

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Shingrix prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju.
Cjepivo protiv herpes zoster (rekombinantno, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Antigen glikoprotein E virusa *varicella zoster*^{1,2,3} 50 mikrograma

¹ virus *varicella zoster* = VZV

² s adjuvansom AS01_B, koji sadrži:

ekstrakt biljke *Quillaja saponaria* Molina, frakcija 21 (QS-21) 50 mikrograma

3-O-dezaci-4'-monofosforil lipid A (MPL) iz bakterije *Salmonella minnesota* 50 mikrograma

³ glikoprotein E (gE) proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna doza sadrži 0,08 miligrama polisorbata 80 (E 433) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju.

Prašak je bijele boje.

Suspenzija je opalescentna, bezbojna do blijedosmečkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Shingrix je indiciran za prevenciju herpes zoster (HZ) i postherpetičke neuralgije (PHN) u:

- odraslih osoba u dobi od 50 ili više godina
- odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina koje su izložene povećanom riziku od HZ-a

Shingrix treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Raspored primarnog cijepljenja sastoji se od dvije doze od po 0,5 ml: druga doza primjenjuje se 2 mjeseca nakon prve.

Ako je potrebna fleksibilnost u rasporedu primjene, druga se doza može primijeniti između 2 mjeseca i 6 mjeseci nakon prve doze (vidjeti dio 5.1).

U osoba koje jesu ili bi mogle postati imunodeficijentne ili imunosuprimirane zbog bolesti ili terapije koju primaju, a kojima bi koristio kraći raspored cijepljenja, druga se doza može primijeniti 1 – 2 mjeseca nakon prve doze (vidjeti dio 5.1).

Nije utvrđena potreba za dozama docjepljivanja nakon primarnog cijepljenja (vidjeti dio 5.1).

Shingrix se može primijeniti u osoba koje su prethodno bile cijepljene sa živim atenuiranim HZ cjepivom slijedeći isti raspored cijepljenja (vidjeti dio 5.1).

Shingrix nije indiciran za prevenciju primarne infekcije virusom *varicella zoster* (vodenih kozica).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Shingrix u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za intramuskularnu injekciju, po mogućnosti u deltoidni mišić.

Za upute o rekonstituciji cjepiva prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Prije cijepljenja

Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek je potrebno osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Kao i kod drugih cjepiva, primjenu cjepiva Shingrix treba odgoditi u osoba s teškom akutnom bolešću praćenom vrućicom. Međutim, prisutnost manje infekcije, kao što je prehlada, ne bi trebala biti razlog za odgodu cijepljenja.

Kao i kod svakog cjepiva, zaštitni imunološki odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba.

Ovo je cjepivo isključivo za profilaktičku primjenu i nije namijenjeno za liječenje potvrđene kliničke bolesti.

Shingrix se ne smije primijeniti intravaskularno ni intradermalno.

Ne preporučuje se supkutana primjena.

Pogrešna primjena supkutanim putem može dovesti do povećanja prolaznih lokalnih reakcija.

Shingrix treba primijeniti uz oprez osobama s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije jer nakon intramuskularne primjene u tih osoba može doći do krvarenja.

Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Nju može pratiti nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazne smetnje vida, parestezija i toničko-kloničke kretnje udova tijekom oporavka. Važno je da postoje utvrđene procedure kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestica.

U opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja cjepiva u promet, provedenom u pojedinaca u dobi od 65 godina ili starijih, tijekom 42 dana nakon cijepljenja cjepivom Shingrix primjećen je povećan rizik

od Guillain-Barréovog sindroma (procijenjena su 3 dodatna slučaja na milijun primijenjenih doza). Dostupni podaci nisu dovoljni za utvrđivanje uzročne povezanosti s cjepivom Shingrix.

Nema podataka o sigurnosti, imunogenosti ni djelotvornosti koji bi poduprli zamjenu doze cjepiva Shingrix dozom nekog drugog cjepiva protiv HZ-a.

Postoje ograničeni podaci koji podupiru primjenu cjepiva Shingrix u osoba s HZ-om u anamnezi (vidjeti dio 5.1). Stoga zdravstveni radnici trebaju odvagati koristi i rizike cijepljenja protiv HZ-a kod svake osobe pojedinačno.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 0,08 mg polisorbata 80 po dozi.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Shingrix se može dati istodobno s neadjuvantiranim inaktiviranim sezonskim cjepivom protiv gripe, 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka (PPV23), 13-valentnim konjugiranim cjepivom protiv pneumokoka (PCV13), cjepivom protiv difterije, tetanusa i pertusisa (nestanično) sa smanjenim sadržajem antigena (dTpa) ili cjepivom protiv koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) utemeljenim na tehnologiji glasničke ribonukleinske kiseline (mRNA). Cjepiva treba injicirati na različitim mjestima.

U pet kontroliranih, otvorenih kliničkih ispitivanja faze III, odrasle osobe u dobi od ≥ 50 godina bile su randomizirane za primanje 2 doze cjepiva Shingrix u razmaku od 2 mjeseca i neadjuvantiranog inaktiviranog sezonskog cjepiva protiv gripe (N=828; Zoster-004), PPV23 cjepiva (N=865; Zoster-035), PCV13 cjepiva (N=912; Zoster-059), dTpa cjepiva formuliranog s 0,3 miligrama Al^{3+} (N=830; Zoster-042) ili docjepne doze monovalentnog mRNA-1273 cjepiva protiv bolesti COVID-19 od 50 mikrograma (originalna varijanta virusa SARS-CoV-2) (N=539; Zoster-091), bilo istodobno s prvom dozom cjepiva Shingrix ili odvojeno. Pokazalo se da istodobna primjena navedenih cjepiva ne utječe na imunološki odgovor, s iznimkom niže geometrijske srednje vrijednosti koncentracije (engl. *Geometric Mean Concentration*, GMC) za jedan od antigena pertusisa (pertaktin) pri istodobnoj primjeni cjepiva Shingrix s dTpa cjepivom. Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

Nuspojave vrućice i drhtanja bile su češće kad se uz Shingrix istodobno primjenjivalo PPV23 cjepivo (16% odnosno 21%), nego kad se Shingrix primjenjivao samostalno (7% za obje nuspojave).

U odraslih u dobi od 50 ili više godina, sistemske nuspojave koje su nakon samostalne primjene cjepiva Shingrix prijavljene vrlo često (vidjeti Tablicu 1; primjerice, mialgija 32,9%, umor 32,2% i glavobolja 26,3%) te artralgijska, koja je prijavljena manje često, prijavljene su s većom učestalošću kad se Shingrix primjenjivao istodobno s mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 (mialgija 64%, umor 51,7%, glavobolja 39%, artralgijska 30,3%).

Zbog nedostatka podataka ne preporučuje se istodobna primjena s drugim cjepivima, osim prethodno navedenih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni cjepiva Shingrix u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na graviditet, embrionalni/fetalni razvoj, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu cjepiva Shingrix tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije se ispitivao učinak na dojenčad nakon primjene cjepiva Shingrix njihovim majkama. Nije poznato izlučuje li se Shingrix u majčino mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne učinke na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Shingrix može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima tijekom 2 – 3 dana nakon cijepljenja. Nakon primjene mogu se javiti umor i malaksalost (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u odraslih osoba u dobi od 50 ili više godina bile su bol na mjestu injiciranja (ukupno po dozi: 68,1%; teške nuspojave po dozi: 3,8%), mialgija (ukupno po dozi: 32,9%; teške nuspojave po dozi: 2,9%), umor (ukupno po dozi: 32,2%; teške nuspojave po dozi: 3,0%) i glavobolja (ukupno po dozi: 26,3%; teške nuspojave po dozi: 1,9%). Većina tih reakcija nije bila dugotrajna (medijan trajanja: 2 – 3 dana). Reakcije koje su prijavljene kao teške trajale su 1 – 2 dana.

