

Indivíduos com antecedentes de HZ antes da vacinação

Os indivíduos com antecedentes de HZ foram excluídos dos estudos ZOE-50 e ZOE-70. Num estudo clínico de fase III, não controlado, aberto (Zoster-033), foram administradas a 96 adultos com ≥ 50 anos de idade, com história de HZ documentada pelo médico, 2 doses de Shingrix com 2 meses de intervalo. A confirmação laboratorial dos casos de HZ não fez parte dos procedimentos do estudo. A GMC anti-gE 1 mês após a última dose da vacina foi de 47.758,7 mUI/ml (IC 95%: 42.258,8; 53.974,4).

Existiram 9 relatos de HZ suspeito em 6 indivíduos no período de acompanhamento de um ano. Existe uma taxa de recorrência mais elevada do que a normalmente notificada em estudos observacionais em indivíduos não vacinados com antecedentes de HZ. (Ver secção 4.4)

Imunogenicidade em indivíduos previamente vacinados com a vacina viva atenuada contra herpes zoster (HZ)

Num estudo clínico multicêntrico e aberto de fase III (Zoster-048), um esquema de 2 doses de Shingrix, administradas com 2 meses de intervalo, foi avaliado em 215 adultos ≥ 65 anos de idade com história prévia de vacinação com a vacina viva atenuada contra herpes zoster 5 anos antes, comparativamente a 215 indivíduos que correspondiam e aos quais nunca tinha sido administrada sido a vacina viva atenuada contra herpes zoster. A resposta imunitária de Shingrix não foi afetada pela vacinação anterior com vacina viva atenuada contra herpes zoster.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Shingrix em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção da reativação do Vírus Varicela Zoster (secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, farmacologia de segurança cardiovascular/respiratória e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó (antigénio gE):

Sacarose

Polissorbato 80 (E 433)

Fosfato monossódico di-hidratado (E 339)

Fosfato dipotássico (E 340)

Suspensão (Sistema Adjuvante AS01_B):

Dioleoil fosfatidilcolina (E 322)

Colesterol

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico anidro (E 339)

Fosfato monopotássico (E 340)

Água para preparações injetáveis

Para o adjuvante consultar também a secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição:

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas a 30°C.

Do ponto de vista microbiológico, a vacina deve ser administrada de imediato. Caso não seja administrada de imediato, o tempo e condições de armazenamento anteriores ao uso são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 6 horas a temperaturas entre 2°C a 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Pó para 1 dose num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha butílica)
- Suspensão para 1 dose num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha butílica).

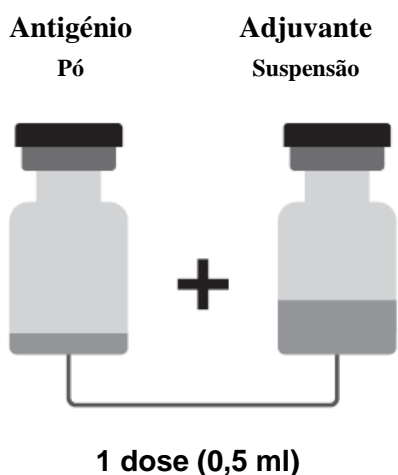
Shingrix está disponível numa embalagem de 1 frasco para injetáveis com o pó mais 1 frasco para injetáveis com a suspensão ou numa embalagem de 10 frascos para injetáveis com o pó mais 10 frascos para injetáveis com a suspensão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Shingrix apresenta-se como um frasco para injetáveis com uma cápsula de fecho *flip-off* castanha contendo o pó (antigénio) e um frasco para injetáveis com uma cápsula de fecho *flip-off* azul-esverdeada contendo a suspensão (adjuvante).

O pó e a suspensão têm de ser reconstituídos antes da administração.



O pó e a suspensão devem ser visualmente inspecionados para detetar quaisquer partículas estranhas e/ou alteração do aspeto. Se se observar alguma das situações, não reconstituir a vacina.

