ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Shingrix polvo y suspensión para suspensión inyectable
Vacuna frente al herpes zóster (recombinante, adyuvada)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene:
Glicoproteína E como componente antigénico[2,3] del virus de la varicela zóster[1] 50 microgramos

[1] virus de la varicela zóster = VVZ
[2] adyuvada con $AS01_B$ que contiene:
extracto de la planta *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21) 50 microgramos
3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de *Salmonella minnesota* 50 microgramos
[3] glicoproteína E (gE) producida en células de Ovario de Hámster Chino (CHO, por sus siglas en inglés) mediante tecnología del ADN recombinante

Excipiente con efecto conocido

Cada dosis contiene 0,08 miligramos de polisorbato 80 (E-433) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y suspensión para suspensión inyectable

El polvo es blanco.
La suspensión es un líquido opalescente, de incoloro a marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Shingrix está indicada para la prevención del herpes zóster (HZ) y de la neuralgia posherpética (NPH) en:

- adultos a partir de los 50 años de edad;
- adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de HZ.

El uso de Shingrix debe estar basado en las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La pauta de primovacunación consiste en dos dosis de 0,5 ml cada una: una dosis inicial seguida de una segunda dosis 2 meses después.
Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, se puede administrar la segunda dosis entre 2 y 6 meses después de la primera dosis (ver sección 5.1).

En individuos que son o podrían llegar a ser inmunodeficientes o que están o podrían llegar a estar inmunodeprimidos debido a alguna patología o terapia, y que se podrían beneficiar de un esquema de vacunación más corto, se puede administrar la segunda dosis entre 1 y 2 meses después de la dosis inicial (ver sección 5.1).

No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de recuerdo tras la pauta de primovacunación (ver sección 5.1).

Shingrix se puede administrar con el mismo esquema a sujetos previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster (ver sección 5.1).

Shingrix no está indicada para la prevención de la infección primaria por el virus de la varicela.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Shingrix en niños y adolescentes.
No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo para inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Antes de la vacunación

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados en el caso de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Como con otras vacunas, se debe posponer la vacunación con Shingrix en personas que padezcan una enfermedad febril aguda y grave. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe dar lugar a un aplazamiento de la vacunación.

Como con cualquier vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

La vacuna es solo para uso profiláctico y no está destinada para el tratamiento de la enfermedad clínica establecida.

Shingrix no se debe administrar por vía intravascular o intradérmica.

No se recomienda la administración por vía subcutánea.
La mala administración por vía subcutánea puede dar lugar a un aumento de las reacciones locales transitorias.

Shingrix se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o con cualquier trastorno de la coagulación ya que se puede producir sangrado en estos sujetos tras la administración intramuscular.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, este puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por estos desfallecimientos.

No se dispone de datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que respalden la sustitución de una dosis de Shingrix por una dosis de otra vacuna frente al HZ.

Excipientes con efecto conocido

Polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,08 mg de polisorbato 80 por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Potasio

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de potasio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Shingrix se puede administrar de forma concomitante con la vacuna frente a la gripe estacional (inactivada, no adyuvada), con la vacuna antineumocócica polisacarídica 23-valente (PPV23), con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13), con la vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido (dTpa), con la vacuna de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) frente a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) o con la vacuna frente al virus respiratorio sincitial (VRS) (recombinante, adyuvada). Las vacunas se deben administrar en lugares de inyección distintos.

Las reacciones adversas fiebre y escalofríos fueron más frecuentes cuando se coadministró Shingrix con la vacuna PPV23 (16% y 21%, respectivamente) que cuando se administró Shingrix sola (7% para ambas reacciones adversas).

En adultos a partir de los 50 años de edad, las reacciones adversas sistémicas notificadas como muy frecuentes tras la administración de Shingrix solo (como la mialgia 32,9 %, la fatiga 32,2 % y la cefalea 26,3 % - ver tabla 1) y la artralgia, notificada como poco frecuente, se notificaron con mayor frecuencia cuando se coadministró Shingrix con una vacuna de ARNm frente al COVID-19 (mialgia 64 %, fatiga 51,7 %, cefalea 39 %, artralgia 30,3 %).

No se ha estudiado la administración concomitante de Shingrix con otras vacunas distintas a las anteriormente enumeradas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos del uso de Shingrix en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Shingrix durante el embarazo.

Lactancia

No se ha evaluado el efecto en niños alimentados con leche materna tras la administración de Shingrix a sus madres.
Se desconoce si Shingrix se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos directos ni indirectos en la fertilidad en machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede que Shingrix ejerza una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas durante los 2-3 días posteriores a la vacunación. Tras la administración puede aparecer fatiga y malestar general (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En adultos a partir de los 50 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: dolor en la zona de inyección (68,1% total/dosis; 3,8% graves/dosis), mialgia (32,9% total/dosis; 2,9% graves/dosis), fatiga (32,2% total/dosis; 3,0% graves/dosis) y cefalea (26,3% total/dosis; 1,9% graves/dosis). La mayoría de estas reacciones fueron de corta duración (mediana de la duración de 2 a 3 días). Las reacciones notificadas como graves duraron de 1 a 2 días.

En adultos ≥ 18 años de edad que son inmunodeficientes o están inmunodeprimidos debido a alguna patología o terapia (denominados inmunocomprometidos (IC)), el perfil de seguridad fue consistente con el observado en adultos a partir de los 50 años de edad. Hay datos limitados en adultos de entre 18 y 49 años de edad con mayor riesgo de HZ que no están IC.

En general, hubo mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos de edad más jóvenes:
- estudios en adultos IC ≥ 18 años de edad (análisis agrupado): la incidencia de dolor en el lugar de la inyección, cansancio, mialgia, cefalea, escalofríos y fiebre fue mayor en adultos de 18-49 años de edad comparado con aquellos de 50 años o más.
- estudios en adultos ≥ 50 años de edad (análisis agrupado): la incidencia de mialgia, cansancio, cefalea, escalofríos, fiebre y síntomas gastrointestinales fue mayor en adultos de 50-69 años comparado con aquellos de 70 años o más.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad que a continuación se presenta se basa en un análisis agrupado de datos generados a partir de ensayos clínicos controlados con placebo en 5 887 adultos de 50-69 años de edad y en 8 758 adultos ≥ 70 años de edad. De estos 14 645 adultos, 7 408 fueron incluidos en un estudio de extensión de seguimiento a largo plazo durante un período de seguimiento de, aproximadamente, 11 años posvacunación.

En ensayos clínicos con adultos IC ≥ 18 años de edad (1 587 sujetos) el perfil de seguridad es consistente con los datos mostrados en la tabla 1.

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización también se incluyen en la tabla más abajo.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo a la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1 000 a <1/100)
Raras	(≥1/10 000 a <1/1 000)
Muy raras	(<1/10 000)

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas[1]	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	linfadenopatía
Trastornos del sistema inmune	Raras	reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción, urticaria y angioedema[2]
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea
	Muy raras	síndrome de Guillain-Barré[3]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	síntomas gastrointestinales (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	mialgia
	Poco frecuentes	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, enrojecimiento, hinchazón), fatiga, escalofríos, fiebre
	Frecuentes	prurito en la zona de inyección, malestar general
	Poco frecuentes	induración de la zona de inyección

[1]De acuerdo a la terminología de MedDRA (diccionario médico para actividades regulatorias)
[2]Reacciones adversas notificadas espontáneamente
[3]Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Estudios observacionales poscomercialización del riesgo de síndrome de Guillain-Barré

En dos estudios observacionales poscomercialización similares realizados en los EE.UU en individuos a partir de los 65 años de edad se observó un aumento del riesgo de padecer síndrome de Guillain-Barré (estimado entre 3 y 7 casos adicionales por millón de dosis administradas) durante los 42 días posteriores a cualquier dosis de Shingrix. En análisis adicionales, se observó un aumento del riesgo después de la primera dosis de Shingrix (estimado entre 6 y 12 casos adicionales de síndrome de Guillain-Barré por millón de dosis administradas), aunque no se observó un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas anti varicela zóster, código ATC: J07BK03

Mecanismo de acción

Shingrix está diseñada para inducir respuestas inmunes humorales y celulares antígeno-específicas en individuos con inmunidad preexistente frente al VVZ al combinar el antígeno específico del VVZ (gE) con un sistema adyuvante ($AS01_B$).

Los datos preclínicos demuestran que el $AS01_B$ induce una activación local y transitoria del sistema inmunitario innato a través de vías moleculares específicas. Esto facilita el reclutamiento y la activación de las células presentadoras de antígeno que portan antígenos derivados de la gE en el ganglio linfático de drenaje, lo que, a su vez, conduce a la formación de anticuerpos y células T CD4+ gE-específicas. El efecto adyuvante del $AS01_B$ es el resultado de interacciones entre el MPL y el QS-21 formulados en liposomas.

Eficacia clínica de Shingrix

Eficacia frente a herpes zóster (HZ) y neuralgia posherpética (NPH)

Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con Shingrix, de fase III, controlados con placebo, observador-ciego en adultos ≥ 50 años de edad que recibieron 2 dosis administradas con 2 meses de diferencia:
- ZOE-50 (Zoster-006): Cohorte Total de Vacunación (CTV) de 15 405 adultos ≥ 50 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=7 695) o de placebo (N=7 710).
- ZOE-70 (Zoster-022): CTV de 13 900 adultos ≥ 70 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=6 950) o de placebo (N=6 950).

Estos estudios no se diseñaron para demostrar eficacia en sujetos con mayor fragilidad biológica, incluidos aquellos con múltiples comorbilidades, aunque estos sujetos no fueron excluidos de los estudios.

Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con Shingrix, de fase III, controlados con placebo, observador-ciego en adultos IC ≥ 18 años de edad que recibieron 2 dosis administradas con 1-2 meses de diferencia:
- Zoster-002: CTV de 1 846 receptores de trasplantes autólogos de células madre hematopoyéticas (TaCMH) que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=922) o de placebo (N=924) 50-70 días después de recibir el trasplante, el 21,3% (Shingrix) y el 20,5% (placebo) de los sujetos recibieron al menos un tratamiento inmunosupresor (IS) (con una duración de al menos un día) desde el TCMH hasta 30 días después de la dosis 2 (CTV). La proporción de sujetos por enfermedad subyacente fue: 53,1% (Shingrix) y 53,4% (placebo) para mieloma múltiple (MM) y 46,9% (Shingrix) y 46,6% (placebo) para otros diagnósticos.
- Zoster-039: CTV de 562 sujetos con hemopatías malignas que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=283) o de placebo (N=279) durante el curso de la terapia antitumoral (37%) o tras completar la terapia antitumoral (63%). La proporción de sujetos por enfermedad subyacente fue:

70,7% (Shingrix) y 71,3% (placebo) para MM y otras patologías, 14,5% (Shingrix) y 14,0% (placebo) para linfoma no Hodgkin de células B (LNHCB) y 14,8% (Shingrix) y 14,7% (placebo) para leucemia linfocítica crónica (LCC).

Estos estudios no se diseñaron para evaluar el impacto del uso concomitante de tratamientos IS sobre la eficacia de la vacuna ni para evaluar el impacto de tratamientos IS específicos sobre la eficacia de la vacuna. La mayoría de los vacunados no estaban con tratamiento IS en el momento de la vacunación (ver arriba). No se utilizaron todos los tipos de terapias IS en las poblaciones estudiadas.

Se evaluó la incidencia de casos de HZ y NPH, así como la eficacia de la vacuna en la Cohorte Total de Vacunación modificada (CTVm), es decir, excluyendo a los adultos que no recibieron la segunda dosis de la vacuna o con diagnóstico confirmado de HZ en el periodo de un mes tras la segunda dosis.

Shingrix redujo de forma significativa la incidencia de HZ, comparado con placebo, en:
- adultos ≥ 50 años (ZOE-50): 6 *vs*. 210 casos;
- adultos ≥ 70 años (análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70): 25 *vs*. 284 casos;
- adultos ≥ 18 años con TaCMH (Zoster-002): 49 *vs*. 135 casos;
- adultos ≥ 18 años con hemopatías malignas (Zoster-039): 2 *vs*. 14 casos. La eficacia de la vacuna se calculó en un análisis *post hoc*.

Los resultados de eficacia de la vacuna frente al HZ se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Eficacia de Shingrix frente a HZ (CTVm)

Edad (años)	Shingrix			Placebo			Eficacia de la vacuna (%) [IC del 95%]
	Número de sujetos evaluables	Número de casos de HZ	Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año	Número de sujetos evaluables	Número de casos de HZ	Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año	
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 y 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* (receptores de TaCMH[#])**							
≥ 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 (pacientes con hemopatías malignas[#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	**87,2**** [44,2; 98,6]

IC Intervalo de confianza

* Mediana de seguimiento 3,1 años

** Mediana de seguimiento 4,0 años

Los datos en sujetos ⩾ 70 años de edad provienen de los análisis agrupados preespecificados de ZOE-50 y ZOE-70 (CTVm) ya que estos análisis proporcionan las estimaciones más sólidas de la eficacia de la vacuna en este grupo de edad

*** Durante un periodo de seguimiento con una mediana de 21 meses

**** El cálculo de la EV se llevó a cabo en un análisis *post hoc*; mediana del periodo de seguimiento de 11,1 meses

Profilaxis antiviral permitida según la práctica asistencial local

En el ZOE-50 y ZOE-70 se reclutaron, aproximadamente, 13 000 sujetos con enfermedades subyacentes, incluidas enfermedades asociadas a un mayor riesgo de padecer HZ. El análisis *post hoc* de eficacia frente a HZ confirmado realizado en pacientes con enfermedades habituales (enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias, depresión o diabetes mellitus), indica que la eficacia de la vacuna está en línea con la eficacia global frente a HZ.