Sigurnosni profil u odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina koje su imunodeficientne ili imunosuprimirane zbog bolesti ili terapije koju primaju (a koje se naziva imunokompromitiranim osobama) odgovarao je onome opaženome u odraslih osoba u dobi od 50 ili više godina. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u odraslih osoba u dobi od 18 – 49 godina koje su izložene povećanom riziku od HZ-a, ali nisu imunokompromitirane.

Sveukupno je incidencija nekih nuspojava bila viša u mlađim dobnim skupinama:

- ispitivanja u imunokompromitiranih odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina (analiza objedinjenih podataka): incidencija boli na mjestu injiciranja, umora, mialgije, glavobolje, drhtanja i vrućice bila je viša u odraslih u dobi od 18 – 49 godina nego u onih u dobi od 50 ili više godina.
- ispitivanja u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina (analiza objedinjenih podataka): incidencija mialgije, umora, glavobolje, drhtanja, vrućice i gastrointestinalnih simptoma bila je viša u odraslih u dobi od 50 – 69 godina nego u onih u dobi od 70 ili više godina.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na analizi objedinjenih podataka prikupljenih u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenima u 5887 odraslih osoba u dobi od 50 do 69 godina i 8758 odraslih osoba u dobi od ≥ 70 godina. Od tih 14 645 odraslih osoba, njih 7408 bilo je uključeno u dugoročni nastavak ispitivanja radi praćenja i praćeno tijekom razdoblja od približno 11 godina nakon cijepljenja.

Sigurnosni profil opažen u kliničkim ispitivanjima provedenima u imunokompromitiranih odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina (1587 ispitanika) odgovara podacima navedenima u Tablici 1 u nastavku.

Nuspojave prijavljene tijekom postmarketinškog praćenja također se nalaze u tablici ispod. Prijavljene nuspojave navedene su prema sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često	($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
manje često	($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
rijetko	($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
vrlo rijetko	($< 1/10\ 000$)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava ¹	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	reakcije preosjetljivosti, uključujući osip, urtikariju, angioedem ²
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	gastrointestinalni simptomi (uključujući mučninu, povraćanje, proljev i/ili bol u abdomenu)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	manje često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja (poput boli, crvenila, oticanja), umor, zimica, vrućica
	često	pruritus na mjestu injiciranja, malaksalost

¹Prema MedDRA (Medicinski rječnik za regulatorne poslove) terminologiji

²Nuspojave iz spontanog prijavljivanja

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva, cjepiva protiv varicela i herpes zostera, ATK oznaka: J07BK03.

Mehanizam djelovanja

Kombiniranjem antigena specifičnog za VZV (gE) i adjuvans sustava (AS01_B), Shingrix je oblikovan tako da inducira odgovore stanične i humoralne imunosti specifične za taj antigen u osoba s otprije postojećom imunošću protiv VZV-a.

Neklinički podaci pokazuju da AS01_B potiče lokalnu i prolaznu aktivaciju prirodnog imunskog sustava specifičnim molekularnim putovima. To pridonosi privlačenju i aktivaciji antigen-prezentirajućih stanica koje nose antigene dobivene od glikoproteina E (gE) u drenirajućem limfnom čvoru, što pak dovodi do nastanka CD4⁺ T-stanica i protutijela specifičnih za gE. Adjuvantni učinak AS01_B rezultat je interakcija između MPL-a i QS-21 u liposomskoj formulaciji.

Klinička djelotvornost cjepiva Shingrix

Djelotvornost protiv herpesa zostera (HZ) i postherpetičke neuralgije (PHN)

Provedena su dva placebom kontrolirana ispitivanja djelotvornosti cjepiva Shingrix faze III, zaslijepljena za ispitivača u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina koje su primile 2 doze cjepiva u razmaku od 2 mjeseca:

- ZOE-50 (Zoster-006): kohorta svih cijepljenih ispitanika (engl. *Total Vaccinated Cohort*, TVC) od 15 405 odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina koje su primile najmanje jednu dozu cjepiva Shingrix (N=7695) ili placeba (N=7710)
- ZOE-70 (Zoster-022): kohorta svih cijepljenih ispitanika (TVC) od 13 900 odraslih osoba u dobi od ≥ 70 godina koje su primile najmanje jednu dozu cjepiva Shingrix (N=6950) ili placeba (N=6950)

Ispitivanja nisu bila dizajnirana tako da pokažu djelotvornost u podskupinama onemoćalih osoba, uključujući one s većim brojem popratnih bolesti, iako ti ispitanici nisu bili isključeni iz ispitivanja.

Provedena su dva placebom kontrolirana ispitivanja djelotvornosti cjepiva Shingrix faze III, zaslijepljena za ispitivača u imunokompromitiranih odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina koje su primile 2 doze cjepiva u razmaku od 1 – 2 mjeseca:

- Zoster-002: kohorta svih cijepljenih ispitanika (TVC) od 1846 osoba podvrgnutih autolognom presađivanju krvotvornih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT) koje su primile najmanje jednu dozu cjepiva Shingrix (N=922) ili placeba (N=924) 50 – 70 dana nakon presađivanja; njih 21,3% (Shingrix) odnosno 20,5% (placebo) primilo je najmanje jednu imunosupresijsku terapiju (u trajanju od najmanje 1 dan) tijekom razdoblja od HSCT-a pa do 30 dana nakon primjene 2. doze (TVC). Udio ispitanika prema podležućoj bolesti bio je sljedeći: 53,1% (Shingrix) odnosno 53,4% (placebo) ispitanika imalo je multipli mijelom, a njih 46,9% (Shingrix) odnosno 46,6% (placebo) druge dijagnoze.
- Zoster-039: kohorta svih cijepljenih ispitanika (TVC) od 562 ispitanika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Shingrix (N=283) ili placeba (N=279) tijekom ciklusa terapije za rak (37%) ili po dovršetku cijelog ciklusa (63%). Udio ispitanika prema podležućoj bolesti bio je sljedeći: 70,7% (Shingrix) odnosno 71,3% (placebo) ispitanika imalo je multipli mijelom i druge bolesti, njih 14,5% (Shingrix) odnosno 14,0% (placebo) imalo je ne-Hodgkinov B-stanični limfom, a njih 14,8% (Shingrix) odnosno 14,7% (placebo) imalo je kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL).

Ova ispitivanja nisu bila dizajnirana za ocjenu učinka istodobne primjene imunosupresijske terapije na djelotvornost cjepiva kao ni za ocjenu učinka specifičnih imunosupresijskih terapija na djelotvornost cjepiva. Većina primatelja cjepiva nije primala imunosupresijsku terapiju u trenutku cijepljenja (vidjeti prethodno navedeni tekst). U ispitivanim se populacijama nisu primjenjivale sve vrste imunosupresijske terapije.

Incidencija slučajeva HZ-a i PHN-a i djelotvornost cjepiva ocjenjivale su se u modificiranoj kohorti svih cijepljenih ispitanika (engl. *modified Total Vaccinated Cohort*, mTVC), u koju nisu bile uključene odrasle osobe koje nisu primile drugu dozu cjepiva ili koje su imale potvrđenu dijagnozu HZ-a unutar mjesec dana nakon primjene druge doze.

Shingrix je značajno snizio incidenciju HZ-a u odnosu na placebo u:

- odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina (ZOE-50): 6 naspram 210 slučajeva
- odraslih osoba u dobi od ≥ 70 godina (analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70): 25 naspram 284 slučaja
- odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina podvrgnutih autolognom HSCT-u (Zoster-002): 49 naspram 135 slučajeva

- odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina s hematološkim zloćudnim bolestima (Zoster-039): 2 naspram 14 slučajeva. Djelotvornost cjepiva utvrđivala se *post hoc*.

U Tablici 2 prikazani su rezultati za djelotvornost cjepiva protiv HZ-a.