Como preparar Shingrix:

Shingrix tem de ser reconstituído antes da administração.

1. Retirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis contendo a suspensão para a seringa.
2. Adicionar todo o conteúdo da seringa ao frasco para injetáveis contendo o pó.

3. Agitar suavemente até que o pó esteja completamente dissolvido.

A vacina reconstituída é um líquido opalescente, incolor a acastanhado pálido.

A vacina reconstituída deve ser visualmente inspecionada para detetar quaisquer partículas estranhas e/ou alteração do aspeto. Se se observar alguma das situações, não administrar a vacina.

Após reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente; se tal não for possível, a vacina deve ser conservada no frigorífico (2°C - 8°C). Se não for utilizada após 6 horas, deve ser eliminada.

Antes da administração:

1. Retirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis contendo a vacina reconstituída para a seringa.
2. Mudar a agulha para que utilize uma agulha nova para administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de março de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**1 FRASCO PARA INJETÁVEIS E 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS
10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS E 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Shingrix pó e suspensão para suspensão injetável
Vacina contra herpes zoster (recombinante, com adjuvante)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém 50 microgramas de glicoproteína E do Vírus Varicela Zoster recombinante, com o adjuvante AS01_B

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

sacarose

polissorbato 80

fosfato monossódico di-hidratado

fosfato dipotássico

dióleoil fosfatidilcolina

colesterol

cloreto de sódio

fosfato dissódico anidro

fosfato monopotássico

água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e suspensão para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis: pó (antigénio)

1 frasco para injetáveis: suspensão (adjuvante)

10 frascos para injetáveis: pó (antigénio)

10 frascos para injetáveis: suspensão (adjuvante)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular

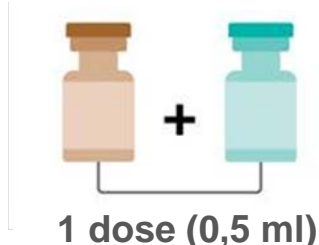
6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Pó e suspensão para reconstituição antes da administração

Antigénio **Adjuvante**



8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1272/001 – 1 frasco para injetáveis e 1 frasco para injetáveis

EU/1/18/1272/002 – 10 frascos para injetáveis e 10 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antigénio para Shingrix
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Misturar com o adjuvante

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM SUSPENSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Adjuvante para Shingrix

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Misturar com o antigénio

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Shingrix pó e suspensão para suspensão injetável

Vacina contra herpes zoster (recombinante, com adjuvante)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes da administração desta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Shingrix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes da administração de Shingrix
3. Como é administrado Shingrix
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Shingrix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Shingrix e para que é utilizado

Para que é utilizado Shingrix

Shingrix é uma vacina que ajuda a proteger os adultos contra a zona (herpes zoster) e nevralgia pós-herpética (NPH), a dor prolongada nos nervos que se segue à zona.

Shingrix é administrado a:

- adultos com idade igual ou superior a 50 anos;
- adultos com idade igual ou superior a 18 que estão em risco aumentado para a zona.

Shingrix não pode ser utilizado para prevenir a varicela.

O que é a zona

- A zona é uma erupção na pele com formação de bolhas que é muitas vezes dolorosa. Normalmente ocorre numa zona do corpo e pode durar várias semanas.
- A zona é causada pelo mesmo vírus que causa a varicela.
- Após ter tido varicela, o vírus que a causou fica no organismo nas células nervosas.
- Por vezes, após muitos anos, se o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) se tornar mais fraco (devido à idade, uma doença ou a um medicamento que esteja a tomar), o vírus pode causar a zona.

Complicações relacionadas com a zona

A zona pode causar complicações.

A complicação mais frequente da zona é:

- dor prolongada nos nervos – chamada de nevralgia pós-herpética ou NPH. Após as bolhas da zona sararem, pode ficar com uma dor que pode durar meses ou anos e pode ser grave.