Shingrix redujo de forma significativa la incidencia de NPH, comparado con placebo, en:
- adultos ≥ 50 años (ZOE-50): 0 *vs*. 18 casos;
- adultos ≥ 70 años (análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70): 4 *vs*. 36 casos;
- adultos ≥ 18 años con TaCMH (Zoster-002): 1 *vs*. 9 casos.

Los resultados de la eficacia de la vacuna frente a la NPH se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Eficacia de Shingrix frente a NPH (CTVm)

Edad (años)	**Shingrix**			**Placebo**			**Eficacia de la vacuna (%)** [IC del 95%]
	Número de sujetos evaluables	**Número de casos de NPH***	**Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año**	**Número de sujetos evaluables**	**Número de casos de NPH***	**Tasa de incidencia por 1 000 personas /año**	
ZOE-50**							
≥ 50	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6	**100** [77,1; 100]
50 - 59	3 491	0	0,0	3 523	8	0,6	**100** [40,8; 100]
≥ 60	3 849	0	0,0	3 890	10	0,7	**100** [55,2; 100]
60 - 69	2 140	0	0,0	2 166	2	0,2	**100[§]** [< 0; 100]
ZOE-50 y 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[§]** [< 0; 97,1]
Zoster-002** (receptores de TaCMH[#])**							
≥ 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]

* NPH se definió como el dolor asociado a zóster calificado como ⩾ 3 (en una escala del 0 al 10), que persiste o aparece más de 90 días después del inicio de la erupción del HZ utilizando el cuestionario breve de dolor asociado al HZ (ZBPI, por sus siglas en inglés)

IC Intervalo de confianza

** Mediana de seguimiento 4,1 años

*** Mediana de seguimiento 4,0 años
Los datos en sujetos ⩾ 70 años de edad provienen de los análisis agrupados preespecificados de ZOE-50 y ZOE-70 (CTVm) ya que estos análisis proporcionan las estimaciones más sólidas de la eficacia de la vacuna en este grupo de edad

**** Durante un periodo de seguimiento con una mediana de 21 meses

§ No estadísticamente significativo

Profilaxis antiviral permitida según la práctica asistencial local

Se puede atribuir el beneficio de Shingrix para prevenir la NPH al efecto de la vacuna para prevenir el HZ. No se pudo demostrar una reducción adicional de la incidencia de NPH en los sujetos con HZ confirmado debido al limitado número de casos de HZ en el grupo vacunal.

En el cuarto año después de la vacunación, la eficacia frente a HZ fue del 93,1% (IC del 95%: 81,2; 98,2) en adultos ≥ 50 años (ZOE-50) y del 87,9% (IC del 95%: 73,3; 95,4) en adultos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados).

En el Zoster-002, durante un periodo de seguimiento que comenzó 1 mes después de la segunda dosis (es decir, correspondiéndose a, aproximadamente, 6 meses después del TaCMH) y hasta 1 año después del TaCMH, cuando el riesgo de HZ es más elevado, la eficacia frente a HZ fue del 76,2% (IC del 95%: 61,1; 86,0).

Eficacia frente a complicaciones relacionadas con HZ distintas a la NPH

Las complicaciones relacionadas con HZ (distintas a la NPH) que se evaluaron fueron: vasculitis por HZ, enfermedad diseminada, enfermedad oftálmica, enfermedad neurológica incluyendo accidente cerebrovascular y enfermedad visceral. En el análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70, Shingrix redujo de forma significativa esas complicaciones relacionadas con HZ en un 93,7% (IC del 95%: 59,5; 99,9) en adultos ≥ 50 años (1 *vs*. 16 casos) y en un 91,6% (IC del 95%: 43,3; 99,8) en adultos ≥ 70 años (1 *vs.* 12 casos). No se notificaron casos de enfermedad visceral o accidente cerebrovascular durante estos estudios.

En el Zoster-002, Shingrix redujo de forma significativa las complicaciones relacionadas con HZ en un 77,8% (IC del 95%: 19,0; 96,0) en receptores de TaCMH ≥ 18 años (3 *vs.* 13 casos).

Además, en el Zoster-002, Shingrix redujo de forma significativa las hospitalizaciones relacionadas con HZ en un 84,7% (IC del 95%: 32,1; 96,6) (2 *vs.* 13 casos).

Efecto de Shingrix sobre el dolor relacionado con HZ

Globalmente en el ZOE-50 y ZOE-70 en los sujetos vacunados con Shingrix hubo una tendencia general a presentar un dolor relacionado con HZ menos grave, comparado con placebo. Debido a la elevada eficacia de la vacuna frente a HZ, se acumuló un número bajo de casos de HZ en sujetos vacunados (*breakthrough*) y, por lo tanto, no se pudieron extraer conclusiones firmes de los objetivos de estos estudios.

En sujetos ≥ 70 años con al menos un episodio de HZ confirmado (ZOE-50 y ZOE-70 agrupado), Shingrix redujo de forma significativa el uso y la duración de la medicación para el dolor relacionado con HZ en un 39,0% (IC del 95%: 11,9; 63,3) y en un 50,6% (IC del 95%: 8,8; 73,2), respectivamente. La duración media del uso de la medicación para el dolor fue de 32,0 días en el grupo de Shingrix y de 44,0 días en el grupo del placebo.

En sujetos con al menos un episodio de HZ confirmado, Shingrix redujo de forma significativa la máxima puntuación media de dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media = 3,9 *vs*. 5,5; p = 0,049, en sujetos ≥ 50 años (ZOE-50) y media = 4,5 *vs*. 5,6; p = 0,043, en sujetos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados)). Además, en sujetos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados), Shingrix redujo de forma significativa la máxima puntuación de peor dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media = 5,7 *vs*. 7,0; p = 0,032).

La puntuación de la carga de la enfermedad combina la incidencia de HZ con la gravedad y la duración del dolor agudo y crónico relacionado con HZ durante un periodo de 6 meses tras la aparición de la erupción.
La eficacia en la reducción de la carga de la enfermedad fue del 98,4% (IC del 95%: 92,2; 100) en sujetos ≥ 50 años (ZOE-50) y del 92,1% (IC del 95%: 90,4; 93,8) en sujetos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados).

En el Zoster-002, Shingrix redujo significativamente la duración del peor dolor grave relacionado con HZ en un 38,5% (IC del 95%: 11,0; 57,6) en receptores de TaCMH ≥ 18 años con al menos un episodio de HZ confirmado. Shingrix redujo de forma significativa la puntuación media de máximo dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media = 4,7 *vs.* 5,7; p = 0,018) y la puntuación máxima de peor dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media = 5,8 *vs.* 7,1; p = 0,011).

El porcentaje de sujetos con al menos un episodio de HZ confirmado en el Zoster-002 que utilizaron al menos un analgésico fue del 65,3% en el grupo que recibió Shingrix y del 69,6% en el grupo placebo. La mediana de la duración del uso de analgésicos fue de 21,5 días en el grupo que recibió Shingrix y de 47,5 días en el grupo placebo.

Además, en el Zoster-002, la eficacia en la reducción de la puntuación de la carga de enfermedad fue del 82,5% (IC del 95%: 73,6%; 91,4%).

Eficacia a largo plazo frente a HZ, NPH y complicaciones relacionadas con HZ distintas a la NPH

Se realizó un estudio de seguimiento a largo plazo, abierto, de fase IIIb de Shingrix (Zoster-049) en adultos ≥ 50 años del ZOE-50 y ZOE-70. Los participantes se reclutaron, aproximadamente, 5 años después de haber recibido Shingrix en el ZOE-50 o ZOE-70. Los adultos que desarrollaron una inmunodeficiencia o inmunodepresión debido a una enfermedad o un tratamiento fueron excluidos al inicio del estudio. La CTV para eficacia incluyó a 7 408 sujetos (es decir, el 50,6% de los 14 645 sujetos incluidos en la CTV para eficacia de los estudios ZOE-50 y ZOE-70). La persistencia de la eficacia sigue sin conocerse en la población inmunodeprimida/inmunocomprometida.

La eficacia de la vacuna se calculó descriptivamente frente a HZ, NPH y complicaciones relacionadas con HZ distintas a la NPH en la CTVm (es decir, excluyendo a los sujetos que no recibieron la segunda dosis de la vacuna en los estudios primarios o que desarrollaron un caso confirmado de HZ dentro del mes posterior a la segunda dosis). Dado que la eficacia se estimó con respecto al primer o único evento, los sujetos que experimentaron HZ, NPH o una complicación relacionada con HZ (distinta a la NPH) durante los estudios ZOE-50 y ZOE-70 fueron excluidos de los análisis de eficacia correspondientes a lo largo del estudio Zoster-049. Las estimaciones de las tasas de incidencia en el grupo control para evaluar la eficacia de la vacuna a lo largo del estudio Zoster-049 fueron históricas, derivadas de los grupos placebo del ZOE-50 y ZOE-70.
En la tabla 4 se presentan los resultados de eficacia a largo plazo de Shingrix frente a HZ desde los aproximadamente 5 años hasta los aproximadamente 11 años posvacunación.

Tabla 4: Eficacia a largo plazo de Shingrix frente a HZ (CTVm) desde los aproximadamente 5 años hasta los aproximadamente 11 años posvacunación

Edad en el momento de la vacunación (años)	**Shingrix**			**Placebo / Control histórico***			**Eficacia de la vacuna** (%)** [IC 95%]
	Número de sujetos evaluables	**Número de casos de HZ**	**Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año**	**Número de sujetos evaluables**	**Número de casos de HZ**	**Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año**	
A lo largo del Zoster-049							
≥ 50	7 258	69	1,8	7 258	341	8,7	**79,8** [73,7; 84,6]
50-59	2 043	12	1,0	2 043	90	7,7	**86,7** [75,6; 93,4]
60-69	1 242	9	1,3	1 242	70	10,1	**87,1** [74,2; 94,4]
≥ 70	3 973	48	2,4	3 973	179	8,8	**73,2** [62,9; 80,9]

IC Intervalo de confianza

* El grupo placebo en el ZOE-50 / ZOE-70 se utilizó para el análisis del Año 1 al Año 4, y para generar los datos de control históricos para el análisis del Año 6 y años posteriores en el Zoster-049

** Análisis descriptivo de eficacia

La CTVm del Zoster-049 comenzó a una mediana de 5,6 años posvacunación en el ZOE-50 / ZOE-70 y finalizó a una mediana de 11,4 años posvacunación.

A los 11 años posvacunación, la eficacia frente a HZ fue del 82,0% (IC del 95%: 63,0; 92,2) en sujetos ≥ 50 años (grupo Shingrix: N=5 849), del 86,7% (IC del 95%: 42,7; 98,5) en sujetos de 50-59 años (grupo Shingrix: N=1 883), del 100,0% (IC del 95%: 65,1; 100,0) en sujetos de 60-69 años (grupo Shingrix: N=1 075) y del 72,0% (IC del 95%: 33,4; 89,8) en sujetos ≥ 70 años (grupo Shingrix: N=2 891).

En la tabla 5 se presentan los resultados de eficacia a largo plazo de Shingrix frente a la NPH desde los aproximadamente 5 años hasta los aproximadamente 11 años posvacunación.

Tabla 5: Eficacia a largo plazo de Shingrix frente a la NPH (CTVm) desde los aproximadamente 5 años hasta los aproximadamente 11 años posvacunación

Edad en el momento de la vacunación (años)	**Shingrix**			**Placebo / Control histórico***			**Eficacia de la vacuna*** (%)** [IC 95%]
	Número de sujetos evaluables	**Número de casos de NPH****	**Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año**	**Número de sujetos evaluables**	**Número de casos de NPH****	**Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año**	
A lo largo del Zoster-049							
≥ 50	7 271	4	0,1	7 271	32	0,8	**87,5** [64,8; 96,8]
50-59	2 046	0	0,0	2 046	7	0,6	**100** [46,6; 100]
60-69	1 243	1	0,1	1 243	2	0,3	**50,0** [< 0; 99,2]
≥ 70	3 982	3	0,1	3 982	23	1,1	**87,0** [56,8; 97,5]

IC Intervalo de confianza

* El grupo placebo en el ZOE-50 / ZOE-70 se utilizó para el análisis del Año 1 al Año 4, y para generar los datos de control históricos para el análisis del Año 6 y años posteriores en el Zoster-049

** La NPH se definió como dolor asociado al herpes zóster calificado como ⩾ 3 (en una escala de 0 a 10), que persiste o aparece más de 90 días después del inicio de la erupción del herpes zóster utilizando el cuestionario breve de dolor asociado al herpes zóster (ZBPI, por sus siglas en inglés).

*** Análisis descriptivo de eficacia

La CTVm del Zoster-049 comenzó a una mediana de 5,6 años posvacunación en el ZOE-50 / ZOE-70 y finalizó a una mediana de 11,4 años posvacunación.

La eficacia de Shingrix frente a las complicaciones relacionadas con HZ distintas a la NPH a lo largo del Zoster-049, fue del 91,7 % (IC del 95 %: 43,7; 99,8) en adultos ≥ 50 años (1 *vs.* 12 casos) y del 88,9 % (IC del 95 %: 19,8; 99,8) en adultos ≥ 70 años (1 *vs.* 9 casos).