Tablica 2: Djelotvornost cjepiva Shingrix protiv HZ-a (mTVC)

Dob (godine)	Shingrix			Placebo			Djelotvornost cjepiva (%) [95% CI]
	Broj ispitanika koje se moglo ocijeniti	Broj slučajeva HZ-a	Stopa incidencije na 1000 osoba- godina	Broj ispitanika koje se moglo ocijeniti	Broj slučajeva HZ-a	Stopa incidencije na 1000 osoba- godina	
ZOE-50*							
≥ 50	7344	6	0,3	7415	210	9,1	97,2 [93,7; 99,0]
50 – 59	3492	3	0,3	3525	87	7,8	96,6 [89,6; 99,4]
≥ 60	3852	3	0,2	3890	123	10,2	97,6 [92,7; 99,6]
60 – 69	2141	2	0,3	2166	75	10,8	97,4 [90,1; 99,7]
Objedinjeni podaci iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70**							
≥ 70	8250	25	0,8	8346	284	9,3	91,3 [86,8; 94,5]
70 – 79	6468	19	0,8	6554	216	8,9	91,3 [86,0; 94,9]
≥ 80	1782	6	1,0	1792	68	11,1	91,4 [80,2; 97,0]
Zoster-002*** (osobe podvrgnute autolognom HSCT-u [#])							
≥ 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 (bolesnici s hematološkim zloćudnim bolestima [#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

CI interval pouzdanosti

* Tijekom razdoblja praćenja čiji je medijan iznosio 3,1 godinu

** Tijekom razdoblja praćenja čiji je medijan iznosio 4,0 godina

Podaci za ispitanike u dobi od ≥ 70 godina proizlaze iz unaprijed specificiranih analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70 (mTVC) jer te analize daju najrobusnije procjene djelotvornosti cjepiva u navedenoj dobnoj skupini.

*** Tijekom medijana od 21 mjeseca praćenja

****Djelotvornost cjepiva utvrđivala se *post hoc*; medijan od 11,1 mjeseca praćenja

Osobe su mogle primiti antivirusnu profilaksu u skladu s lokalnim standardnim liječenjem

U ispitivanju ZOE-50 i ZOE-70 bilo je uključeno približno 13 000 ispitanika s podležećim medicinskim stanjima, uključujući stanja povezana s višim rizikom od HZ-a. *Post-hoc* analiza podataka o djelotvornosti protiv potvrđenog HZ-a provedena u bolesnika s čestim stanjima (kronična bolest bubrega, kronična opstruktivna plućna bolest, bolest koronarnih arterija, depresija ili šećerna bolest) ukazuje na to da je djelotvornost cjepiva u skladu sa sveukupnom djelotvornošću protiv HZ-a.

Shingrix je značajno snizio incidenciju PHN-a u odnosu na placebo u:

- odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina (ZOE-50): 0 naspram 18 slučajeva
- odraslih osoba u dobi od ≥ 70 godina (analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70): 4 naspram 36 slučajeva
- odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina podvrgnutih autolognom HSCT-u (Zoster-002): 1 naspram 9 slučajeva

U Tablici 3 prikazani su rezultati za djelotvornost cjepiva protiv PHN-a.

Tablica 3: Djelotvornost cjepiva Shingrix protiv PHN-a (mTVC)

Dob (godine)	Shingrix			Placebo			Djelotvornost cjepiva (%) [95% CI]
	Broj ispitanika koje se moglo ocijeniti	Broj slučajeva PHN-a*	Stopa incidencije na 1000 osoba- godina	Broj ispitanika koje se moglo ocijeniti	Broj slučajeva PHN-a*	Stopa incidencije na 1000 osoba- godina	
ZOE-50**							
≥ 50	7340	0	0,0	7413	18	0,6	100 [77,1; 100]
50 – 59	3491	0	0,0	3523	8	0,6	100 [40,8; 100]
≥ 60	3849	0	0,0	3890	10	0,7	100 [55,2; 100]
60 – 69	2140	0	0,0	2166	2	0,2	100 [§] [< 0; 100]
Objedinjeni podaci iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70***							
≥ 70	8250	4	0,1	8346	36	1,2	88,8 [68,7; 97,1]
70 – 79	6468	2	0,1	6554	29	1,2	93,0 [72,4; 99,2]
≥ 80	1782	2	0,3	1792	7	1,1	71,2 [§] [< 0; 97,1]
Zoster-002**** (osobe podvrgnute autolognom HSCT-u [#])							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	89,3 [22,5; 99,8]
18 – 49	213	0	0,0	212	1	2,2	100,0 [§] [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4; 99,8]

* PHN se definirao kao bol povezana s herpesom zosterom koja ne prolazi ili koja se javila više od 90 dana nakon nastupa osipa uzrokovanog herpesom zosterom, a ocijenjena je ≥ 3 boda (na ljestvici od 0 do 10) u kratkom upitniku o boli kod herpes zoster (engl. *Zoster Brief Pain Inventory*, ZBPI)

CI interval pouzdanosti

** Tijekom razdoblja praćenja čiji je medijan iznosio 4,1 godinu

*** Tijekom razdoblja praćenja čiji je medijan iznosio 4,0 godina

Podaci za ispitanike u dobi od ≥ 70 godina proizlaze iz unaprijed specificiranih analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70 (mTVC) jer te analize daju najrobusnije procjene djelotvornosti cjepiva u navedenoj dobnoj skupini.

**** Tijekom medijana od 21 mjeseca praćenja

§ Nije statistički značajno

Osobe su mogle primiti antivirusnu profilaksu u skladu s lokalnim standardnim liječenjem

Korist cjepiva Shingrix u prevenciji PHN-a može se pripisati učinku cjepiva na prevenciju HZ-a. Zbog ograničenog broja slučajeva HZ-a u skupini koja je primila cjepivo nije se moglo dokazati dodatno smanjenje incidencije PHN-a u ispitanika s potvrđenim HZ-om.

U četvrtoj godini nakon cijepljenja djelotvornost protiv HZ-a iznosila je 93,1% (95% CI: 81,2; 98,2) u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina (ZOE-50) te 87,9% (95% CI: 73,3; 95,4) u odraslih osoba u dobi od ≥ 70 godina (objedinjeni podaci iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70).

U ispitivanju Zoster-002 tijekom razdoblja praćenja koje je započelo mjesec dana nakon primjene 2. doze (što odgovara približno 6 mjeseci nakon autolognog HSCT-a) i trajalo do godinu dana nakon autolognog HSCT-a, kad je rizik od HZ-a najveći, djelotvornost cjepiva protiv HZ-a iznosila je 76,2% (95% CI: 61,1; 86,0).

Djelotvornost protiv komplikacija povezanih s HZ-om osim PHN-a

Ocjenjivale su se sljedeće komplikacije HZ-a (osim PHN-a): vaskulitis uzrokovan HZ-om, diseminirana bolest, očna bolest, neurološka bolest (uključujući moždani udar) i visceralna bolest. U analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70 Shingrix je značajno snizio stopu tih komplikacija povezanih s HZ-om za 93,7% (95% CI: 59,5; 99,9) u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina (1 naspram 16 slučajeva) te 91,6% (95% CI: 43,3; 99,8) u odraslih osoba u dobi od ≥ 70 godina (1 naspram 12 slučajeva). Tijekom tih ispitivanja nije prijavljen nijedan slučaj visceralne bolesti ni moždanog udara.

U ispitivanju Zoster-002 Shingrix je značajno snizio stopu komplikacija povezanih s HZ-om za 77,8% (95% CI: 19,0; 96,0) u osoba podvrgnutih autolognom HSCT-u u dobi od ≥ 18 godina (3 naspram 13 slučajeva).

Nadalje, u ispitivanju Zoster-002 Shingrix je značajno snizio stopu hospitalizacija povezanih s HZ-om za 84,7% (95% CI: 32,1; 96,6) (2 naspram 13 slučajeva).

Učinak cjepiva Shingrix na bol povezanu s HZ-om

Sveukupno je u ispitivanjima ZOE-50 i ZOE-70 u ispitanika cijepljenih cjepivom Shingrix primijećen opći trend prema manjoj težini boli povezane s HZ-om nego u onih koji su primili placebo. Zahvaljujući visokoj djelotvornosti cjepiva protiv HZ-a, zabilježen je malen broj probojnih slučajeva pa nije bilo moguće donijeti čvrste zaključke o tim ciljevima ispitivanja.

