

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Shingrix stungulyfsstofn og dreifa, dreifa.

Bóluefni gegn ristli (herpes zoster) (framleitt með raðbrigðærfðatækni, ónæmisglætt)

2. INNIHALDSLÝSING

Eftir blöndun inniheldur einn skammtur (0,5 ml):

Hlaupabólu-ristilveiru¹ glýkóprótein E ónæmisvaka^{2,3} 50 míkrogrömm

¹ Hlaupabólu-ristilveira (Varicella Zoster) = VZV

² ónæmisglætt með AS01_B og inniheldur:

plöntuútdrátt *Quillaja saponaria* Molina, þátt 21 (QS-21) 50 míkrogrömmum

3-O-desacyl-4'-monofosforýl lípíð A (MPL) úr *Salmonella minnesota*

50 míkrogrömmum

³ glýkóprótein E (gE) framleitt í frumum úr eggjastökkum kínahamstra (Chinese Hamster Ovary) með DNA raðbrigðærfðatækni

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur inniheldur 0,08 mg af pólýsorbati 80 (E 433) (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og dreifa, dreifa

Stungulyfsstofninn er hvítur.

Dreifan er ópallýsandi, litlaus til aðeins brúnleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Shingrix er ætlað til forvarnar gegn ristli (herpes zoster (HZ)) og taugahvoti sem fylgikvilla ristils (post-herpetic neuralgia (PHN)) hjá:

- fullorðnum 50 ára og eldri;
- fullorðnum 18 ára og eldri sem eru í aukinni hættu á að fá ristil.

Notkun Shingrix á að vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Áætlun um frumbólusetningu samanstendur af tveimur 0,5 ml skömmtum; upphafsskammtur og annar skammtur í kjölfarið, 2 mánuðum síðar.

Ef þörf er á sveigjanleika í bólusetningaráætluninni má gefa seinni skammtinn 2 til 6 mánuðum eftir fyrri skammtinn (sjá kafla 5.1).

Hjá einstaklingum með eða sem gætu fengið ónæmisbrest eða ónæmisbælingu vegna sjúkdóms eða meðferðar og sem gætu haft ávinning af styttri bólusetningaráætlun, má gefa seinni skammtinn 1 til 2 mánuðum eftir upphafsskammtinn (sjá kafla 5.1).

Þörf á hleðsluskömmum í kjölfar áætlunar um frumbólusetningu hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1).

Hægt er að gefa Shingrix með sömu áætlun hjá einstaklingum sem áður voru bólusettir með bóluefni með lifandi veikluðum ristli (sjá kafla 5.1).

Shingrix er ekki ætlað sem forvörn gegn frumkominni varicella sýkingu (hlaupabóla).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Shingrix hjá börnum og unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Eingöngu til inndælingar í vöðva, helst í axlarvöðva.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Fyrir ónæmisaðgerð

Eins og á við öll bóluefni sem gefin eru með inndælingu á viðeigandi læknis meðferð og eftirlit að vera til taks ef til bráðafnæmis kemur eftir gjöf bóluefnisins.

Eins og á við um bóluefni skal fresta bólusetningu með Shingrix hjá þeim sem eru veikir og með háan hita. Við minniháttar sýkingu t.d. kvæf á hinsvegar ekki að fresta bólusetningu.

Eins og á við um öll bóluefni getur verið að verndandi ónæmissvörun verði ekki vakin.

Bóluefnið er einungis til fyrirbyggjandi notkunar og er ekki ætlað til meðferðar á staðfestum sjúkdómi.

Ekki á að gefa Shingrix í æð eða í húð.

Gjöf undir húð er ekki ráðlögð.

Röng aðferð við lyfjagjöf þ.e. undir húð getur aukið staðbundin skammvinn viðbrögð.

Gæta skal varúðar við gjöf Shingrix hjá þeim sem eru með blóðflagnafæð eða storkuraskanir þar sem blæðing getur komið fram við gjöf í vöðva.

Yfirlið getur komið fram í kjölfar eða jafnvel fyrir bólusetningar sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Nokkur einkenni frá taugum geta fylgt t.d. tímabundin sjóntruflun, náladofi og krampakenndar útlímahreyfingar í bataferlinu. Mikilvægt er að ráðstafanir séu gerðar til að forðast skaða vegna yfirliðs.

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um öryggi, ónæmingargetu eða verkun sem styður að skipta megi á Shingrix og öðrum ristilbóluefnum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 0,08 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum skammti. Pólýsorbit gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Shingrix má gefa samhliða árstíðarbundnu influensubóluefni (óvirkuðu, án ónæmisglæðis), 23-sermisgerða pneumókokka fjölsykrubóluefni (PPV23), 13-sermisgerða samtengdu pneumókokka bóluefni (PCV13), mótefnavakaskertu barnaveiki-stífkampa-ófrumuskiptu kíghóstabóluefni (dTpa) mRNA (messenger ribonucleic acid) bóluefni gegn kórónuveirusjúkdómi 2019 (COVID-19) eða RS-veiru (öndunarferasamfrymisveiru (RSV)) bóluefni (framleitt með raðbrigðaerfðatækni, inniheldur ónæmisglæði). Bóluefnin á að gefa á mismunandi stungustaði.