Outras complicações da zona são:

- cicatrizes onde apareceram as bolhas.

- infecções na pele, fraqueza, paralisia muscular e perda de audição ou visão – estas são menos frequentes.

Como Shingrix funciona

Shingrix recorda o vírus que causa a zona ao organismo. Assim, ajuda o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) a estar preparado para combater o vírus e a protegê-lo(a) contra a zona e as suas complicações.

2. O que precisa de saber antes da administração de Shingrix

Não lhe deve ser administrado Shingrix

- se tem alergia (hipersensibilidade) às substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupção na pele com comichão, falta de ar e inchaço da face ou língua.

Não lhe deve ser administrado Shingrix se alguma das situações acima se aplica a si. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Shingrix se:

- tem uma infeção grave com temperatura elevada (febre). Nestes casos, a vacinação pode ter de ser adiada até que tenha recuperado. Uma infeção menor como uma constipação não deve ser um problema, mas fale com o seu médico primeiro;
- tem um problema de hemorragia ou ganha nódoas negras facilmente.

Se alguma das situações acima referidas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes da administração de Shingrix.

Pode ocorrer desmaio antes ou após qualquer injeção com agulha. Informe o seu médico ou enfermeiro se já tiver desmaiado com uma injeção anterior.

Shingrix não pode ser utilizado como tratamento se já tem zona ou complicações relacionadas com a zona.

Tal como com todas as vacinas, Shingrix pode não proteger totalmente todos os indivíduos que são vacinados.

Outros medicamentos e Shingrix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, ou se administrou recentemente outra vacina.

Shingrix pode ser administrado ao mesmo tempo que outras vacinas. Deve ser utilizado um local de injeção diferente para cada vacina.

É mais provável que sinta febre e/ou calafrios quando a vacina antipneumocócica polissacarídica 23 - valente for administrada concomitantemente com Shingrix.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrada esta vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Desconhece-se se Shingrix afeta a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso não se sinta bem.

Shingrix contém sódio e potássio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

3. Como é administrado Shingrix

- Shingrix é administrado como uma injeção num músculo (normalmente na parte superior do braço).
- Irão ser-lhe administradas 2 doses (injeções) com 2 meses de intervalo. Caso seja necessária flexibilidade no esquema de vacinação, a segunda dose (injeção) pode ser administrada 2 a 6 meses após a primeira dose.
Com base na sua condição clínica, o médico também pode recomendar a administração da segunda dose, 1 mês após a primeira dose.
- Irá ser informado(a) sobre quando deve voltar para a segunda dose de Shingrix.

Certifique-se de que completa o ciclo de vacinação. Tal irá maximizar a proteção conferida por Shingrix.

Shingrix pode ser-lhe administrado, se já lhe foi administrada uma vacina viva atenuada contra herpes zoster. Fale com o seu médico para mais informação.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis notificados durante os ensaios clínicos com Shingrix:

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina):

- dores de cabeça
- queixas de estômago e digestivas (incluindo náuseas, vômitos, diarreia e/ou dor de estômago)
- dor muscular (mialgia)
- dor, vermelhidão e inchaço no local onde a injeção é administrada
- sentir-se cansado, arrepios, febre

Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses da vacina):

- comichão no local onde a injeção é administrada (prurido)
- sensação de mal-estar geral

Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses da vacina)

- glândulas inflamadas no pescoço, axilas ou virilhas
- dor nas articulações

A maioria destes efeitos indesejáveis tem intensidade ligeira a moderada e não são duradores.

Os adultos imunocomprometidos com idade entre os 18-49 anos podem manifestar mais efeitos indesejáveis em comparação com os adultos imunocomprometidos com ≥ 50 anos de idade.

Os adultos com idade entre os 50-69 anos podem manifestar mais efeitos indesejáveis em comparação com os adultos com ≥ 70 anos de idade.