U ispitanika u dobi od ≥ 70 godina s najmanje jednom potvrđenom epizodom HZ-a (objedinjeni podaci iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70) Shingrix je značajno smanjio uporabu analgetika i trajanje liječenja boli povezane s HZ-om za 39,0% (95% CI: 11,9; 63,3) odnosno 50,6% (95% CI: 8,8; 73,2). Medijan trajanja primjene lijekova za liječenje boli iznosio je 32,0 dana u skupini koja je primila Shingrix te 44,0 dana u skupini koja je primila placebo.

U ispitanika s najmanje jednom potvrđenom epizodom HZ-a Shingrix je značajno smanjio najveći rezultat za prosječnu bol naspram placeba tijekom cijele epizode HZ-a (srednja vrijednost = 3,9 naspram 5,5; p-vrijednost = 0,049 u ispitanika u dobi od ≥ 50 godina [ZOE-50]; srednja vrijednost = 4,5 naspram 5,6; p-vrijednost = 0,043 u ispitanika u dobi od ≥ 70 godina [objedinjeni podaci iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70]). Osim toga, Shingrix je u ispitanika u dobi od ≥ 70 godina (objedinjeni podaci iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70) značajno smanjio najveći rezultat za najgoru bol naspram placeba tijekom cijele epizode HZ-a (srednja vrijednost = 5,7 naspram 7,0; p-vrijednost = 0,032).

Rezultat za teret bolesti (engl. *Burden of Illness*, BOI) objedinjuje incidenciju HZ-a te težinu i trajanje akutne i kronične boli povezane s HZ-om tijekom razdoblja od 6 mjeseci nakon nastupa osipa. Djelotvornost u smanjivanju tereta bolesti iznosila je 98,4% (95% CI: 92,2; 100) u ispitanika u dobi od ≥ 50 godina (ZOE-50) te 92,1% (95% CI: 90,4; 93,8) u ispitanika u dobi od ≥ 70 godina (objedinjeni podaci iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70).

U ispitivanju Zoster-002 Shingrix je značajno skratio trajanje teške 'najgore' boli povezane s HZ-om za 38,5% (95% CI: 11,0; 57,6) u osoba podvrgnutih autolognom HSCT-u u dobi od ≥ 18 godina koje su imale najmanje jednu potvrđenu epizodu HZ-a. Shingrix je značajno smanjio najveći rezultat za prosječnu bol u odnosu na placebo tijekom cijele epizode HZ-a (srednja vrijednost = 4,7 naspram 5,7; P-vrijednost = 0,018) i najveći rezultat za najgoru bol u odnosu na placebo tijekom cijele epizode HZ-a (srednja vrijednost = 5,8 naspram 7,1; P-vrijednost = 0,011).

Postotak ispitanika s najmanje jednom potvrđenom epizodom HZ-a koji su uzimali najmanje jedan lijek protiv boli u ispitivanju Zoster-002 iznosio je 65,3% u skupini koja je primila Shingrix te 69,6% u onoj koja je primila placebo. Medijan trajanja primjene lijekova protiv boli iznosio je 21,5 dana u skupini koja je primila Shingrix te 47,5 dana u onoj koja je primila placebo.

Nadalje, djelotvornost cjepiva u vidu smanjenja rezultata za teret bolesti (BOI) u ispitivanju Zoster-002 iznosila je 82,5% (95% CI: 73,6%; 91,4%).

Dugoročna djelotvornost protiv HZ-a, PHN-a i komplikacija povezanih s HZ-om osim PHN-a

Dugoročno otvoreno ispitivanje faze IIIb radi praćenja nakon primjene cjepiva Shingrix (Zoster-049) provedeno je u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70. Sudionici su bili uključeni približno 5 godina nakon što su primili cjepivo Shingrix u sklopu ispitivanja ZOE-50 ili ZOE-70. Odrasle osobe koje su postale imunodeficijentne ili imunosuprimirane zbog bolesti ili liječenja bile su isključene na početku ispitivanja. Kohorta svih cijepljenih ispitanika (TVC) za ocjenu djelotvornosti uključivala je 7408 ispitanika (tj. 50,6% od 14 645 ispitanika uključenih u TVC za ocjenu djelotvornosti u ispitivanjima ZOE-50 i ZOE-70). Trajanje djelotvornosti u imunokompromitiranoj/imunosuprimiranoj populaciji i dalje nije poznato.

Djelotvornost cjepiva protiv HZ-a, PHN-a i komplikacija povezanih s HZ-om osim PHN-a izračunata je deskriptivno u mTVC (tj. isključenjem ispitanika koji nisu primili drugu dozu cjepiva u primarnim ispitivanjima ili koji su razvili potvrđeni slučaj HZ-a unutar mjesec dana od primjene druge doze). S obzirom na to da se djelotvornost ocjenjivala na temelju prvog ili jedinog događaja, osobe koje su imale HZ, PHN ili komplikacije povezane s HZ-om (osim PHN-a) tijekom ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70 bile su isključene iz odgovarajućih analiza djelotvornosti tijekom ispitivanja Zoster-049. Procjene stopa incidencije u kontrolnoj skupini za ocjenu djelotvornosti cjepiva tijekom ispitivanja Zoster-049 su bile povijesni podaci, izvedeni iz podataka za skupine koje su primile placebo u ispitivanjima ZOE-50 i ZOE-70.

Rezultati za dugoročnu djelotvornost cjepiva Shingrix protiv HZ-a od približno 5 godina do približno 11 godina nakon cijepljenja prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4: Dugoročna djelotvornost cjepiva Shingrix protiv HZ-a (mTVC) od približno 5 godina do približno 11 godina nakon cijepljenja

Dob u trenutku cijepljenja (godine)	Shingrix			Placebo / povijesna kontrola *			Djelotvornost cjepiva ** (%) [95% CI]
	Broj ispitanika koje se moglo ocijeniti	Broj slučajeva HZ-a	Stopa incidencije na 1000 osoba-godina	Broj ispitanika koje se moglo ocijeniti	Broj slučajeva HZ-a	Stopa incidencije na 1000 osoba-godina	
Tijekom trajanja ispitivanja Zoster-049							
≥ 50	7258	69	1,8	7258	341	8,7	79,8 [73,7; 84,6]
50 – 59	2043	12	1,0	2043	90	7,7	86,7 [75,6; 93,4]
60 – 69	1242	9	1,3	1242	70	10,1	87,1 [74,2; 94,4]
≥ 70	3973	48	2,4	3973	179	8,8	73,2 [62,9; 80,9]

CI interval pouzdanosti

* Podaci iz skupina koje su primile placebo u ispitivanju ZOE-50 / ZOE-70 korišteni su za analizu od 1. do 4. godine te za dobivanje podataka o povijesnoj kontroli za analizu od 6. godine nadalje u ispitivanju Zoster-049

** Deskriptivna analiza djelotvornosti

Podaci za mTVC u ispitivanju Zoster-049 počeli su se prikupljati nakon medijana od 5,6 godina nakon cijepljenja u ispitivanjima ZOE-50 / ZOE-70, a završili nakon medijana od 11,4 godine nakon cijepljenja.

U 11. godini nakon cijepljenja, djelotvornost protiv HZ-a iznosila je 82,0% (95% CI: 63,0; 92,2) u ispitanika u dobi od ≥ 50 godina (skupina koja je primila Shingrix: N=5849), 86,7% (95% CI: 42,7; 98,5) u ispitanika u dobi od 50 do 59 godina (skupina koja je primila Shingrix: N=1883), 100,0% (95% CI: 65,1; 100,0) u ispitanika u dobi od 60 do 69 godina (skupina koja je primila Shingrix: N=1075) i 72,0% (95% CI: 33,4; 89,8) u ispitanika u dobi od ≥ 70 godina (skupina koja je primila Shingrix: N=2891).