Sujetos con antecedentes de HZ antes de la vacunación

En un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador y multicéntrico (Zoster-062), se aleatorizó a sujetos ≥ 50 años de edad con antecedentes previos de HZ (resuelto > 6 meses antes del reclutamiento) para que recibieran 2 dosis de Shingrix o placebo con una separación de 2 a 6 meses. Hubo 1 426 sujetos que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N = 714) o placebo (N = 712), y 1 286 sujetos que completaron el estudio con un período de seguimiento de, al menos, 26 meses.

Se evaluó la incidencia de recurrencia de HZ (Shingrix *vs*. placebo) en el Grupo de Exposición Modificado (GEM; N = 1 350), incluyendo a aquellos que recibieron dos dosis de Shingrix (N = 668) o placebo (N = 682) y no tuvieron HZ confirmado en los 30 días posteriores a la segunda dosis. Los datos de este estudio no sugieren un aumento del riesgo de recurrencia de HZ después de la vacunación con Shingrix en personas con antecedentes previos de la enfermedad (0 casos de HZ en el grupo Shingrix *vs.* 8 casos de HZ en el grupo placebo; razón de tasas de incidencia de recurrencia de HZ [Shingrix *vs.* placebo] 0,00 [IC del 95%: 0,00; 0,46]).

Inmunogenicidad de Shingrix

No se ha establecido una correlación inmunológica de protección. Por lo tanto, se desconoce el nivel de respuesta inmune que confiere protección frente a HZ.

En adultos ≥ 50 años, las respuestas inmunes a Shingrix, administrada en una pauta de 2 dosis separadas 2 meses, se evaluaron en un subgrupo de sujetos de los estudios de eficacia de fase III ZOE-50 (inmunidad humoral e inmunidad celular) y ZOE-70 (inmunidad humoral). Las respuestas inmunes gE-específicas (humoral y celular) inducidas por Shingrix se muestran en las tablas 6 y 7, respectivamente.

Tabla 6: Inmunogenicidad humoral de Shingrix en adultos ≥ 50 años de edad (cohorte PP para inmunogenicidad)

Respuesta inmune anti-gE^						
Grupo de edad (años)	**Mes 3***			**Mes 38****		
	N	**GMC (mUI/ml) (IC del 95%)**	**Mediana del incremento de las concentraciones *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mUI/ml) (IC del 95%)**	**Mediana del incremento de las concentraciones *vs.* pre-vacunación (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 y 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)

PP Por Protocolo
^ Respuesta inmune anti-gE = niveles de anticuerpos anti-gE, medidos con el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas anti-gE (ELISA gE)
* Mes 3 = 1 mes tras la dosis 2
** Mes 38 = 3 años tras la dosis 2
N Número de sujetos evaluables en el momento especificado (para la GMC)
IC Intervalo de confianza
GMC Media geométrica de las concentraciones
Q1; Q3 Primer y tercer cuartil

Tabla 7: Inmunogenicidad celular de Shingrix en adultos ≥ 50 años (cohorte PP para inmunogenicidad)

Respuesta de células T CD4[2+] gE-específica^						
Grupo de edad (años)	**Mes 3***			**Mes 38****		
	N	**Mediana de la frecuencia (Q1; Q3)**	**Mediana del incremento de la frecuencia *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**	**N**	**Mediana de la frecuencia (Q1; Q3)**	**Mediana del incremento de la frecuencia *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**
ZOE-50						
≥ 50	164	1 844,1 (1 253,6 – 2 932,3)	24,6 (9,9 - 744,2)	152	738,9 (355,7 – 1 206,5)	7,9 (2,7 - 31,6)
≥ 70***	52	1 494,6 (922,9 – 2 067,1)	33,2 (10,0 - 1 052,0)	46	480,2 (196,1 - 972,4)	7,3 (1,7 - 31,6)

PP Por Protocolo

^ Respuesta de células T CD4[2+] gE-específica = actividad de células T CD4+ gE-específicas, medida con el ensayo de tinción intracelular de citoquinas (ICS) (células T CD4[2+] = células T CD4+ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores inmunológicos seleccionados)

* Mes 3 = 1 mes tras la dosis 2

** Mes 38 = 3 años tras la dosis 2

N Número de sujetos evaluables en el momento específico para la mediana de la frecuencia

Q1; Q3 Primer y tercer cuartil

*** Los datos CD4[2+] gE-específicos en el grupo de edad ≥ 70 años se obtuvieron únicamente del ZOE-50 ya que no se evaluó la actividad de las células T CD4+ en el ZOE-70

En adultos IC ≥ 18 años, las respuestas humoral y celular a Shingrix, administrada en una pauta de 2 dosis separadas 1-2 meses, se evaluaron en:

- un estudio de fase I/II: Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH, siendo la mayoría (76,42%) estables con terapia antirretroviral (durante al menos un año) con un recuento de células T CD4 ≥ 200/mm^3);
- un estudio de fase II/III: Zoster-028 (pacientes con tumores sólidos en quimioterapia);
- tres estudios de fase III: Zoster-002 (receptores de TaCMH vacunados postrasplante), Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas vacunados durante el curso de una terapia antitumoral o después de completar el curso de la terapia antitumoral) y Zoster-041 (receptores de trasplante renal en tratamiento inmunosupresor crónico en el momento de la vacunación).

Las respuestas inmunes gE-específicas (humoral y celular) inducidas por Shingrix en todas las poblaciones IC estudiadas se muestran en las tablas 8 y 9, respectivamente.

Tabla 8: Inmunogenicidad humoral de Shingrix en adultos IC ≥ 18 años de edad (cohorte PP para inmunogenicidad)

Respuesta inmune anti-gE^					
	Mes 3			**Mes 13/18/25**	
N	**GMC (mUI/ml) (IC del 95%)**	**Mediana del incremento de las concentraciones *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mUI/ml) (IC del 95%)**	**Mediana del incremento de las concentraciones *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3**
Zoster-002 (receptores de TaCMH)					
82	12 753,2 (7 973,0 – 20 399,4)	14,1 (1,7 - 137,0)	54	Mes 13: 3 183,8 (1 869,8 – 5 421,2)	Mes 13: 2,7 (1,0 - 24,0)
			39	Mes 25: 2 819,0 (1 387,1 – 5 729,1)	Mes 25: 1,3 (0,6 - 44,7)
Zoster-028 (pacientes con tumores sólidos)					
87	18 291,7 (14 432,1 – 23 183,5)	21,5 (7,0 - 45,2)	68	Mes 13: 4 477,3 (3 482,4 – 5 756,3)	Mes 13: 4,1 (2,1 - 7,9)
Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas)					
217	13 445,6 (10 158,9 – 17 795,6)	17,2 (1,4 - 87,4)	167	Mes 13: 5 202,7 (4 074,8 – 6 642,8)	Mes 13: 5,1 (1,1 - 17,0)
Zoster-041 (receptores de trasplante renal)					
121	19 163,8 (15 041,5 – 24 416,0)	15,1 (6,1 - 35,0)	111	Mes 13: 8 545,1 (6 753,7 – 10 811,5)	Mes 13: 6,5 (3,1 - 13,3)
Zoster-015 (sujetos infectados por VIH)					
53	42 723,6 (31 233,0 – 58 441,6)	40,9 (18,8 - 93,0)	49	Mes 18: 25 242,2 (19 618,9 – 32 477,3)	Mes 18: 24,0 (9,8 - 39,7)

PP Por protocolo
^ Respuesta inmune anti-gE = niveles de anticuerpos anti-gE, medidos con el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas anti-gE (ELISA gE)
N Número de sujetos evaluables en un momento específico (para la GMC)
IC Intervalo de confianza
GMC Media geométrica de las concentraciones
Q1; Q3 Primer y tercer cuartil

En el Zoster-028, la GMC 1 mes después de la dosis 2 fue 22 974,3 (19 080,0 – 27 663,5) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix al menos 10 días antes de un ciclo de quimioterapia (grupo PreQuimio) y 9 328,0 (4 492,5 – 19 368,2) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix simultáneamente con un ciclo de quimioterapia (grupo ConQuimio). En el Zoster-039, la GMC 1 mes después de la dosis 2 fue 19 934,7 (14 674,1 – 27 081,2) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix después de completar el curso de terapia antitumoral y 5 777,4 (3 342,5 – 9 985,9) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix durante un curso de terapia antitumoral. Se desconoce la relevancia clínica en términos de impacto sobre la eficacia a corto y largo plazo.

Tabla 9: Inmunogenicidad celular de Shingrix en adultos IC ≥ 18 años de edad (cohorte PP para inmunogenicidad)

Respuesta de células T CD4[2+] gE-específica^					
	Mes 3			**Mes 13/18/25**	
N	**Mediana de la frecuencia (Q1; Q3)**	**Mediana del incremento de la frecuencia *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**	**N**	**Mediana de la frecuencia (Q1; Q3)**	**Mediana del incremento de la frecuencia *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**
Zoster-002 (receptores de TaCMH)					
51	6 644,9 (1 438,3 – 13 298,6)	109,0 (34,4 – 2 716,4)	32	Mes 13: 1 706,4 (591,4 – 5 207,0)	Mes 13: 43,6 (13,1 - 977,8)
			30	Mes 25: 2 294,4 (455,2 – 3 633,2)	Mes 25: 50,9 (15,3 - 515,2)
Zoster-028* (pacientes con tumores sólidos)					
22	778,8 (393,1 – 1 098,2)	4,9 (1,7 - 33,0)	18	Mes 13: 332,9 (114,9 - 604,6)	Mes 13: 2,0 (1,3 - 5,2)
Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas)					
53	3 081,9 (1 766,2 – 7 413,6)	45,9 (16,4 – 2 221,9)	44	Mes 13: 1 006,7 (416,0 – 3 284,5)	Mes 13: 21,4 (7,5 - 351,4)
Zoster-041 (receptores de trasplante renal)					
32	2 149,0 (569,4 – 3 695,1)	47,7 (14,7 - 439,6)	33	Mes 13: 1 066,3 (424,8 – 1 481,5)	Mes 13: 16,9 (5,9 - 211,4)
Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH)					
41	2 809,7 (1 554,5 – 4 663,7)	23,4 (8,5 - 604,1)	49	Mes 18: 1 533,0 (770,0 – 2 643,1)	Mes 18: 12,0 (5,7 - 507,0)

PP Por protocolo

^ Respuesta de células T CD4[2+] gE-específica = actividad de células T CD4+ gE-específicas, medida con el ensayo de tinción intracelular de citoquinas (ICS) (células T CD4[2+] = células T CD4+ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores inmunológicos seleccionados)

N Número de sujetos evaluables en un momento específico para la mediana de la frecuencia

Q1; Q3 Primer y tercer cuartil

* La sangre para medir la inmunogenicidad celular se obtuvo solo del grupo de sujetos que recibieron la primera dosis de Shingrix entre 8 y 30 días antes del inicio de un ciclo de quimioterapia (es decir, del grupo más grande del estudio)

Inmunogenicidad en sujetos que reciben 2 dosis de Shingrix con 6 meses de diferencia

No se ha evaluado la eficacia del esquema de 0, 6 meses.

En un ensayo clínico de fase III, abierto (Zoster-026), en el que se aleatorizaron por igual a 238 adultos ≥ 50 años de edad para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 o 6 meses de diferencia, la respuesta inmune humoral con el esquema de 0, 6 meses demostró ser no inferior a la respuesta con el esquema

de 0, 2 meses. La GMC de anti-gE un mes después de la última dosis de la vacuna fue de 38 153,7 mUI/ml (IC del 95%: 34 205,8; 42 557,3) con el esquema de 0, 6 meses, y de 44 376,3 mUI/ml (IC del 95%: 39 697,0; 49 607,2) con el esquema de 0, 2 meses.

Inmunogenicidad en sujetos previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster

En un ensayo clínico de fase III, abierto, multicéntrico (Zoster-048), se evaluó una pauta de 2 dosis de Shingrix administradas con dos meses de diferencia en 215 adultos ≥ 65 años de edad, previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster al menos 5 años antes, comparado con 215 sujetos de características similares que nunca habían recibido la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster. La respuesta inmune a Shingrix no se vio afectada por la vacunación previa con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster.

Persistencia de la inmunogenicidad

En un estudio de seguimiento a largo plazo, abierto, de fase IIIb (Zoster-049) se evaluó la persistencia de la inmunogenicidad en un subconjunto de adultos ≥ 50 años del ZOE-50 y ZOE-70. En 435 sujetos evaluables, la concentración de anticuerpos anti-gE a los 12 años posvacunación fue 5,8 veces superior (IC del 95 %: 5,2; 6,4) al nivel pre-vacunación (aumento de la media geométrica). En 73 sujetos evaluables, la frecuencia media de células T CD4[2+] gE-específicas a los 12 años posvacunación se mantuvo por encima del nivel pre-vacunación.