Efeitos indesejáveis notificados após a comercialização de Shingrix:

Raros (estes podem ocorrer com até 1 em 1000 doses da vacina)

- reações alérgicas, incluindo erupção cutânea (da pele), urticária, inchaço da face, língua ou garganta que pode causar dificuldade em engolir ou respirar (angioedema)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Shingrix

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Não congelar.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Shingrix

- As substâncias ativas são:

Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém:

Antigénio² da glicoproteína E do Vírus Varicela Zoster¹ 50 microgramas

¹ Vírus Varicela Zoster = VVZ

² com o adjuvante AS01_B que contém:

extrato da planta *Quillaja saponaria* Molina, fração 21 (QS-21) 50 microgramas

lípidio A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo (MPL) de *Salmonella minnesota* 50 microgramas

A glicoproteína E é a proteína presente no Vírus Varicela Zoster. Esta proteína não é infecciosa.

O adjuvante (AS01_B) é utilizado para melhorar a resposta do organismo à vacina.

- Os outros componentes são:
 - **Pó:** Sacarose, polissorbato 80 (E 433), fosfato monossódico di-hidratado (E 339), fosfato dipotássico (E 340).
 - **Suspensão:** Dióleoil fosfatidilcolina (E 322), colesterol, cloreto de sódio, fosfato dissódico anidro (E 339), fosfato monopotássico (E 340) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Shingrix e conteúdo da embalagem

- Pó e suspensão para suspensão injetável.
- O pó é branco.
- A suspensão é um líquido opalescente, incolor a acastanhado pálido.

Uma embalagem de Shingrix consiste em:

- Pó (antígeno) para 1 dose num frasco para injetáveis
- Suspensão (adjuvante) para 1 dose num frasco para injetáveis

Shingrix está disponível numa embalagem de 1 frasco para injetáveis com o pó mais 1 frasco para injetáveis com a suspensão ou numa embalagem de 10 frascos para injetáveis com o pó mais 10 frascos para injetáveis com a suspensão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Polska

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 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

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 (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
recepcia.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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

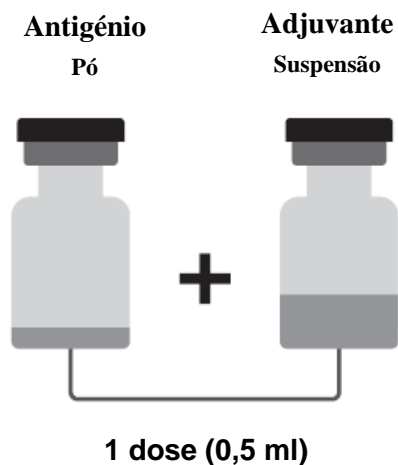
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Shingrix apresenta-se como um frasco para injetáveis com uma cápsula de fecho *flip-off* castanha contendo o pó (antigénio) e um frasco para injetáveis com uma cápsula de fecho *flip-off* azul-esverdeada contendo a suspensão (adjuvante).

O pó e a suspensão têm de ser reconstituídos antes da administração.



O pó e a suspensão devem ser visualmente inspecionados para detetar quaisquer partículas estranhas e/ou alteração do aspeto. Se se observar alguma das situações, não reconstituir a vacina.

Como preparar Shingrix:

Shingrix tem de ser reconstituído antes da administração.

1. Retirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis contendo a suspensão para a seringa.
2. Adicionar todo o conteúdo da seringa ao frasco para injetáveis contendo o pó.
3. Agitar suavemente até que o pó esteja completamente dissolvido.

A vacina reconstituída é um líquido opalescente, incolor a acastanhado pálido.

A vacina reconstituída deve ser visualmente inspecionada para detetar quaisquer partículas estranhas e/ou alteração do aspeto. Se se observar alguma das situações, não administrar a vacina.

Após reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente; se tal não for possível, a vacina deve ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C). Se não for utilizada após 6 horas, deve ser eliminada.

Antes da administração:

1. Retirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis contendo a vacina reconstituída para a seringa.
2. Mudar a agulha para que utilize uma agulha nova para administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.