Rezultati za dugoročnu djelotvornost cjepiva Shingrix protiv PHN-a od približno 5 godina do približno 11 godina nakon cijepljenja prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Dugoročna djelotvornost cjepiva Shingrix protiv PHN-a (mTVC) od približno 5 godina do približno 11 godina nakon cijepljenja

Dob u trenutku cijepljenja (godine)	Shingrix			Placebo / povijesna kontrola*			Djelotvornost cjepiva*** (%) [95% CI]
	Broj ispitanika koje se moglo ocijeniti	Broj slučajeva PHN-a**	Stopa incidencije na 1000 osoba-godina	Broj ispitanika koje se moglo ocijeniti	Broj slučajeva PHN-a**	Stopa incidencije na 1000 osoba-godina	
Tijekom trajanja ispitivanja Zoster-049							
≥ 50	7271	4	0,1	7271	32	0,8	87,5 [64,8; 96,8]
50 – 59	2046	0	0,0	2046	7	0,6	100 [46,6; 100]
60 – 69	1243	1	0,1	1243	2	0,3	50,0 [< 0; 99,2]
≥ 70	3982	3	0,1	3982	23	1,1	87,0 [56,8; 97,5]

CI interval pouzdanosti

- * Podaci iz skupina koje su primile placebo u ispitivanju ZOE-50 / ZOE-70 korišteni su za analizu od 1. do 4. godine te za dobivanje podataka o povijesnoj kontroli za analizu od 6. godine nadalje u ispitivanju Zoster 049
- ** PHN se definirao kao bol povezana s herpesom zosterom koja ne prolazi ili koja se javila više od 90 dana nakon nastupa osipa uzrokovanog herpesom zosterom, a ocijenjena je $s \geq 3$ boda (na ljestvici od 0 do 10) u kratkom upitniku o boli kod herpes zoster (engl. *Zoster Brief Pain Inventory*, ZBPI)
- *** Deskriptivna analiza djelotvornosti

Podaci za mTVC u ispitivanju Zoster-049 počeli su se prikupljati nakon medijana od 5,6 godina nakon cijepljenja u ispitivanjima ZOE-50 / ZOE-70, a završili nakon medijana od 11,4 godine nakon cijepljenja.

Djelotvornost cjepiva Shingrix protiv komplikacija povezanih s HZ-om osim PHN-a tijekom ispitivanja Zoster-049 iznosila je 91,7% (95% CI: 43,7; 99,8) u odraslih u dobi od ≥ 50 godina (1 naspram 12 slučajeva) odnosno 88,9% (95% CI: 19,8; 99,8) u odraslih u dobi od ≥ 70 godina (1 naspram 9 slučajeva).

Imunogenost cjepiva Shingrix

Budući da nije utvrđen imunološki korelat zaštite, nije poznato koja razina imunološkog odgovora pruža zaštitu od herpes zoster.

Imunološki odgovori na cjepivo Shingrix u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina koje su primile 2 doze cjepiva u razmaku od 2 mjeseca ocjenjivali su se u podskupini ispitanika iz ispitivanja djelotvornosti, ispitivanja faze III ZOE-50 (humoralna imunost i stanično posredovana imunost) i ZOE-70 (humoralna imunost). U Tablicama 6 i 7 prikazani su imunosni odgovori (humoralna i stanično posredovana imunost) specifični za gE inducirani cjepivom Shingrix.

Tablica 6: Humoralna imunogenost cjepiva Shingrix u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina (ATP kohorta za imunogenost)

Imunološki odgovor protiv gE [^]						
Dobna skupina (godine)	3. mjesec*			38. mjesec**		
	N	Geometrijska srednja vrijednost koncentracije (mIU/ml) (95% CI)	Medijan faktora povećanja koncentracije u odnosu na onu prije cijepljenja (Q1; Q3)	N	Geometrijska srednja vrijednost koncentracije (mIU/ml) (95% CI)	Medijan faktora povećanja koncentracije u odnosu na onu prije cijepljenja (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	1070	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)
Objedinjeni podaci iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70						
≥ 70	742	49 691,5 (47 250,8; 52 258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10 507,7 (9899,2; 11 153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP (*according-to-protocol*) ispitanici koji su primili cjepivo prema protokolu

[^] Imunološki odgovor protiv gE = razine protutijela na gE, izmjerene imunoenzimskim testom na protutijela na gE (engl. *anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay*, gE ELISA)

* 3. mjesec = 1 mjesec nakon 2. doze

** 38. mjesec = 3 godine nakon 2. doze

N Broj ocjenjivih ispitanika u određenoj vremenskoj točki (za geometrijsku srednju vrijednost koncentracije)

CI interval pouzdanosti

Q1; Q3 prvi i treći kvartil

Tablica 7: Stanično posredovana imunogenost cjepiva Shingrix u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina (ATP kohorta za imunogenost)

Odgovor CD4[2+] T-stanica specifičnih za gE [^]						
Dobna skupina (godine)	3. mjesec*			38. mjesec**		
	N	Medijan učestalosti (Q1; Q3)	Medijan faktora povećanja učestalosti u odnosu na razdoblje prije cijepljenja (Q1; Q3)	N	Medijan učestalosti (Q1; Q3)	Medijan faktora povećanja učestalosti u odnosu na razdoblje prije cijepljenja (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	164	1844,1 (1253,6; 2932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
$\geq 70^{***}$	52	1494,6 (922,9; 2067,1)	33,2 (10,0; 1052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP ispitanici koji su primili cjepivo prema protokolu

[^] Odgovor CD4[2+] T-stanica specifičnih za gE = aktivnost CD4+ T-stanica specifičnih za gE, izmjerena unutarstaničnim bojanjem citokina (engl. *intracellular cytokine staining*, ICS) (CD4[2+] T-stanice = CD4+ T-stanice koje eksprimiraju najmanje 2 od 4 odabrana biljega imunosti)

* 3. mjesec = 1 mjesec nakon 2. doze

** 38. mjesec = 3 godine nakon 2. doze

N Broj ocjenjivih ispitanika u određenoj vremenskoj točki (za medijan učestalosti)

Q1; Q3 prvi i treći kvartil

*** Podaci za CD4[2+] T-stanice specifične za gE u dobnoj skupini ≥ 70 godina dobiveni su samo u ispitivanju ZOE-50 jer se aktivnost CD4+ T-stanica nije ocjenjivala u ispitivanju ZOE-70

Odgovori na cjepivo Shingrix u vidu humoralne i stanično posredovane imunosti u imunokompromitiranih odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina koje su primile 2 doze cjepiva u razmaku od 1 – 2 mjeseca ocjenjivali su se u:

- jednom ispitivanju faze I/II: Zoster-015 (ispitanici s HIV infekcijom, od kojih je većina (76,42%) bila stabilna uz primjenu antiretrovirusne terapije (tijekom najmanje godinu dana) i imala broj CD4+ T-stanica ≥ 200 stanica/mm³);
- jednom ispitivanju faze II/III: Zoster-028 (bolesnici sa solidnim tumorima koji su primali kemoterapiju);
- tri ispitivanja faze III: Zoster-002 (osobe podvrgnute autolognom HSCT-u koje su cijepljene nakon presađivanja), Zoster-039 (bolesnici s hematološkim zloćudnim bolestima koji su cijepljeni tijekom ciklusa terapije za rak ili po dovršetku cijelog ciklusa terapije za rak) i Zoster-041 (primateljci bubrežnog presatka koji su u trenutku cijepljenja primali kroničnu imunosupresijsku terapiju).

U Tablicama 8 i 9 prikazani su imunosni odgovori (humoralna i stanično posredovana imunost) specifični za gE inducirani cjepivom Shingrix u svim imunokompromitiranim populacijama.