En un estudio de fase IIIb abierto (Zoster-073) se evaluó la persistencia de la inmunogenicidad en 68 trasplantados renales ≥ 18 años sometidos a tratamiento inmunosupresor crónico que participaron en el Zoster-041. El estudio Zoster-073 se inició a los 4-6 años después de la vacunación en el Zoster-041. En 49 sujetos evaluables, la concentración de anticuerpos anti-gE a los 24 meses (aproximadamente a los 6-8 años después de la dosis 2) fue 2,4 veces superior (IC del 95%: 1,6; 3,7) al nivel pre-vacunación (aumento de la media geométrica). En 19 sujetos evaluables del subconjunto de inmunogenicidad celular, la frecuencia media de células T CD4[2+] gE- específicas a los 24 meses se mantuvo por encima del nivel pre-vacunación.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Shingrix en uno o más grupos de población pediátrica para la prevención de la reactivación del virus varicela zóster (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, farmacología de seguridad cardiovascular/respiratoria y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo (antígeno gE):

Sacarosa

Polisorbato 80 (E 433)
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339)
Fosfato dipotásico (E 340)

Suspensión (sistema adyuvante $AS01_B$):

Dioleoil fosfatidilcolina (E 322)
Colesterol
Cloruro de sodio
Fosfato disódico anhidro (E 339)
Dihidrogenofosfato de potasio (E 340)
Agua para preparaciones inyectables

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

42 meses

Tras la reconstitución

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas a 30 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la vacuna se debe usar de forma inmediata. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 6 horas a 2 °C – 8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

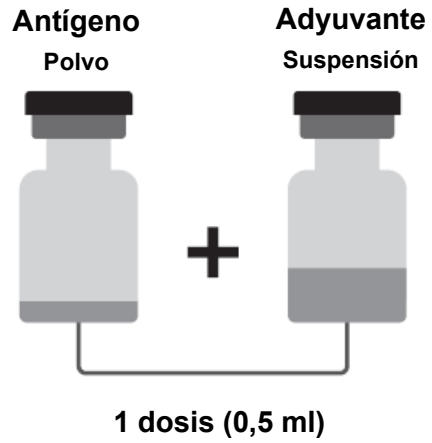
- Polvo para 1 dosis en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (goma de butilo)
- Suspensión para 1 dosis en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (goma de butilo).

Shingrix está disponible en envases de 1 vial con polvo y 1 vial con suspensión o en envases de 10 viales con polvo y 10 viales con suspensión.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Shingrix se presenta en un vial con una tapa removible marrón que contiene el polvo (antígeno) y un vial con una tapa removible azul-verde que contiene la suspensión (adyuvante).
El polvo y la suspensión se deben reconstituir antes de la administración.



El polvo y la suspensión se deben examinar de manera visual para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no reconstituir la vacuna.

Cómo preparar Shingrix

Shingrix se debe reconstituir antes de su administración.

1. Extraer todo el contenido del vial que contiene la suspensión con la jeringa, usando una aguja adecuada (21G a 25G).

2. Añadir todo el contenido de la jeringa al vial que contiene el polvo.

3. Agitar suavemente hasta que el polvo se disuelva por completo.

La vacuna reconstituida es un líquido opalescente, de incoloro a marrón claro.

La vacuna reconstituida se debe examinar de forma visual para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no administrar la vacuna.

Tras la reconstitución, la vacuna se debe usar de inmediato; si no es posible, la vacuna se debe almacenar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Se debe desechar si no se utiliza en un periodo de 6 horas.

Antes de la administración

1. Retirar todo el contenido del vial que contiene la vacuna reconstituida con la jeringa.
2. Cambiar la aguja de manera que se use una nueva aguja para administrar la vacuna.

Eliminación de resíduos

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de Marzo de 2018
Fecha de la última renovación: 5 de Diciembre de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Shingrix suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna frente al herpes zóster (recombinante, adyuvada)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:
Glicoproteína E como componente antigénico[2,3] del virus de la varicela zóster[1] 50 microgramos

[1] virus de la varicela zóster = VVZ
[2] adyuvada con $AS01_B$ que contiene:
extracto de la planta *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21) 50 microgramos
3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de *Salmonella minnesota* 50 microgramos
[3] glicoproteína E (gE) producida en células de Ovario de Hámster Chino (CHO, por sus siglas en inglés) mediante tecnología del ADN recombinante

Excipiente con efecto conocido

Cada dosis contiene 0,08 miligramos de polisorbato 80 (E-433) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable (inyectable)

La suspensión es un líquido opalescente, de incoloro a marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Shingrix está indicada para la prevención del herpes zóster (HZ) y de la neuralgia posherpética (NPH) en:

- adultos a partir de los 50 años de edad;
- adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de HZ.

El uso de Shingrix debe estar basado en las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La pauta de primovacunación consiste en dos dosis de 0,5 ml cada una: una dosis inicial seguida de una segunda dosis 2 meses después.
Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, se puede administrar la segunda dosis entre 2 y 6 meses después de la primera dosis (ver sección 5.1).

En individuos que son o podrían llegar a ser inmunodeficientes o que están o podrían llegar a estar inmunodeprimidos debido a alguna patología o terapia, y que se podrían beneficiar de un esquema de vacunación más corto, se puede administrar la segunda dosis entre 1 y 2 meses después de la dosis inicial (ver sección 5.1).

No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de recuerdo tras la pauta de primovacunación (ver sección 5.1).

Shingrix se puede administrar con el mismo esquema a sujetos previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster (ver sección 5.1).

Shingrix no está indicada para la prevención de la infección primaria por el virus de la varicela.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Shingrix en niños y adolescentes.
No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo para inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides.

Para consultar las instrucciones sobre la manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Antes de la vacunación

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados en el caso de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Como con otras vacunas, se debe posponer la vacunación con Shingrix en personas que padezcan una enfermedad febril aguda y grave. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe dar lugar a un aplazamiento de la vacunación.

Como con cualquier vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

La vacuna es solo para uso profiláctico y no está destinada para el tratamiento de la enfermedad clínica establecida.

Shingrix no se debe administrar por vía intravascular o intradérmica.

No se recomienda la administración por vía subcutánea.
La mala administración por vía subcutánea puede dar lugar a un aumento de las reacciones locales transitorias.

Shingrix se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o con cualquier trastorno de la coagulación ya que se puede producir sangrado en estos sujetos tras la administración intramuscular.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, este puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por estos desfallecimientos.

No se dispone de datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que respalden la sustitución de una dosis de Shingrix por una dosis de otra vacuna frente al HZ.

Excipientes con efecto conocido

Polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,08 mg de polisorbato 80 por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Potasio

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de potasio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Shingrix se puede administrar de forma concomitante con la vacuna frente a la gripe estacional (inactivada, no adyuvada), con la vacuna antineumocócica polisacarídica 23-valente (PPV23), con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13), con la vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido (dTpa), con la vacuna de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) frente a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) o con la vacuna frente al virus respiratorio sincitial (VRS) (recombinante, adyuvada). Las vacunas se deben administrar en lugares de inyección distintos.

Las reacciones adversas fiebre y escalofríos fueron más frecuentes cuando se coadministró Shingrix con la vacuna PPV23 (16% y 21%, respectivamente) que cuando se administró Shingrix sola (7% para ambas reacciones adversas).

En adultos a partir de los 50 años de edad, las reacciones adversas sistémicas notificadas como muy frecuentes tras la administración de Shingrix solo (como la mialgia 32,9 %, la fatiga 32,2 % y la cefalea 26,3 % - ver tabla 1) y la artralgia, notificada como poco frecuente, se notificaron con mayor frecuencia cuando se coadministró Shingrix con una vacuna de ARNm frente al COVID-19 (mialgia 64 %, fatiga 51,7 %, cefalea 39 %, artralgia 30,3 %).

No se ha estudiado la administración concomitante de Shingrix con otras vacunas distintas a las anteriormente enumeradas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos del uso de Shingrix en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Shingrix durante el embarazo.

Lactancia

No se ha evaluado el efecto en niños alimentados con leche materna tras la administración de Shingrix a sus madres.
Se desconoce si Shingrix se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos directos ni indirectos en la fertilidad en machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede que Shingrix ejerza una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas durante los 2-3 días posteriores a la vacunación. Tras la administración puede aparecer fatiga y malestar general (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En adultos a partir de los 50 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: dolor en la zona de inyección (68,1% total/dosis; 3,8% graves/dosis), mialgia (32,9% total/dosis; 2,9% graves/dosis), fatiga (32,2% total/dosis; 3,0% graves/dosis) y cefalea (26,3% total/dosis; 1,9% graves/dosis). La mayoría de estas reacciones fueron de corta duración (mediana de la duración de 2 a 3 días). Las reacciones notificadas como graves duraron de 1 a 2 días.

En adultos ≥ 18 años de edad que son inmunodeficientes o están inmunodeprimidos debido a alguna patología o terapia (denominados inmunocomprometidos (IC)), el perfil de seguridad fue consistente con el observado en adultos a partir de los 50 años de edad. Hay datos limitados en adultos de entre 18 y 49 años de edad con mayor riesgo de HZ que no están IC.

En general, hubo mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos de edad más jóvenes:
- estudios en adultos IC ≥ 18 años de edad (análisis agrupado): la incidencia de dolor en el lugar de la inyección, cansancio, mialgia, cefalea, escalofríos y fiebre fue mayor en adultos de 18-49 años de edad comparado con aquellos de 50 años o más.
- estudios en adultos ≥ 50 años de edad (análisis agrupado): la incidencia de mialgia, cansancio, cefalea, escalofríos, fiebre y síntomas gastrointestinales fue mayor en adultos de 50-69 años comparado con aquellos de 70 años o más.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad que a continuación se presenta se basa en un análisis agrupado de datos generados a partir de ensayos clínicos controlados con placebo en 5 887 adultos de 50-69 años de edad y en 8 758 adultos ≥ 70 años de edad. De estos 14 645 adultos, 7 408 fueron incluidos en un estudio de extensión de seguimiento a largo plazo durante un período de seguimiento de, aproximadamente, 11 años posvacunación.

En ensayos clínicos con adultos IC ≥ 18 años de edad (1 587 sujetos) el perfil de seguridad es consistente con los datos mostrados en la tabla 1.

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización también se incluyen en la tabla más abajo.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo a la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1 000 a <1/100)
Raras	(≥1/10 000 a <1/1 000)
Muy raras	(<1/10 000)

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas[1]	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	linfadenopatía
Trastornos del sistema inmune	Raras	reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción, urticaria y angioedema[2]
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea
	Muy raras	síndrome de Guillain-Barré[3]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	síntomas gastrointestinales (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	mialgia
	Poco frecuentes	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, enrojecimiento, hinchazón), fatiga, escalofríos, fiebre
	Frecuentes	prurito en la zona de inyección, malestar general
	Poco frecuentes	induración de la zona de inyección

[1]De acuerdo a la terminología de MedDRA (diccionario médico para actividades regulatorias)
[2]Reacciones adversas notificadas espontáneamente
[3]Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Estudios observacionales poscomercialización del riesgo de síndrome de Guillain-Barré

En dos estudios observacionales poscomercialización similares realizados en los EE.UU en individuos a partir de los 65 años de edad se observó un aumento del riesgo de padecer síndrome de Guillain-Barré (estimado entre 3 y 7 casos adicionales por millón de dosis administradas) durante los 42 días posteriores a cualquier dosis de Shingrix. En análisis adicionales, se observó un aumento del riesgo después de la primera dosis de Shingrix (estimado entre 6 y 12 casos adicionales de síndrome de Guillain-Barré por millón de dosis administradas), aunque no se observó un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas anti varicela zóster, código ATC: J07BK03

Mecanismo de acción

Shingrix está diseñada para inducir respuestas inmunes humorales y celulares antígeno-específicas en individuos con inmunidad preexistente frente al VVZ al combinar el antígeno específico del VVZ (gE) con un sistema adyuvante ($AS01_B$).

Los datos preclínicos demuestran que el $AS01_B$ induce una activación local y transitoria del sistema inmunitario innato a través de vías moleculares específicas. Esto facilita el reclutamiento y la activación de las células presentadoras de antígeno que portan antígenos derivados de la gE en el ganglio linfático de drenaje, lo que, a su vez, conduce a la formación de anticuerpos y células T CD4+ gE-específicas. El efecto adyuvante del $AS01_B$ es el resultado de interacciones entre el MPL y el QS-21 formulados en liposomas.

Eficacia clínica de Shingrix

Eficacia frente a herpes zóster (HZ) y neuralgia posherpética (NPH)

Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con Shingrix, de fase III, controlados con placebo, observador-ciego en adultos ≥ 50 años de edad que recibieron 2 dosis administradas con 2 meses de diferencia:
- ZOE-50 (Zoster-006): Cohorte Total de Vacunación (CTV) de 15 405 adultos ≥ 50 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=7 695) o de placebo (N=7 710).
- ZOE-70 (Zoster-022): CTV de 13 900 adultos ≥ 70 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=6 950) o de placebo (N=6 950).

Estos estudios no se diseñaron para demostrar eficacia en sujetos con mayor fragilidad biológica, incluidos aquellos con múltiples comorbilidades, aunque estos sujetos no fueron excluidos de los estudios.

Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con Shingrix, de fase III, controlados con placebo, observador-ciego en adultos IC ≥ 18 años de edad que recibieron 2 dosis administradas con 1-2 meses de diferencia:
- Zoster-002: CTV de 1 846 receptores de trasplantes autólogos de células madre hematopoyéticas (TaCMH) que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=922) o de placebo (N=924) 50-70 días después de recibir el trasplante, el 21,3% (Shingrix) y el 20,5% (placebo) de los sujetos recibieron al menos un tratamiento inmunosupresor (IS) (con una duración de al menos un día) desde el TCMH hasta 30 días después de la dosis 2 (CTV). La proporción de sujetos por enfermedad subyacente fue: 53,1% (Shingrix) y 53,4% (placebo) para mieloma múltiple (MM) y 46,9% (Shingrix) y 46,6% (placebo) para otros diagnósticos.
- Zoster-039: CTV de 562 sujetos con hemopatías malignas que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=283) o de placebo (N=279) durante el curso de la terapia antitumoral (37%) o tras completar la terapia antitumoral (63%). La proporción de sujetos por enfermedad subyacente fue:

70,7% (Shingrix) y 71,3% (placebo) para MM y otras patologías, 14,5% (Shingrix) y 14,0% (placebo) para linfoma no Hodgkin de células B (LNHCB) y 14,8% (Shingrix) y 14,7% (placebo) para leucemia linfocítica crónica (LCC).