Tablica 8: Humoralna imunogenost cjepiva Shingrix u imunokompromitiranih odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina (ATP kohorta za imunogenost)

Imunološki odgovor protiv gE ^Λ					
	3. mjesec			13./18./25. mjesec	
N	Geometrijska srednja vrijednost koncentracije (mIU/ml) (95% CI)	Medijan faktora povećanja koncentracije u odnosu na onu prije cijepljenja (Q1; Q3)	N	Geometrijska srednja vrijednost koncentracije (mIU/ml) (95% CI)	Medijan faktora povećanja koncentracije u odnosu na onu prije cijepljenja (Q1; Q3)
Zoster-002 (osobe podvrgnute autolognom HSCT-u)					
82	12 753,2 (7973,0; 20 399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	13. mjesec: 3183,8 (1869,8; 5421,2)	13. mjesec: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	25. mjesec: 2819,0 (1387,1; 5729,1)	25. mjesec: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (bolesnici sa solidnim tumorima)					
87	18 291,7 (14 432,1; 23 183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	13. mjesec: 4477,3 (3482,4; 5756,3)	13. mjesec: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (bolesnici s hematološkim zloćudnim bolestima)					
217	13 445,6 (10 158,9; 17 795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	13. mjesec: 5202,7 (4074,8; 6642,8)	13. mjesec: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (primatelji bubrežnog presatka)					
121	19 163,8 (15 041,5; 24 416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	13. mjesec: 8545,1 (6753,7; 10 811,5)	13. mjesec: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (ispitanici s HIV infekcijom)					
53	42 723,6 (31 233,0; 58 441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	18. mjesec: 25 242,2 (19 618,9; 32 477,3)	18. mjesec: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP ispitanici koji su primili cjepivo prema protokolu

[^] Imunološki odgovor protiv gE = razine protutijela na gE, izmjerene imunoenzimskim testom na protutijela na gE (gE ELISA)

N Broj ocjenjivih ispitanika u određenoj vremenskoj točki (za geometrijsku srednju vrijednost koncentracije)

CI interval pouzdanosti

Q1; Q3 prvi i treći kvartil

U ispitivanju Zoster-028 geometrijska srednja vrijednost koncentracije mjesec dana nakon primjene 2. doze iznosila je 22 974,3 (19 080,0; 27 663,5) u skupini koja je prvu dozu cjepiva Shingrix primila najmanje 10 dana prije kemoterapijskog ciklusa (skupina cijepljena prije primjene kemoterapije) te 9328,0 (4492,5; 19 368,2) u skupini koja je prvu dozu cjepiva Shingrix primila istodobno s kemoterapijskim ciklusom (skupina cijepljena tijekom primjene kemoterapije). U ispitivanju Zoster-039 geometrijska srednja vrijednost koncentracije mjesec dana nakon primjene 2. doze iznosila je 19 934,7 (14 674,1; 27 081,2) u skupini koja je prvu dozu cjepiva Shingrix primila nakon dovršetka cijelog ciklusa terapije za rak te 5777,4 (3342,5; 9985,9) u skupini koja je prvu dozu cjepiva Shingrix

primila tijekom ciklusa terapije za rak. Klinički značaj u vidu kratkoročnog i dugoročnog utjecaja na djelotvornost nije poznat.

Tablica 9: Stanično posredovana imunogenost cjepiva Shingrix u imunokompromitiranih odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina (ATP kohorta za imunogenost)

Odgovor CD4[2+] T-stanica specifičnih za gE^					
	3. mjesec			13./18./25. mjesec	
N	Medijan učestalosti (Q1; Q3)	Medijan faktora povećanja učestalosti u odnosu na razdoblje prije cijepljenja (Q1; Q3)	N	Medijan učestalosti (Q1; Q3)	Medijan faktora povećanja učestalosti u odnosu na razdoblje prije cijepljenja (Q1; Q3)
Zoster-002 (osobe podvrgnute autolognom HSCT-u)					
51	6644,9 (1438,3; 13 298,6)	109,0 (34,4; 2716,4)	32	13. mjesec: 1706,4 (591,4; 5207,0)	13. mjesec: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	25. mjesec: 2294,4 (455,2; 3633,2)	25. mjesec: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (bolesnici sa solidnim tumorima)					
22	778,8 (393,1; 1098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	13. mjesec: 332,9 (114,9; 604,6)	13. mjesec: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (bolesnici s hematološkim zloćudnim bolestima)					
53	3081,9 (1766,2; 7413,6)	45,9 (16,4; 2221,9)	44	13. mjesec: 1006,7 (416,0; 3284,5)	13. mjesec: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (primatelji bubrežnog presatka)					
32	2149,0 (569,4; 3695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	13. mjesec: 1066,3 (424,8; 1481,5)	13. mjesec: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (ispitanici s HIV infekcijom)					
41	2809,7 (1554,5; 4663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	18. mjesec: 1533,0 (770,0; 2643,1)	18. mjesec: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP ispitanici koji su primili cjepivo prema protokolu

[^] Odgovor CD4[2+] T-stanica specifičnih za gE = aktivnost CD4+ T-stanica specifičnih za gE, izmjerena unutarstaničnim bojanjem citokina (ICS) (CD4[2+] T-stanice = CD4+ T-stanice koje eksprimiraju najmanje 2 od 4 odabrana biljega imunosti)

N Broj ocjenjivih ispitanika u određenoj vremenskoj točki (za medijan učestalosti)

Q1; Q3 prvi i treći kvartil

* Krvni uzorci za ocjenu stanično posredovane imunosti prikupljali su se samo u skupini ispitanika koji su prvu dozu cjepiva Shingrix primili 8 – 30 dana prije početka kemoterapijskog ciklusa (najveća skupina u ispitivanju)

Imunogenost u ispitanika koji su primili 2 doze cjepiva Shingrix u razmaku od 6 mjeseci

Nije se ocjenjivala djelotvornost cijepljenja prema rasporedu primjene u 0. i 6. mjesecu.

U otvorenom kliničkom ispitivanju faze III (Zoster-026), u kojem je 238 odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina bilo ravnomjerno randomizirano za primanje 2 doze cjepiva Shingrix u razmaku od 2 ili 6 mjeseci, pokazalo se da je humoralni imunološki odgovor nakon cijepljenja prema rasporedu primjene u 0. i 6. mjesecu bio neinferioran odgovoru nakon cijepljenja prema rasporedu primjene u 0. i 2. mjesecu. Geometrijska srednja vrijednost koncentracije protutijela na gE mjesec dana nakon posljednje doze cjepiva iznosila je 38 153,7 mIU/ml (95% CI: 34 205,8; 42 557,3) nakon primjene prema rasporedu u 0. i 6. mjesecu odnosno 44 376,3 mIU/ml (95% CI: 39 697,0; 49 607,2). nakon primjene prema rasporedu u 0. i 2. mjesecu.

Ispitanici koji su prije cijepljenja imali HZ u anamnezi

Ispitanici s HZ-om u anamnezi nisu bili uključeni u ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70. U nekontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze III (Zoster-033) sudjelovalo je 96 odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina koje su u anamnezi imale HZ koji je dokumentirao liječnik i koje su primile 2 doze cjepiva Shingrix u razmaku od 2 mjeseca. Laboratorijska potvrda slučajeva HZ-a nije se provodila u sklopu ispitivanja. Geometrijska srednja vrijednost koncentracije protutijela na gE mjesec dana nakon posljednje doze cjepiva iznosila je 47 758,7 mIU/ml (95% CI: 42 258,8; 53 974,4). Tijekom jednogodišnjeg razdoblja praćenja prijavljeno je 9 slučajeva sumnje na HZ u 6 ispitanika. Ta je stopa rekurencije viša od onih koje se obično bilježe u opservacijskim ispitivanjima necijepljenih osoba s HZ-om u anamnezi (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost u osoba ranije cijepljenih živim atenuiranim cjepivom protiv herpes zoster (HZ)

U otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III (Zoster-048), shema cijepljenja s 2 doze cjepiva Shingrix u razmaku od 2 mjeseca bila je ispitivana u 215 odraslih osoba u dobi od ≥ 65 godina koji su prethodno cijepljeni živim atenuiranim HZ cjepivom prije 5 ili više godina u usporedbi s 215 ispitanika u usklađenoj kontrolnoj skupini koji nisu nikad ranije cijepljeni živim atenuiranim HZ cjepivom. Prethodno cijepljenje živim atenuiranim HZ cjepivom nije utjecalo na imunološki odgovor na Shingrix.