Estos estudios no se diseñaron para evaluar el impacto del uso concomitante de tratamientos IS sobre la eficacia de la vacuna ni para evaluar el impacto de tratamientos IS específicos sobre la eficacia de la vacuna. La mayoría de los vacunados no estaban con tratamiento IS en el momento de la vacunación (ver arriba). No se utilizaron todos los tipos de terapias IS en las poblaciones estudiadas.

Se evaluó la incidencia de casos de HZ y NPH, así como la eficacia de la vacuna en la Cohorte Total de Vacunación modificada (CTVm), es decir, excluyendo a los adultos que no recibieron la segunda dosis de la vacuna o con diagnóstico confirmado de HZ en el periodo de un mes tras la segunda dosis.

Shingrix redujo de forma significativa la incidencia de HZ, comparado con placebo, en:
- adultos ≥ 50 años (ZOE-50): 6 *vs*. 210 casos;
- adultos ≥ 70 años (análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70): 25 *vs*. 284 casos;
- adultos ≥ 18 años con TaCMH (Zoster-002): 49 *vs*. 135 casos;
- adultos ≥ 18 años con hemopatías malignas (Zoster-039): 2 *vs*. 14 casos. La eficacia de la vacuna se calculó en un análisis *post hoc*.

Los resultados de eficacia de la vacuna frente al HZ se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Eficacia de Shingrix frente a HZ (CTVm)

Edad (años)	Shingrix			Placebo			Eficacia de la vacuna (%) [IC del 95%]
	Número de sujetos evaluables	Número de casos de HZ	Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año	Número de sujetos evaluables	Número de casos de HZ	Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año	
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 y 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* (receptores de TaCMH[#])**							
≥ 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 (pacientes con hemopatías malignas[#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	**87,2**** [44,2; 98,6]

IC Intervalo de confianza

* Mediana de seguimiento 3,1 años

** Mediana de seguimiento 4,0 años

Los datos en sujetos ⩾ 70 años de edad provienen de los análisis agrupados preespecificados de ZOE-50 y ZOE-70 (CTVm) ya que estos análisis proporcionan las estimaciones más sólidas de la eficacia de la vacuna en este grupo de edad

*** Durante un periodo de seguimiento con una mediana de 21 meses

**** El cálculo de la EV se llevó a cabo en un análisis *post hoc*; mediana del periodo de seguimiento de 11,1 meses

Profilaxis antiviral permitida según la práctica asistencial local

En el ZOE-50 y ZOE-70 se reclutaron, aproximadamente, 13 000 sujetos con enfermedades subyacentes, incluidas enfermedades asociadas a un mayor riesgo de padecer HZ. El análisis *post hoc* de eficacia frente a HZ confirmado realizado en pacientes con enfermedades habituales (enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias, depresión o diabetes mellitus), indica que la eficacia de la vacuna está en línea con la eficacia global frente a HZ.

Shingrix redujo de forma significativa la incidencia de NPH, comparado con placebo, en:
- adultos ≥ 50 años (ZOE-50): 0 *vs*. 18 casos;
- adultos ≥ 70 años (análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70): 4 *vs*. 36 casos;
- adultos ≥ 18 años con TaCMH (Zoster-002): 1 *vs*. 9 casos.

Los resultados de la eficacia de la vacuna frente a la NPH se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Eficacia de Shingrix frente a NPH (CTVm)

Edad (años)	**Shingrix**			**Placebo**			**Eficacia de la vacuna (%)** [IC del 95%]
	Número de sujetos evaluables	**Número de casos de NPH***	**Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año**	**Número de sujetos evaluables**	**Número de casos de NPH***	**Tasa de incidencia por 1 000 personas /año**	
ZOE-50**							
≥ 50	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6	**100** [77,1; 100]
50 - 59	3 491	0	0,0	3 523	8	0,6	**100** [40,8; 100]
≥ 60	3 849	0	0,0	3 890	10	0,7	**100** [55,2; 100]
60 - 69	2 140	0	0,0	2 166	2	0,2	**100[§]** [< 0; 100]
ZOE-50 y 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[§]** [< 0; 97,1]
Zoster-002** (receptores de TaCMH[#])**							
≥ 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]

* NPH se definió como el dolor asociado a zóster calificado como ⩾ 3 (en una escala del 0 al 10), que persiste o aparece más de 90 días después del inicio de la erupción del HZ utilizando el cuestionario breve de dolor asociado al HZ (ZBPI, por sus siglas en inglés)

IC Intervalo de confianza

** Mediana de seguimiento 4,1 años

*** Mediana de seguimiento 4,0 años
Los datos en sujetos ⩾ 70 años de edad provienen de los análisis agrupados preespecificados de ZOE-50 y ZOE-70 (CTVm) ya que estos análisis proporcionan las estimaciones más sólidas de la eficacia de la vacuna en este grupo de edad

**** Durante un periodo de seguimiento con una mediana de 21 meses

§ No estadísticamente significativo

Profilaxis antiviral permitida según la práctica asistencial local

Se puede atribuir el beneficio de Shingrix para prevenir la NPH al efecto de la vacuna para prevenir el HZ. No se pudo demostrar una reducción adicional de la incidencia de NPH en los sujetos con HZ confirmado debido al limitado número de casos de HZ en el grupo vacunal.

En el cuarto año después de la vacunación, la eficacia frente a HZ fue del 93,1% (IC del 95%: 81,2; 98,2) en adultos ≥ 50 años (ZOE-50) y del 87,9% (IC del 95%: 73,3; 95,4) en adultos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados).

En el Zoster-002, durante un periodo de seguimiento que comenzó 1 mes después de la segunda dosis (es decir, correspondiéndose a, aproximadamente, 6 meses después del TaCMH) y hasta 1 año después del TaCMH, cuando el riesgo de HZ es más elevado, la eficacia frente a HZ fue del 76,2% (IC del 95%: 61,1; 86,0).

Eficacia frente a complicaciones relacionadas con HZ distintas a la NPH

Las complicaciones relacionadas con HZ (distintas a la NPH) que se evaluaron fueron: vasculitis por HZ, enfermedad diseminada, enfermedad oftálmica, enfermedad neurológica incluyendo accidente cerebrovascular y enfermedad visceral. En el análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70, Shingrix redujo de forma significativa esas complicaciones relacionadas con HZ en un 93,7% (IC del 95%: 59,5; 99,9) en adultos ≥ 50 años (1 *vs*. 16 casos) y en un 91,6% (IC del 95%: 43,3; 99,8) en adultos ≥ 70 años (1 *vs.* 12 casos). No se notificaron casos de enfermedad visceral o accidente cerebrovascular durante estos estudios.

En el Zoster-002, Shingrix redujo de forma significativa las complicaciones relacionadas con HZ en un 77,8% (IC del 95%: 19,0; 96,0) en receptores de TaCMH ≥ 18 años (3 *vs.* 13 casos).

Además, en el Zoster-002, Shingrix redujo de forma significativa las hospitalizaciones relacionadas con HZ en un 84,7% (IC del 95%: 32,1; 96,6) (2 *vs.* 13 casos).

Efecto de Shingrix sobre el dolor relacionado con HZ

Globalmente en el ZOE-50 y ZOE-70 en los sujetos vacunados con Shingrix hubo una tendencia general a presentar un dolor relacionado con HZ menos grave, comparado con placebo. Debido a la elevada eficacia de la vacuna frente a HZ, se acumuló un número bajo de casos de HZ en sujetos vacunados (*breakthrough*) y, por lo tanto, no se pudieron extraer conclusiones firmes de los objetivos de estos estudios.

En sujetos ≥ 70 años con al menos un episodio de HZ confirmado (ZOE-50 y ZOE-70 agrupado), Shingrix redujo de forma significativa el uso y la duración de la medicación para el dolor relacionado con HZ en un 39,0% (IC del 95%: 11,9; 63,3) y en un 50,6% (IC del 95%: 8,8; 73,2), respectivamente. La duración media del uso de la medicación para el dolor fue de 32,0 días en el grupo de Shingrix y de 44,0 días en el grupo del placebo.

En sujetos con al menos un episodio de HZ confirmado, Shingrix redujo de forma significativa la máxima puntuación media de dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media = 3,9 *vs*. 5,5; p = 0,049, en sujetos ≥ 50 años (ZOE-50) y media = 4,5 *vs*. 5,6; p = 0,043, en sujetos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados)). Además, en sujetos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados), Shingrix redujo de forma significativa la máxima puntuación de peor dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media = 5,7 *vs*. 7,0; p = 0,032).

La puntuación de la carga de la enfermedad combina la incidencia de HZ con la gravedad y la duración del dolor agudo y crónico relacionado con HZ durante un periodo de 6 meses tras la aparición de la erupción.
La eficacia en la reducción de la carga de la enfermedad fue del 98,4% (IC del 95%: 92,2; 100) en sujetos ≥ 50 años (ZOE-50) y del 92,1% (IC del 95%: 90,4; 93,8) en sujetos ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados).

En el Zoster-002, Shingrix redujo significativamente la duración del peor dolor grave relacionado con HZ en un 38,5% (IC del 95%: 11,0; 57,6) en receptores de TaCMH ≥ 18 años con al menos un episodio de HZ confirmado. Shingrix redujo de forma significativa la puntuación media de máximo dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media = 4,7 *vs.* 5,7; p = 0,018) y la puntuación máxima de peor dolor comparado con placebo a lo largo de todo el episodio de HZ (media = 5,8 *vs.* 7,1; p = 0,011).

El porcentaje de sujetos con al menos un episodio de HZ confirmado en el Zoster-002 que utilizaron al menos un analgésico fue del 65,3% en el grupo que recibió Shingrix y del 69,6% en el grupo placebo. La mediana de la duración del uso de analgésicos fue de 21,5 días en el grupo que recibió Shingrix y de 47,5 días en el grupo placebo.

Además, en el Zoster-002, la eficacia en la reducción de la puntuación de la carga de enfermedad fue del 82,5% (IC del 95%: 73,6%; 91,4%).

Eficacia a largo plazo frente a HZ, NPH y complicaciones relacionadas con HZ distintas a la NPH

Se realizó un estudio de seguimiento a largo plazo, abierto, de fase IIIb de Shingrix (Zoster-049) en adultos ≥ 50 años del ZOE-50 y ZOE-70. Los participantes se reclutaron, aproximadamente, 5 años después de haber recibido Shingrix en el ZOE-50 o ZOE-70. Los adultos que desarrollaron una inmunodeficiencia o inmunodepresión debido a una enfermedad o un tratamiento fueron excluidos al inicio del estudio. La CTV para eficacia incluyó a 7 408 sujetos (es decir, el 50,6% de los 14 645 sujetos incluidos en la CTV para eficacia de los estudios ZOE-50 y ZOE-70). La persistencia de la eficacia sigue sin conocerse en la población inmunodeprimida/inmunocomprometida.

La eficacia de la vacuna se calculó descriptivamente frente a HZ, NPH y complicaciones relacionadas con HZ distintas a la NPH en la CTVm (es decir, excluyendo a los sujetos que no recibieron la segunda dosis de la vacuna en los estudios primarios o que desarrollaron un caso confirmado de HZ dentro del mes posterior a la segunda dosis). Dado que la eficacia se estimó con respecto al primer o único evento, los sujetos que experimentaron HZ, NPH o una complicación relacionada con HZ (distinta a la NPH) durante los estudios ZOE-50 y ZOE-70 fueron excluidos de los análisis de eficacia correspondientes a lo largo del estudio Zoster-049. Las estimaciones de las tasas de incidencia en el grupo control para evaluar la eficacia de la vacuna a lo largo del estudio Zoster-049 fueron históricas, derivadas de los grupos placebo del ZOE-50 y ZOE-70.
En la tabla 4 se presentan los resultados de eficacia a largo plazo de Shingrix frente a HZ desde los aproximadamente 5 años hasta los aproximadamente 11 años posvacunación.

Tabla 4: Eficacia a largo plazo de Shingrix frente a HZ (CTVm) desde los aproximadamente 5 años hasta los aproximadamente 11 años posvacunación

Edad en el momento de la vacunación (años)	**Shingrix**			**Placebo / Control histórico***			**Eficacia de la vacuna** (%)** [IC 95%]
	Número de sujetos evaluables	**Número de casos de HZ**	**Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año**	**Número de sujetos evaluables**	**Número de casos de HZ**	**Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año**	
A lo largo del Zoster-049							
≥ 50	7 258	69	1,8	7 258	341	8,7	**79,8** [73,7; 84,6]
50-59	2 043	12	1,0	2 043	90	7,7	**86,7** [75,6; 93,4]
60-69	1 242	9	1,3	1 242	70	10,1	**87,1** [74,2; 94,4]
≥ 70	3 973	48	2,4	3 973	179	8,8	**73,2** [62,9; 80,9]

IC Intervalo de confianza

* El grupo placebo en el ZOE-50 / ZOE-70 se utilizó para el análisis del Año 1 al Año 4, y para generar los datos de control históricos para el análisis del Año 6 y años posteriores en el Zoster-049

** Análisis descriptivo de eficacia

La CTVm del Zoster-049 comenzó a una mediana de 5,6 años posvacunación en el ZOE-50 / ZOE-70 y finalizó a una mediana de 11,4 años posvacunación.