Trajanje imunogenosti

Trajanje imunogenosti ocjenjivalo se u podskupini ispitanika u otvorenom dugoročnom ispitivanju faze IIb radi praćenja (Zoster-049) u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina iz ispitivanja ZOE-50 i ZOE-70. U 12. godini nakon cijepljenja geometrijska srednja vrijednost povećanja koncentracije protutijela na gE u 435 ispitanika koje se moglo ocijeniti iznosila je 5,8 (95% CI: 5,2; 6,4) u odnosu na vrijednost prije cijepljenja. Medijan učestalosti CD4[2+] T-stanica specifičnih za gE u 12. godini nakon cijepljenja u 73 ispitanika koje se moglo ocijeniti zadržao se iznad vrijednosti prije cijepljenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Shingrix u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u sprječavanju reaktivacije virusa *varicella zoster* (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, sigurnosti za kardiovaskularni/dišni sustav te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak (antigen gE)

saharoza
polisorbat 80 (E 433)
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E 339)
kalijev hidrogenfosfat (E 340)

Suspencija (AS01_B adjuvans sustav)

dioleoilfosfatidilkolin (E 322)
kolesterol
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni (E 339)
kalijev dihidrogenfosfat (E 340)
voda za injekcije

Za adjuvans vidjeti i dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog cjepiva tijekom 24 sata na temperaturi od 30 °C.

S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja rekonstituiranog cjepiva prije uporabe odgovornost su korisnika i čuvanje ne bi smjelo biti dulje od 6 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- Prašak za 1 dozu u bočici (staklo tip I) s čepom (butilna guma)
- Suspencija za 1 dozu u bočici (staklo tip I) s čepom (butilna guma).

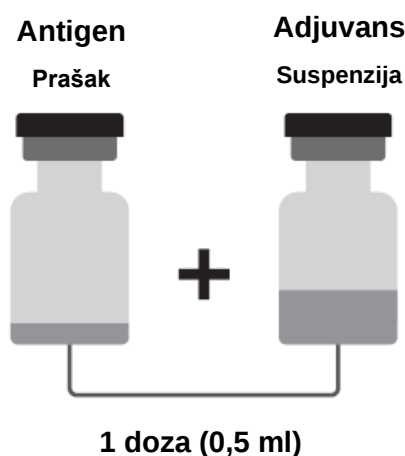
Shingrix dolazi u pakiranju koje sadrži 1 bočicu s praškom i 1 bočicu sa suspenzijom ili u pakiranju koje sadrži 10 bočica s praškom i 10 bočica sa suspenzijom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Shingrix dolazi u bočici sa smeđim zatvaračem koja sadrži prašak (antigen) i bočici s plavo-zelenim zatvaračem koja sadrži suspenziju (adjuvans).

Prašak i suspenzija moraju se rekonstituirati prije primjene.



Prašak i suspenziju treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica i/ili promjena izgleda. Ako se primijeti bilo što od toga, cjepivo se ne smije rekonstituirati.

Kako pripremiti cjepivo Shingrix

Shingrix se prije primjene mora rekonstituirati.

1. Izvucite sav sadržaj bočice sa suspenzijom u štrcaljku koristeći odgovarajuću iglu (veličine 21G – 25G).
2. Dodajte sav sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom.
3. Nježno tresite dok se prašak potpuno ne otopi.

Rekonstituirano cjepivo je opalescentna, bezbojna do blijedosmečkasta tekućina.

Rekonstituirano cjepivo treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica i/ili promjena izgleda. Ako se primijeti bilo što od toga, cjepivo se ne smije primijeniti.

Cjepivo treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije; ako to nije moguće, treba ga čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ako se cjepivo ne upotrijebi unutar 6 sati, treba ga baciti.

Prije primjene

1. Izvucite sav sadržaj bočice s rekonstituiranim cjepivom u štrcaljku.
2. Promijenite iglu, tako da za primjenu cjepiva upotrijebite novu iglu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1272/001

EU/1/18/1272/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 5. prosinca 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ
ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtribusi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

1 BOČICA I 1 BOČICA
10 BOČICA I 10 BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Shingrix prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju
Cjepivo protiv herpes zoster (rekombinantno, adjuvantirano)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma rekombinantnog glikoproteina E virusa *varicella zoster* adjuvantiranih s AS01_B

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

saharoza

polisorbat 80

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat

kalijev hidrogenfosfat

dioleoilfosfatidilkolin

kolesterol

natrijev klorid

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni

kalijev dihidrogenfosfat

voda za injekcije

Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju

1 bočica: prašak (antigen)

1 bočica: suspenzija (adjuvans)

10 bočica: prašak (antigen)

10 bočica: suspenzija (adjuvans)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

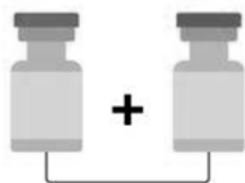
Za intramuskularnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Prašak i suspenziju potrebno je rekonstituirati prije primjene

Antigen Adjuvans

1 doza (0,5 ml)

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1272/001 – 1 bočica i 1 bočica

EU/1/18/1272/002 – 10 bočica i 10 bočica

13. BROJ SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Antigen za Shingrix
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Pomiješati s adjuvansom

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA SA SUSPENZIJOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Adjuvans za Shingrix

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Pomiješati s antigenom

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Shingrix prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju Cjepivo protiv herpes zoster (rekombinantno, adjuvantirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Shingrix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Shingrix
3. Kako se primjenjuje Shingrix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Shingrix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Shingrix i za što se koristi

Za što se Shingrix koristi

Shingrix je cjepivo koje pomaže zaštititi odrasle osobe od herpes zoster (PHN), dugotrajne boli uzrokovane oštećenjem živaca koja se javlja nakon herpes zoster.

Shingrix se daje:

- odraslim osobama u dobi od 50 i više godina
- odraslim osobama u dobi od 18 i više godina koje su izložene povećanom riziku od herpes zoster

Shingrix se ne može koristiti za sprječavanje vodenih kozica (varičela).

Što je herpes zoster

- Herpes zoster je osip praćen pojavom mjehurića i često je bolan. Obično se javlja na jednom dijelu tijela, a može potrajati nekoliko tjedana.
- Herpes zoster uzrokuje isti virus koji izaziva i vodene kozice.
- Nakon što prebolite vodene kozice, virus koji ih je uzrokovao ostaje u živčanim stanicama u Vašem tijelu.
- Ponekad, nakon mnogo godina, ako Vam imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) oslabi (zbog dobi, bolesti ili lijeka koji uzimate), taj virus može izazvati herpes zoster.

Komplikacije povezane s herpesom zosterom

Herpes zoster može izazvati komplikacije.

Najčešća komplikacija herpes zoster je:

- dugotrajna živčana bol uzrokovana oštećenjem živaca, koja se naziva postherpetička neuralgija ili PHN. Nakon što mjehurići nastali kod herpes zoster zacijele, može Vam se javiti bol koja može potrajati mjesecima ili godinama i koja može biti jaka.

Ostale komplikacije herpes zoster su:

- ožiljci na mjestima gdje su bili mjehurići
- kožne infekcije, slabost, paraliza mišića i gubitak sluha ili vida – ove su nuspojave manje česte

Kako Shingrix djeluje

Shingrix podsjeća Vaše tijelo na virus koji uzrokuje herpes zoster. Na taj način pomaže Vašem imunosnom sustavu (prirodnom obrambenom sustavu tijela) da bude spreman za borbu protiv tog virusa i da Vas zaštiti od herpes zoster i njegovih komplikacija.

2. Što morate znati prije nego primite Shingrix

Ne smijete primiti Shingrix

- ako ste alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.). Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip koji svrbi, nedostatak zraka te oticanje lica ili jezika.

Ne smije Vam se primijeniti Shingrix ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Shingrix:

- ako imate tešku infekciju praćenu visokom tjelesnom temperaturom (vrućicom). U tom će se slučaju cijepljenje možda morati odgoditi dok se ne oporavite. Manja infekcija poput prehlade ne bi smjela biti problem, ali najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.
- ako imate tegoba s krvarenjem ili ste skloni nastanku modrica.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego primite Shingrix.

Prije ili nakon bilo koje injekcije iglom može doći do nesvjestice. Stoga recite liječniku ili medicinskoj sestri ako ste onesvijestili kod prethodne primjene injekcije.

Shingrix se ne može koristiti za liječenje ako već imate herpes zoster ili s njime povezane komplikacije.

Kao i sva druga cjepiva, Shingrix možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje se cijepi.

Obratite se svom liječniku ako osjetite privremenu upalu živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu (poznato kao Guillain-Barréov sindrom) nakon što ste primili Shingrix. Blago povećan rizik od Guillain-Barréovog sindroma (procijenjena su 3 dodatna slučaja na milijun primijenjenih doza) zabilježen je u osoba u dobi od 65 godina i starijih nakon što su primili Shingrix.

Drugi lijekovi i Shingrix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta, ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Shingrix se može primijeniti istodobno s drugim cjepivima, primjerice s neadjuvantiranim inaktiviranim sezonskim cjepivom protiv gripe, 23-valentnim polisaharidnim cjepivom protiv pneumokoka, 13-valentnim konjugiranim cjepivom protiv pneumokoka, cjepivom protiv difterije, tetanusa i pertusisa (nestanično) sa smanjenim sadržajem antigena ili mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19. Svako od tih cjepiva primijenit će se na drugom mjestu.

Veća je vjerojatnost da ćete doživjeti vrućicu i/ili drhtanje kada se 23-valentno polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka primjenjuje istodobno sa cjepivom Shingrix.

Veća je vjerojatnost da ćete doživjeti zimicu, umor, vrućicu, želučane i probavne tegobe (uključujući mučninu, povraćanje, proljev i/ili bol u truhu), glavobolju, bol u mišićima ili bol u zglobovima kad se istodobno s cjepivom Shingrix primijeni mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka navedenih u nastavku, u dijelu 4 „Moguće nuspojave“, mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ako se ne osjećate dobro, nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

Shingrix sadrži polisorbata 80, natrij i kalij

Ovaj lijek sadrži 0,08 mg polisorbata 80 po dozi. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

3. Kako se primjenjuje Shingrix

- Shingrix se daje kao injekcija u mišić (obično nadlakticu).
- Primit ćete 2 injekcije u razmaku od 2 mjeseca. Ako je potrebna fleksibilnost u rasporedu primjene, druga se doza može primijeniti između 2 mjeseca i 6 mjeseci nakon prve doze. Ovisno o Vašem medicinskom stanju, liječnik Vam može preporučiti i da drugu injekciju primite mjesec dana nakon prve injekcije.
- Liječnik će Vam reći kada trebate doći da biste primili drugu dozu cjepiva Shingrix.

Pobrinite se da dovršite cijeli ciklus cijepljenja. Tako ćete ostvariti najveću moguću razinu zaštite koju Shingrix nudi.

Shingrix se može primijeniti ako ste prethodno bili cijepljeni sa živim atenuiranim cjepivom protiv herpes zoster. Razgovarajte sa svojim liječnikom za dodatne informacije.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja cjepiva Shingrix u promet:

Vrlo često (mogu se javiti kod više od 1 na 10 doza cjepiva):

- glavobolja
- želučane i probavne tegobe (uključujući mučninu, povraćanje, proljev i/ili bol u trbuhu)
- bol u mišićima (mialgija)
- bol, crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor
- zimica
- vrućica

Često (mogu se javiti kod do 1 na 10 doza cjepiva):

- svrbež na mjestu primjene injekcije (pruritus)
- opće loše osjećanje

Manje često (mogu se javiti kod do 1 na 100 doza cjepiva):

- otečene žlijezde u vratu, pazusima ili preponama
- bol u zglobovima

Rijetko (mogu se javiti kod do 1 na 1000 doza cjepiva):

alergijske reakcije, uključujući osip, koprivnjaču (urtikariju), oticanje lica, jezika ili grla koje može uzrokovati otežano gutanje ili disanje (angioedem)

Većina tih nuspojava je blage do umjerene težine i ne traju dugo.

Odrasle osobe s narušenom funkcijom imunskog sustava (imunokompromitirane osobe) u dobi od 18 – 49 godina mogu imati više nuspojava nego imunokompromitirane osobe u dobi od ≥ 50 godina.

U odraslih osoba u dobi od 50 do 69 godina može se javiti više nuspojava nego u onih u dobi od ≥ 70 godina.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Shingrix

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo se cjepivo ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Shingrix sadrži

- Djelatne tvari su:

Nakon rekonstitucije jedna doza (0,5 ml) sadrži:
antigen glikoprotein E virusa *varicella zoster*^{1,2} 50 mikrograma

¹ virus *varicella zoster*

² adjuvantirano s AS01_B, koji sadrži:

ekstrakt biljke *Quillaja saponaria* Molina, frakcija 21 (QS-21) 50 mikrograma
3-O-dezakil-4'-monofosforil lipid A (MPL) iz bakterije *Salmonella minnesota* 50 mikrograma

Glikoprotein E je protein prisutan u virusu *varicella zoster*. Taj protein nije zarazan.

Adjuvans (AS01_B) se koristi da bi se poboljšao odgovor tijela na cjepivo.

- Drugi sastojci su:
 - Prašak:** saharoza, polisorbitat 80 (E 433), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E 339), kalijev hidrogenfosfat (E 340)
 - Suspenzija:** dioleoilfosfatidilkolin (E 322), kolesterol, natrijev klorid, bezvodni natrijev hidrogenfosfat (E 339), kalijev dihidrogenfosfat (E 340) i voda za injekcije
- Pogledajte odlomak: „Shingrix sadrži polisorbitat 80, natrij i kalij“ u dijelu 2.

Kako Shingrix izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju.

Prašak je bijele boje.

Suspenzija je opalescentna, bezbojna do blijedosmečkasta tekućina.

Jedno pakiranje cjepiva Shingrix sastoji se od:

- praška (antigena) za 1 dozu u bočici
- suspenzije (adjuvansa) za 1 dozu u bočici

Shingrix dolazi u pakiranju koje sadrži 1 bočicu s praškom i 1 bočicu sa suspenzijom ili u pakiranju koje sadrži 10 bočica s praškom i 10 bočica sa suspenzijom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε

Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

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

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

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

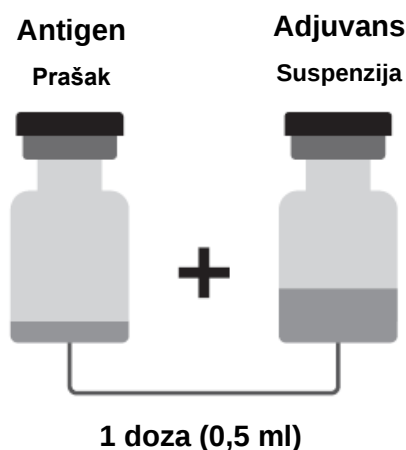
Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Shingrix dolazi u bočici sa smeđim zatvaračem koja sadrži prašak (antigen) i bočici s plavo-zelenim zatvaračem koja sadrži suspenziju (adjuvans).
Prašak i suspenzija moraju se rekonstituirati prije primjene.



Prašak i suspenziju treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica i/ili promjena izgleda. Ako se primijeti bilo što od toga, cjepivo se ne smije rekonstituirati.

Kako pripremiti cjepivo Shingrix:

Shingrix se prije primjene mora rekonstituirati.

1. Izvucite sav sadržaj bočice sa suspenzijom u štrcaljku koristeći odgovarajuću iglu (veličine 21G – 25G).
2. Dodajte sav sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom.
3. Nježno tresite dok se prašak potpuno ne otopi.

Rekonstituirano cjepivo je opalescentna, bezbojna do blijedosmečkasta tekućina.

Rekonstituirano cjepivo treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica i/ili promjena izgleda. Ako se primijeti bilo što od toga, cjepivo se ne smije primijeniti.

Cjepivo treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije; ako to nije moguće, treba ga čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ako se cjepivo ne upotrijebi unutar 6 sati, treba ga baciti.

Prije primjene:

1. Izvucite sav sadržaj bočice s rekonstituiranim cjepivom u štrcaljku.
2. Promijenite iglu tako da za primjenu cjepiva upotrijebite novu iglu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.