A los 11 años posvacunación, la eficacia frente a HZ fue del 82,0% (IC del 95%: 63,0; 92,2) en sujetos ≥ 50 años (grupo Shingrix: N=5 849), del 86,7% (IC del 95%: 42,7; 98,5) en sujetos de 50-59 años (grupo Shingrix: N=1 883), del 100,0% (IC del 95%: 65,1; 100,0) en sujetos de 60-69 años (grupo Shingrix: N=1 075) y del 72,0% (IC del 95%: 33,4; 89,8) en sujetos ≥ 70 años (grupo Shingrix: N=2 891).

En la tabla 5 se presentan los resultados de eficacia a largo plazo de Shingrix frente a la NPH desde los aproximadamente 5 años hasta los aproximadamente 11 años posvacunación.

Tabla 5: Eficacia a largo plazo de Shingrix frente a la NPH (CTVm) desde los aproximadamente 5 años hasta los aproximadamente 11 años posvacunación

Edad en el momento de la vacunación (años)	Shingrix			Placebo / Control histórico*			Eficacia de la vacuna*** (%) [IC 95%]
	Número de sujetos evaluables	Número de casos de NPH**	Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año	Número de sujetos evaluables	Número de casos de NPH**	Tasa de incidencia por 1 000 personas/ año	
A lo largo del Zoster-049							
≥ 50	7 271	4	0,1	7 271	32	0,8	**87,5** [64,8; 96,8]
50-59	2 046	0	0,0	2 046	7	0,6	**100** [46,6; 100]
60-69	1 243	1	0,1	1 243	2	0,3	**50,0** [< 0; 99,2]
≥ 70	3 982	3	0,1	3 982	23	1,1	**87,0** [56,8; 97,5]

IC Intervalo de confianza

* El grupo placebo en el ZOE-50 / ZOE-70 se utilizó para el análisis del Año 1 al Año 4, y para generar los datos de control históricos para el análisis del Año 6 y años posteriores en el Zoster-049

** La NPH se definió como dolor asociado al herpes zóster calificado como ⩾ 3 (en una escala de 0 a 10), que persiste o aparece más de 90 días después del inicio de la erupción del herpes zóster utilizando el cuestionario breve de dolor asociado al herpes zóster (ZBPI, por sus siglas en inglés).

*** Análisis descriptivo de eficacia

La CTVm del Zoster-049 comenzó a una mediana de 5,6 años posvacunación en el ZOE-50 / ZOE-70 y finalizó a una mediana de 11,4 años posvacunación.

La eficacia de Shingrix frente a las complicaciones relacionadas con HZ distintas a la NPH a lo largo del Zoster-049, fue del 91,7 % (IC del 95 %: 43,7; 99,8) en adultos ≥ 50 años (1 *vs.* 12 casos) y del 88,9 % (IC del 95 %: 19,8; 99,8) en adultos ≥ 70 años (1 *vs.* 9 casos).

Sujetos con antecedentes de HZ antes de la vacunación

En un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador y multicéntrico (Zoster-062), se aleatorizó a sujetos ≥ 50 años de edad con antecedentes previos de HZ (resuelto > 6 meses antes del reclutamiento) para que recibieran 2 dosis de Shingrix o placebo con una separación de 2 a 6 meses. Hubo 1 426 sujetos que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N = 714) o placebo (N = 712), y 1 286 sujetos que completaron el estudio con un período de seguimiento de, al menos, 26 meses.

Se evaluó la incidencia de recurrencia de HZ (Shingrix *vs*. placebo) en el Grupo de Exposición Modificado (GEM; N = 1 350), incluyendo a aquellos que recibieron dos dosis de Shingrix (N = 668) o placebo (N = 682) y no tuvieron HZ confirmado en los 30 días posteriores a la segunda dosis. Los datos de este estudio no sugieren un aumento del riesgo de recurrencia de HZ después de la vacunación con Shingrix en personas con antecedentes previos de la enfermedad (0 casos de HZ en el grupo Shingrix *vs.* 8 casos de HZ en el grupo placebo; razón de tasas de incidencia de recurrencia de HZ [Shingrix *vs.* placebo] 0,00 [IC del 95%: 0,00; 0,46]).

Inmunogenicidad de Shingrix

No se ha establecido una correlación inmunológica de protección. Por lo tanto, se desconoce el nivel de respuesta inmune que confiere protección frente a HZ.

En adultos ≥ 50 años, las respuestas inmunes a Shingrix, administrada en una pauta de 2 dosis separadas 2 meses, se evaluaron en un subgrupo de sujetos de los estudios de eficacia de fase III ZOE-50 (inmunidad humoral e inmunidad celular) y ZOE-70 (inmunidad humoral). Las respuestas inmunes gE-específicas (humoral y celular) inducidas por Shingrix se muestran en las tablas 6 y 7, respectivamente.

Tabla 6: Inmunogenicidad humoral de Shingrix en adultos ≥ 50 años de edad (cohorte PP para inmunogenicidad)

Respuesta inmune anti-gE^						
Grupo de edad (años)	**Mes 3***			**Mes 38****		
	N	**GMC (mUI/ml) (IC del 95%)**	**Mediana del incremento de las concentraciones *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mUI/ml) (IC del 95%)**	**Mediana del incremento de las concentraciones *vs.* pre-vacunación (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 y 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)

PP Por Protocolo
^ Respuesta inmune anti-gE = niveles de anticuerpos anti-gE, medidos con el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas anti-gE (ELISA gE)
* Mes 3 = 1 mes tras la dosis 2
** Mes 38 = 3 años tras la dosis 2
N Número de sujetos evaluables en el momento especificado (para la GMC)
IC Intervalo de confianza
GMC Media geométrica de las concentraciones
Q1; Q3 Primer y tercer cuartil

Tabla 7: Inmunogenicidad celular de Shingrix en adultos ≥ 50 años (cohorte PP para inmunogenicidad)

Respuesta de células T CD4[2+] gE-específica^						
Grupo de edad (años)	**Mes 3***			**Mes 38****		
	N	**Mediana de la frecuencia (Q1; Q3)**	**Mediana del incremento de la frecuencia *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**	**N**	**Mediana de la frecuencia (Q1; Q3)**	**Mediana del incremento de la frecuencia *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**
ZOE-50						
≥ 50	164	1 844,1 (1 253,6 – 2 932,3)	24,6 (9,9 - 744,2)	152	738,9 (355,7 – 1 206,5)	7,9 (2,7 - 31,6)
≥ 70***	52	1 494,6 (922,9 – 2 067,1)	33,2 (10,0 - 1 052,0)	46	480,2 (196,1 - 972,4)	7,3 (1,7 - 31,6)

PP Por Protocolo

^ Respuesta de células T CD4[2+] gE-específica = actividad de células T CD4+ gE-específicas, medida con el ensayo de tinción intracelular de citoquinas (ICS) (células T CD4[2+] = células T CD4+ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores inmunológicos seleccionados)

* Mes 3 = 1 mes tras la dosis 2

** Mes 38 = 3 años tras la dosis 2

N Número de sujetos evaluables en el momento específico para la mediana de la frecuencia

Q1; Q3 Primer y tercer cuartil

*** Los datos CD4[2+] gE-específicos en el grupo de edad ≥ 70 años se obtuvieron únicamente del ZOE-50 ya que no se evaluó la actividad de las células T CD4+ en el ZOE-70

En adultos IC ≥ 18 años, las respuestas humoral y celular a Shingrix, administrada en una pauta de 2 dosis separadas 1-2 meses, se evaluaron en:

- un estudio de fase I/II: Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH, siendo la mayoría (76,42%) estables con terapia antirretroviral (durante al menos un año) con un recuento de células T CD4 ≥ 200/mm^3);
- un estudio de fase II/III: Zoster-028 (pacientes con tumores sólidos en quimioterapia);
- tres estudios de fase III: Zoster-002 (receptores de TaCMH vacunados postrasplante), Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas vacunados durante el curso de una terapia antitumoral o después de completar el curso de la terapia antitumoral) y Zoster-041 (receptores de trasplante renal en tratamiento inmunosupresor crónico en el momento de la vacunación).

Las respuestas inmunes gE-específicas (humoral y celular) inducidas por Shingrix en todas las poblaciones IC estudiadas se muestran en las tablas 8 y 9, respectivamente.

Tabla 8: Inmunogenicidad humoral de Shingrix en adultos IC ≥ 18 años de edad (cohorte PP para inmunogenicidad)

Respuesta inmune anti-gE^					
	Mes 3			**Mes 13/18/25**	
N	**GMC (mUI/ml) (IC del 95%)**	**Mediana del incremento de las concentraciones *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mUI/ml) (IC del 95%)**	**Mediana del incremento de las concentraciones *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3**
Zoster-002 (receptores de TaCMH)					
82	12 753,2 (7 973,0 – 20 399,4)	14,1 (1,7 - 137,0)	54	Mes 13: 3 183,8 (1 869,8 – 5 421,2)	Mes 13: 2,7 (1,0 - 24,0)
			39	Mes 25: 2 819,0 (1 387,1 – 5 729,1)	Mes 25: 1,3 (0,6 - 44,7)
Zoster-028 (pacientes con tumores sólidos)					
87	18 291,7 (14 432,1 – 23 183,5)	21,5 (7,0 - 45,2)	68	Mes 13: 4 477,3 (3 482,4 – 5 756,3)	Mes 13: 4,1 (2,1 - 7,9)
Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas)					
217	13 445,6 (10 158,9 – 17 795,6)	17,2 (1,4 - 87,4)	167	Mes 13: 5 202,7 (4 074,8 – 6 642,8)	Mes 13: 5,1 (1,1 - 17,0)
Zoster-041 (receptores de trasplante renal)					
121	19 163,8 (15 041,5 – 24 416,0)	15,1 (6,1 - 35,0)	111	Mes 13: 8 545,1 (6 753,7 – 10 811,5)	Mes 13: 6,5 (3,1 - 13,3)
Zoster-015 (sujetos infectados por VIH)					
53	42 723,6 (31 233,0 – 58 441,6)	40,9 (18,8 - 93,0)	49	Mes 18: 25 242,2 (19 618,9 – 32 477,3)	Mes 18: 24,0 (9,8 - 39,7)

PP Por protocolo
^ Respuesta inmune anti-gE = niveles de anticuerpos anti-gE, medidos con el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas anti-gE (ELISA gE)
N Número de sujetos evaluables en un momento específico (para la GMC)
IC Intervalo de confianza
GMC Media geométrica de las concentraciones
Q1; Q3 Primer y tercer cuartil

En el Zoster-028, la GMC 1 mes después de la dosis 2 fue 22 974,3 (19 080,0 – 27 663,5) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix al menos 10 días antes de un ciclo de quimioterapia (grupo PreQuimio) y 9 328,0 (4 492,5 – 19 368,2) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix simultáneamente con un ciclo de quimioterapia (grupo ConQuimio). En el Zoster-039, la GMC 1 mes después de la dosis 2 fue 19 934,7 (14 674,1 – 27 081,2) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix después de completar el curso de terapia antitumoral y 5 777,4 (3 342,5 – 9 985,9) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix durante un curso de terapia antitumoral. Se desconoce la relevancia clínica en términos de impacto sobre la eficacia a corto y largo plazo.

Tabla 9: Inmunogenicidad celular de Shingrix en adultos IC ≥ 18 años de edad (cohorte PP para inmunogenicidad)

Respuesta de células T CD4[2+] gE-específica^					
	Mes 3			**Mes 13/18/25**	
N	**Mediana de la frecuencia (Q1; Q3)**	**Mediana del incremento de la frecuencia *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**	**N**	**Mediana de la frecuencia (Q1; Q3)**	**Mediana del incremento de la frecuencia *vs.* pre-vacunación (Q1; Q3)**
Zoster-002 (receptores de TaCMH)					
51	6 644,9 (1 438,3 – 13 298,6)	109,0 (34,4 – 2 716,4)	32	Mes 13: 1 706,4 (591,4 – 5 207,0)	Mes 13: 43,6 (13,1 - 977,8)
			30	Mes 25: 2 294,4 (455,2 – 3 633,2)	Mes 25: 50,9 (15,3 - 515,2)
Zoster-028* (pacientes con tumores sólidos)					
22	778,8 (393,1 – 1 098,2)	4,9 (1,7 - 33,0)	18	Mes 13: 332,9 (114,9 - 604,6)	Mes 13: 2,0 (1,3 - 5,2)
Zoster-039 (pacientes con hemopatías malignas)					
53	3 081,9 (1 766,2 – 7 413,6)	45,9 (16,4 – 2 221,9)	44	Mes 13: 1 006,7 (416,0 – 3 284,5)	Mes 13: 21,4 (7,5 - 351,4)
Zoster-041 (receptores de trasplante renal)					
32	2 149,0 (569,4 – 3 695,1)	47,7 (14,7 - 439,6)	33	Mes 13: 1 066,3 (424,8 – 1 481,5)	Mes 13: 16,9 (5,9 - 211,4)
Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH)					
41	2 809,7 (1 554,5 – 4 663,7)	23,4 (8,5 - 604,1)	49	Mes 18: 1 533,0 (770,0 – 2 643,1)	Mes 18: 12,0 (5,7 - 507,0)

PP Por protocolo

^ Respuesta de células T CD4[2+] gE-específica = actividad de células T CD4+ gE-específicas, medida con el ensayo de tinción intracelular de citoquinas (ICS) (células T CD4[2+] = células T CD4+ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores inmunológicos seleccionados)

N Número de sujetos evaluables en un momento específico para la mediana de la frecuencia

Q1; Q3 Primer y tercer cuartil

* La sangre para medir la inmunogenicidad celular se obtuvo solo del grupo de sujetos que recibieron la primera dosis de Shingrix entre 8 y 30 días antes del inicio de un ciclo de quimioterapia (es decir, del grupo más grande del estudio)

Inmunogenicidad en sujetos que reciben 2 dosis de Shingrix con 6 meses de diferencia

No se ha evaluado la eficacia del esquema de 0, 6 meses.

En un ensayo clínico de fase III, abierto (Zoster-026), en el que se aleatorizaron por igual a 238 adultos ≥ 50 años de edad para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 o 6 meses de diferencia, la respuesta inmune humoral con el esquema de 0, 6 meses demostró ser no inferior a la respuesta con el esquema

de 0, 2 meses. La GMC de anti-gE un mes después de la última dosis de la vacuna fue de 38 153,7 mUI/ml (IC del 95%: 34 205,8; 42 557,3) con el esquema de 0, 6 meses, y de 44 376,3 mUI/ml (IC del 95%: 39 697,0; 49 607,2) con el esquema de 0, 2 meses.

Inmunogenicidad en sujetos previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster

En un ensayo clínico de fase III, abierto, multicéntrico (Zoster-048), se evaluó una pauta de 2 dosis de Shingrix administradas con dos meses de diferencia en 215 adultos ≥ 65 años de edad, previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster al menos 5 años antes, comparado con 215 sujetos de características similares que nunca habían recibido la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster. La respuesta inmune a Shingrix no se vio afectada por la vacunación previa con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster.

Persistencia de la inmunogenicidad

En un estudio de seguimiento a largo plazo, abierto, de fase IIIb (Zoster-049) se evaluó la persistencia de la inmunogenicidad en un subconjunto de adultos ≥ 50 años del ZOE-50 y ZOE-70. En 435 sujetos evaluables, la concentración de anticuerpos anti-gE a los 12 años posvacunación fue 5,8 veces superior (IC del 95 %: 5,2; 6,4) al nivel pre-vacunación (aumento de la media geométrica). En 73 sujetos evaluables, la frecuencia media de células T CD4[2+] gE-específicas a los 12 años posvacunación se mantuvo por encima del nivel pre-vacunación.

En un estudio de fase IIIb abierto (Zoster-073) se evaluó la persistencia de la inmunogenicidad en 68 trasplantados renales ≥ 18 años sometidos a tratamiento inmunosupresor crónico que participaron en el Zoster-041. El estudio Zoster-073 se inició a los 4-6 años después de la vacunación en el Zoster-041. En 49 sujetos evaluables, la concentración de anticuerpos anti-gE a los 24 meses (aproximadamente a los 6-8 años después de la dosis 2) fue 2,4 veces superior (IC del 95%: 1,6; 3,7) al nivel pre-vacunación (aumento de la media geométrica). En 19 sujetos evaluables del subconjunto de inmunogenicidad celular, la frecuencia media de células T CD4[2+] gE- específicas a los 24 meses se mantuvo por encima del nivel pre-vacunación.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Shingrix en uno o más grupos de población pediátrica para la prevención de la reactivación del virus varicela zóster (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, farmacología de seguridad cardiovascular/respiratoria y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Polisorbato 80 (E 433)
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339)

Fosfato dipotásico (E 340)
Dioleoil fosfatidilcolina (E 322)
Colesterol
Cloruro de sodio
Fosfato disódico anhidro (E 339)
Dihidrogenofosfato de potasio (E 340)
Agua para preparaciones inyectables

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Shingrix debe administrarse lo antes posible una vez extraído de la nevera. No obstante, los datos de estabilidad indican que Shingrix es estable durante 72 horas a temperaturas entre 8 °C y 37 °C. Al final de este período, Shingrix debe usarse inmediatamente o desecharse. Estos datos están destinados únicamente a orientar a los profesionales sanitarios en caso de una variación temporal de la temperatura.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con un tapón del émbolo (goma de butilo) y con un capuchón de goma.

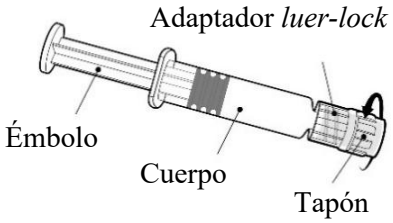
Shingrix está disponible en tamaños de envase de 1 y 10 jeringas sin agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

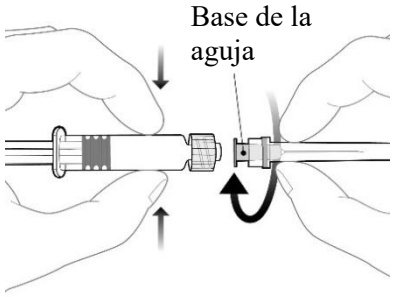
La vacuna se debe examinar de manera visual para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no administrar la vacuna.

Instrucciones para la jeringa precargada



Sostenga la jeringa por el cuerpo, no por el émbolo.

Desenrosque el tapón de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj.



Para insertar la aguja, conecte la base al adaptador *luer-lock* y gírelo un cuarto de vuelta en el sentido de las agujas del reloj hasta que sienta que se bloquea.

No saque el émbolo de la jeringa del cuerpo. Si esto ocurre, no administre la vacuna.

Eliminación de resíduos

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1272/003
EU/1/18/1272/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de Marzo de 2018
Fecha de la última renovación: 5 de Diciembre de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante de los principios activos biológicos

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue d l'Institut 89
1330 Rixensart
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

1 VIAL Y 1 VIAL
10 VIALES Y 10 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Shingrix polvo y suspensión para suspensión inyectable
Vacuna frente al herpes zóster (recombinante, adyuvada)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene 50 microgramos de la glicoproteína E recombinante del virus de la varicela zóster adyuvada con $AS01_B$

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
sacarosa
polisorbato 80
dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
fosfato dipotásico
dioleoil fosfatidilcolina
colesterol
cloruro de sodio
fosfato disódico anhidro
dihidrogenofosfato de potasio
agua para preparaciones inyectables
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y suspensión para suspensión inyectable
1 vial: polvo (antígeno)
1 vial: suspensión (adyuvante)

10 viales: polvo (antígeno)
10 viales: suspensión (adyuvante)

5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intramuscular

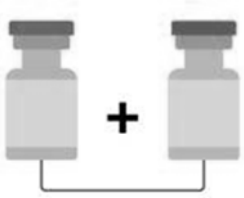
6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Polvo y suspensión para reconstituir antes de la administración

Antígeno Adyuvante



1 dosis (0,5 ml)

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1272/001 – 1 vial y 1 vial
EU/1/18/1272/002 – 10 viales y 10 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL CON POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Antígeno para Shingrix
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Mezclar con el adyuvante

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL CON SUSPENSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Adyuvante para Shingrix

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Mezclar con el antígeno

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

1 JERINGA PRECARGADA
10 JERINGAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Shingrix suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna frente al herpes zóster (recombinante, adyuvada)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis (0,5 ml) contiene 50 microgramos de la glicoproteína E recombinante del virus de la varicela zóster adyuvada con $AS01_B$

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
sacarosa
polisorbato 80
dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
fosfato dipotásico
dioleoil fosfatidilcolina
colesterol
cloruro de sodio
fosfato disódico anhidro
dihidrogenofosfato de potasio
agua para preparaciones inyectables
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable
1 jeringa precargada
1 dosis (0,5 ml)

10 jeringas precargadas
10 x 1 dosis (0,5 ml)

5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intramuscular

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1272/003 – envase de 1 sin aguja
EU/1/18/1272/004 – envase de 10 sin agujas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Shingrix inyectable
Vacuna frente al herpes zóster
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis
(0,5 ml)

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Shingrix polvo y suspensión para suspensión inyectable
vacuna frente al herpes zóster (recombinante, adyuvada)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Shingrix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Shingrix
3. Cómo se administra Shingrix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Shingrix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Shingrix y para qué se utiliza

Para qué se utiliza Shingrix
Shingrix es una vacuna que ayuda a proteger a los adultos frente al herpes zóster (culebrilla) y frente a la neuralgia posherpética (NPH), el dolor de larga duración que sigue al herpes zóster por un daño en los nervios.

Shingrix se administra a:
- adultos a partir de 50 años de edad;
- adultos a partir de 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de padecer el herpes zóster.

Shingrix no se puede usar para prevenir la varicela.

Qué es el herpes zóster
- El herpes zóster es una erupción con vesículas, a menudo dolorosa. Suele aparecer en una zona limitada del cuerpo y puede durar varias semanas.
- El herpes zóster está causado por el mismo virus que causa la varicela.
- Después de haber padecido la varicela, el virus que la causó permanece en su cuerpo, en las células nerviosas.
- A veces, tras muchos años, si su sistema inmune (las defensas naturales del cuerpo) se debilita (debido a la edad, a una enfermedad o a un medicamento que esté tomando), el virus puede causar herpes zóster.

Complicaciones relacionadas con el herpes zóster
El herpes zóster puede provocar complicaciones.
La complicación más frecuente asociada al herpes zóster es:
- dolor de larga duración por daño en los nervios – llamado neuralgia posherpética o NPH. Una vez han desaparecido las vesículas del herpes zóster, puede tener dolor durante meses o años y puede ser grave.

Otras complicaciones del herpes zóster son:
- cicatrices donde ha habido vesículas
- infecciones de la piel, debilidad, parálisis muscular y pérdida de oído o vista – estas son menos frecuentes.

Cómo funciona Shingrix
Shingrix permite a su cuerpo recordar al virus que causa el herpes zóster. Esto ayuda a su sistema inmune (las defensas naturales del cuerpo) a estar preparado para combatir el virus y protegerle frente al herpes zóster y sus complicaciones.

2. Qué necesita saber antes de recibir Shingrix

No se le debe administrar Shingrix si
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir: erupción de la piel con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o lengua.

No se le debe administrar Shingrix si le aplica cualquiera de lo anterior. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a recibir Shingrix si:
- tiene una infección grave con temperatura alta (fiebre). En estos casos, puede que se tenga que posponer la vacunación hasta que se haya recuperado. Una infección menor, tal como un resfriado, no debería ser un problema, pero consulte primero a su médico;
- tiene un problema de coagulación o presenta hematomas con facilidad.

Si le aplica cualquiera de lo anterior (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de que se le administre Shingrix.

Antes o después de cualquier inyección podría producirse un desmayo, por lo que debe informar a su médico o enfermero si se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

Shingrix no se puede usar como tratamiento si ya tiene herpes zóster o complicaciones asociadas a este.

Como con todas las vacunas, puede que Shingrix no proteja por completo a todos los vacunados.

Otros medicamentos y Shingrix
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos sin receta, o se le ha administrado recientemente cualquier otra vacuna.

Shingrix se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas, tales como la vacuna frente a la gripe estacional (inactivada, no adyuvada), la vacuna antineumocócica polisacarídica 23-valente, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente, la vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido, la vacuna de ARNm frente al COVID-19 o la vacuna frente al virus respiratorio sincitial (VRS) (recombinante, adyuvada). Se utilizará un lugar de inyección distinto para cada vacuna.

Es más probable que sufra fiebre y/o escalofríos cuando se administra Shingrix al mismo tiempo que la vacuna antineumocócica polisacarídica 23-valente.

Es más probable que sufra escalofríos, cansancio, fiebre, molestias estomacales y digestivas (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor de estómago), dolor de cabeza, dolor muscular o dolor en las articulaciones cuando se le administra una vacuna de ARNm frente al COVID-19 al mismo tiempo que Shingrix.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de que se le administre esta vacuna.

Conducción y uso de máquinas
Alguno de los efectos mencionados en la sección 4 "Posibles efectos adversos" puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca o maneje máquinas si no se encuentra bien.

Shingrix contiene polisorbato 80, sodio y potasio
Este medicamento contiene 0,08 mg de polisorbato 80 por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".
Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de potasio".

3. Cómo se administra Shingrix

- Shingrix se administra mediante una inyección en el músculo (normalmente en la parte superior del brazo).
- Recibirá 2 inyecciones con 2 meses de diferencia. Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 2 y 6 meses después de la primera dosis.
  En función de su estado de salud, su médico también puede recomendarle que reciba la segunda inyección 1 mes después de la primera.
- Se le informará acerca de cuándo debe volver para recibir la segunda dosis de Shingrix.

Asegúrese de que completa el programa de vacunación. Esto maximizará la protección ofrecida por Shingrix.

Se le puede administrar Shingrix aunque ya haya sido vacunado con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster. Para más información, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos y tras la comercialización de Shingrix:

Muy frecuentes (pueden producirse en más de 1 de cada 10 dosis de vacuna):
- dolor de cabeza
- síntomas de estómago y digestivos (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor de estómago)
- dolor muscular (mialgia)
- dolor, enrojecimiento e hinchazón en la zona de inyección
- sensación de cansancio
- escalofríos
- fiebre.

Frecuentes (pueden producirse hasta en 1 de cada 10 dosis de vacuna):
- picor en la zona de inyección (prurito)
- malestar general.

Poco frecuentes (pueden producirse hasta en 1 de cada 100 dosis de vacuna):
- hinchazón de los ganglios del cuello, axilas o ingles

- dolor en las articulaciones
- endurecimiento de la piel en la zona de inyección.

Raros (pueden producirse hasta en 1 de cada 1 000 dosis de vacuna):
- reacciones alérgicas incluyendo erupción, habón urticarial (urticaria), hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar (angioedema).

Muy raros (pueden producirse hasta en 1 de cada 10 000 dosis de vacuna):
- un trastorno neurológico que, generalmente, comienza con sensación de hormigueo y debilidad en las extremidades y que puede progresar a parálisis de una parte o de todo el cuerpo (síndrome de Guillain-Barré).

La mayoría de estos efectos adversos son de intensidad leve a moderada y de poca duración.

Los adultos inmunocomprometidos de entre 18 y 49 años de edad pueden tener más efectos adversos que los adultos inmunocomprometidos de ≥ 50 años de edad.

Los adultos entre 50 y 69 años de edad pueden tener más efectos adversos que los adultos de ≥ 70 años de edad.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Shingrix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase, después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Shingrix

- Los principios activos son:

  Tras la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene:
  Glicoproteína E como componente antigénico[2]
  del virus de la varicela zóster[1] 50 microgramos

  [1] virus de la varicela zóster = VVZ
  [2] adyuvada con $AS01_B$ que contiene:
  extracto de la planta *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21) 50 microgramos
  3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de *Salmonella minnesota* 50 microgramos

La glicoproteína E es una proteína presente en el virus de la varicela zóster. Esta proteína no es infecciosa.

El adyuvante ($AS01_B$) se utiliza para potenciar la respuesta del cuerpo a la vacuna.

- Los demás componentes son:
  - **Polvo:** sacarosa, polisorbato 80 (E 433), dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339), fosfato dipotásico (E 340).
  - **Suspensión:** dioleoil fosfatidilcolina (E 322), colesterol, cloruro de sodio, fosfato disódico anhidro (E 339), dihidrogenofosfato de potasio (E 340) y agua para preparaciones inyectables.

  Ver sección 2 "Shingrix contiene polisorbato 80, sodio y potasio".

Aspecto del producto y contenido del envase

Polvo y suspensión para suspensión inyectable. El polvo es blanco.
La suspensión es un líquido opalescente, de incoloro a marrón claro.

Un envase de Shingrix contiene:
- Polvo (antígeno) para 1 dosis en un vial
- Suspensión (adyuvante) para 1 dosis en un vial.

Shingrix está disponible en envases de 1 vial con polvo y 1 vial con suspensión o en envases de 10 viales con polvo y 10 viales con suspensión.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 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.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 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

Eesti
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E
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

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

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

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

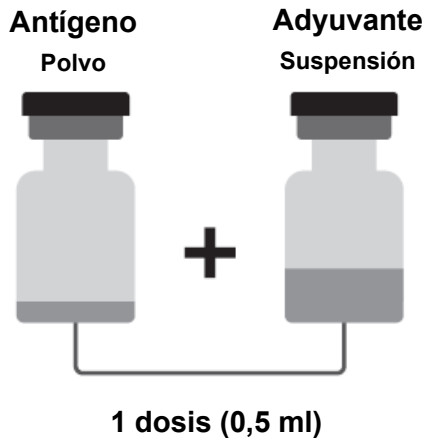
Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Shingrix se presenta en un vial con una tapa removible marrón que contiene el polvo (antígeno) y un vial con una tapa removible azul-verde que contiene la suspensión (adyuvante).
El polvo y la suspensión se deben reconstituir antes de la administración.



El polvo y la suspensión se deben examinar visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no reconstituir la vacuna.

Cómo preparar Shingrix

Shingrix se debe reconstituir antes de su administración.

1. Extraer todo el contenido del vial que contiene la suspensión con la jeringa, usando una aguja adecuada (21G a 25G).

2. Añadir todo el contenido de la jeringa al vial que contiene el polvo.

3. Agitar suavemente hasta que el polvo se disuelva por completo.

La vacuna reconstituida es un líquido opalescente, de incoloro a marrón claro.

La vacuna reconstituida se debe examinar de forma visual para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no administrar la vacuna.

Tras la reconstitución, la vacuna debe usarse de inmediato; si no es posible, la vacuna se debe almacenar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Se debe desechar si no se utiliza en un periodo de 6 horas.

Antes de la administración

1. Retirar todo el contenido del vial que contiene la vacuna reconstituida con la jeringa.
2. Cambiar la aguja de manera que se use una nueva aguja para administrar la vacuna.

Eliminación de resíduos

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Shingrix suspensión inyectable en jeringa precargada
vacuna frente al herpes zóster (recombinante, adyuvada)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir esta vacuna, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Shingrix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Shingrix
3. Cómo se administra Shingrix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Shingrix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Shingrix y para qué se utiliza

Para qué se utiliza Shingrix
Shingrix es una vacuna que ayuda a proteger a los adultos frente al herpes zóster (culebrilla) y frente a la neuralgia posherpética (NPH), el dolor de larga duración que sigue al herpes zóster por un daño en los nervios.

Shingrix se administra a:
- adultos a partir de 50 años de edad;
- adultos a partir de 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de padecer el herpes zóster.

Shingrix no se puede usar para prevenir la varicela.

Qué es el herpes zóster
- El herpes zóster es una erupción con vesículas, a menudo dolorosa. Suele aparecer en una zona limitada del cuerpo y puede durar varias semanas.
- El herpes zóster está causado por el mismo virus que causa la varicela.
- Después de haber padecido la varicela, el virus que la causó permanece en su cuerpo, en las células nerviosas.
- A veces, tras muchos años, si su sistema inmune (las defensas naturales del cuerpo) se debilita (debido a la edad, a una enfermedad o a un medicamento que esté tomando), el virus puede causar herpes zóster.

Complicaciones relacionadas con el herpes zóster
El herpes zóster puede provocar complicaciones.
La complicación más frecuente asociada al herpes zóster es:
- dolor de larga duración por daño en los nervios – llamado neuralgia posherpética o NPH. Una vez han desaparecido las vesículas del herpes zóster, puede tener dolor durante meses o años y puede ser grave.

Otras complicaciones del herpes zóster son:
- cicatrices donde ha habido vesículas
- infecciones de la piel, debilidad, parálisis muscular y pérdida de oído o vista – estas son menos frecuentes.

Cómo funciona Shingrix
Shingrix permite a su cuerpo recordar al virus que causa el herpes zóster. Esto ayuda a su sistema inmune (las defensas naturales del cuerpo) a estar preparado para combatir el virus y protegerle frente al herpes zóster y sus complicaciones.

2. Qué necesita saber antes de recibir Shingrix

No se le debe administrar Shingrix si
- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir: erupción de la piel con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o lengua.

No se le debe administrar Shingrix si le aplica cualquiera de lo anterior. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a recibir Shingrix si:
- tiene una infección grave con temperatura alta (fiebre). En estos casos, puede que se tenga que posponer la vacunación hasta que se haya recuperado. Una infección menor, tal como un resfriado, no debería ser un problema, pero consulte primero a su médico;
- tiene un problema de coagulación o presenta hematomas con facilidad.

Si le aplica cualquiera de lo anterior (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de que se le administre Shingrix.

Antes o después de cualquier inyección podría producirse un desmayo, por lo que debe informar a su médico o enfermero si se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

Shingrix no se puede usar como tratamiento si ya tiene herpes zóster o complicaciones asociadas a este.

Como con todas las vacunas, puede que Shingrix no proteja por completo a todos los vacunados.

Otros medicamentos y Shingrix
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos sin receta, o se le ha administrado recientemente cualquier otra vacuna.

Shingrix se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas, tales como la vacuna frente a la gripe estacional (inactivada, no adyuvada), la vacuna antineumocócica polisacarídica 23-valente, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente, la vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido, la vacuna de ARNm frente al COVID-19 o la vacuna frente al virus respiratorio sincitial (VRS) (recombinante, adyuvada). Se utilizará un lugar de inyección distinto para cada vacuna.

Es más probable que sufra fiebre y/o escalofríos cuando se administra Shingrix al mismo tiempo que la vacuna antineumocócica polisacarídica 23-valente.

Es más probable que sufra escalofríos, cansancio, fiebre, molestias estomacales y digestivas (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor de estómago), dolor de cabeza, dolor muscular o dolor en las articulaciones cuando se le administra una vacuna de ARNm frente al COVID-19 al mismo tiempo que Shingrix.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de que se le administre esta vacuna.

Conducción y uso de máquinas
Alguno de los efectos mencionados en la sección 4 "Posibles efectos adversos" puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca o maneje máquinas si no se encuentra bien.

Shingrix contiene polisorbato 80, sodio y potasio
Este medicamento contiene 0,08 mg de polisorbato 80 por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".
Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de potasio".

3. Cómo se administra Shingrix

- Shingrix se administra mediante una inyección en el músculo (normalmente en la parte superior del brazo).
- Recibirá 2 inyecciones con 2 meses de diferencia. Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 2 y 6 meses después de la primera dosis.
  En función de su estado de salud, su médico también puede recomendarle que reciba la segunda inyección 1 mes después de la primera.
- Se le informará acerca de cuándo debe volver para recibir la segunda dosis de Shingrix.

Asegúrese de que completa el programa de vacunación. Esto maximizará la protección ofrecida por Shingrix.

Se le puede administrar Shingrix aunque ya haya sido vacunado con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster. Para más información, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

<u>Efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos y tras la comercialización de Shingrix:</u>

Muy frecuentes (pueden producirse en más de 1 de cada 10 dosis de vacuna):
- dolor de cabeza
- síntomas de estómago y digestivos (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor de estómago)
- dolor muscular (mialgia)
- dolor, enrojecimiento e hinchazón en la zona de inyección
- sensación de cansancio
- escalofríos
- fiebre.

Frecuentes (pueden producirse hasta en 1 de cada 10 dosis de vacuna):
- picor en la zona de inyección (prurito)
- malestar general.

Poco frecuentes (pueden producirse hasta en 1 de cada 100 dosis de vacuna):
- hinchazón de los ganglios del cuello, axilas o ingles

- dolor en las articulaciones
- endurecimiento de la piel en la zona de inyección.

Raros (pueden producirse hasta en 1 de cada 1 000 dosis de vacuna):
- reacciones alérgicas incluyendo erupción, habón urticarial (urticaria), hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar (angioedema).

Muy raros (pueden producirse hasta en 1 de cada 10 000 dosis de vacuna):
- un trastorno neurológico que, generalmente, comienza con sensación de hormigueo y debilidad en las extremidades y que puede progresar a parálisis de una parte o de todo el cuerpo (síndrome de Guillain-Barré).

La mayoría de estos efectos adversos son de intensidad leve a moderada y de poca duración.

Los adultos inmunocomprometidos de entre 18 y 49 años de edad pueden tener más efectos adversos que los adultos inmunocomprometidos de ≥ 50 años de edad.

Los adultos entre 50 y 69 años de edad pueden tener más efectos adversos que los adultos de ≥ 70 años de edad.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Shingrix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase, después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Shingrix

- Los principios activos son:

  Una dosis (0,5 ml) contiene:
  Glicoproteína E como componente antigénico[2]
  del virus de la varicela zóster[1] 50 microgramos

  [1] virus de la varicela zóster = VVZ
  [2] adyuvada con $AS01_B$ que contiene:
  extracto de la planta *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21) 50 microgramos
  3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de *Salmonella minnesota* 50 microgramos

La glicoproteína E es una proteína presente en el virus de la varicela zóster. Esta proteína no es infecciosa.

El adyuvante ($AS01_B$) se utiliza para potenciar la respuesta del cuerpo a la vacuna.

- Los demás componentes son:

Sacarosa, polisorbato 80 (E 433), dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E 339), fosfato dipotásico (E 340), dioleoil fosfatidilcolina (E 322), colesterol, cloruro de sodio, fosfato disódico anhidro (E 339), dihidrogenofosfato de potasio (E 340) y agua para preparaciones inyectables.
Ver sección 2 “Shingrix contiene polisorbato 80, sodio y potasio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suspensión inyectable (inyectable) en jeringa precargada.
La suspensión es un líquido opalescente, de incoloro a marrón claro.

Shingrix está disponible en jeringa precargada de 1 dosis sin agujas, en tamaño de envase de 1 o 10.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l’Institut 89
1330 Rixensart
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 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.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

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

Malta
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

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

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

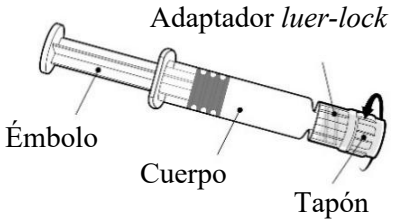
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

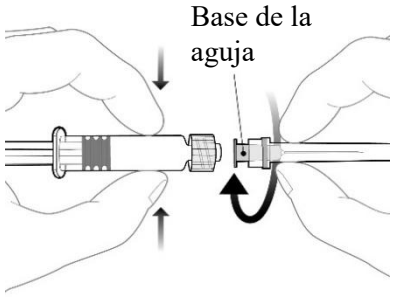
La vacuna se debe examinar visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. Si se aprecia alguna de estas circunstancias, no administrar la vacuna.

Instrucciones para la jeringa precargada



Sostenga la jeringa por el cuerpo, no por el émbolo.

Desenrosque el tapón de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj.



Para insertar la aguja, conecte la base al adaptador *luer-lock* y gírelo un cuarto de vuelta en el sentido de las agujas del reloj hasta que sienta que se bloquea.

No saque el émbolo de la jeringa del cuerpo. Si esto ocurre, no administre la vacuna.

Eliminación de resíduos

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.