Aukaverkanirnar hiti og skjálfti voru tíðari þegar PPV23 bóluefni var gefið samhliða Shingrix (16% og 21%) samanborið við þegar Shingrix var gefið eitt sér (7% fyrir hvora aukaverkun).

Hjá fullorðnum 50 ára og eldri voru altækar aukaverkanir sem voru mjög algengar (sjá töflu 1; t.d. vöðvaverkir 32,9%, þreyta 32,2% og höfuðverkur 26,3%) og liðverkir, sem voru sjaldgæfir, þegar Shingrix var gefið eitt sér, tilkynntar í auknum mæli þegar Shingrix var gefið samhliða COVID-19 mRNA bóluefni (vöðvaverkir 64%, þreyta 51,7%, höfuðverkur 39%, liðverkir 30,3%).

Samhliða notkun Shingrix ásamt öðrum bóluefnum, en þeim sem talin eru upp hér að framan, hefur ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Shingrix á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Shingrix á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Áhrif á brjóstmylkninga mæðra sem hafa fengið Shingrix hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er þekkt hvort Shingrix skilst út í brjóstamjólk.

Frjósemi

Dýrarannsóknir gefa hvorki til kynna bein né óbein áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Shingrix getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla í 2-3 daga eftir bólusetningu. Þreyta og lasleiki getur komið fram eftir gjöf bóluefnisins (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Hjá fullorðnum 50 ára og eldri voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um verkur á stungustað (68,1% í allt/skammt; 3,8% alvarlegar/skammt), vöðvaverkir (32,9% í allt/skammt; 2,9% alvarlegar/skammt), þreyta (32,2% í allt/skammt; 3,0% alvarlegar/skammt) og höfuðverkur (26,3% í allt/skammt; 1,9% alvarlegar/skammt). Flestar þessara aukaverkana voru ekki langvarandi (miðgildi tímalengdar var 2 til 3 dagar). Aukaverkanir sem tilkynntar voru sem alvarlegar stóðu í 1 til 2 daga.

Hjá fullorðnum ≥ 18 ára sem eru með ónæmisbrest eða ónæmisbælingu vegna sjúkdóms eða meðferðar (vísað til sem ónæmisskerðingar) var öryggi í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum 50 ára og eldri. Takmörkuð gögn liggja fyrir hjá fullorðnum á aldrinum 18-49 ára sem eru í aukinni hættu á að fá ristil og eru ekki með skerta ónæmissvörun.

Í heildina var hærri tíðni sumra aukaverkanna hjá yngri aldurshópum:

- rannsóknir hjá fullorðnum með skerta ónæmissvörun ≥ 18 ára (safngreining): tíðni verks á stungustað, þreytu, vöðvaverkja, höfuðverks, hrolls og hita var hærri hjá fullorðnum á aldrinum 18-49 ára samanborið við þá sem voru 50 ára og eldri.
- rannsóknir hjá fullorðnum ≥ 50 ára (safngreining): tíðni vöðvaverkja, þreytu, höfuðverks, hrolls, hita og einkenna frá meltingarfærum var hærri hjá fullorðnum á aldrinum 50-69 ára samanborið við þá sem voru 70 ára og eldri.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi sem getið er um hér á eftir er byggt á safngreiningu á upplýsingum úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 5.887 fullorðnum 50-69 ára og 8.758 fullorðnum ≥ 70 ára. Af þessum 14.645 fullorðnu einstaklingum tóku 7.408 þátt í framhaldsrannsókn á langtímaeftirfylgni sem stóð í u.þ.b. 11 ár eftir bólusetningu.

Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með skerta ónæmissvörun ≥ 18 ára (1.587 einstaklingar) var öryggi í samræmi við upplýsingarnar sem koma fram í töflu 1 hér fyrir neðan.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu eru einnig í töflunni hér að neðan.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar	($\geq 1/10$)
Algengar	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar	($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar	($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan fyrir	($< 1/10.000$)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur ¹	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	eitlastækkun
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	ofnæmisviðbrögð þ.m.t. útbrot, ofsakláði, ofnæmisbjúgur ²
Taugakerfi	Mjög algengar	höfuðverkur
	Koma örsjaldan fyrir	Guillain-Barré heilkenni ³
Meltingarfæri	Mjög algengar	einkenni frá meltingarfærum (m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og/eða kviðverkur)
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	vöðvaverkir
	Sjaldgæfar	liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	viðbrögð á stungustað (t.d. verkur, roði, þroti), þreyta, skjálfti, hiti
	Algengar	kláði á stungustað, lasleiki

¹Aukaverkanir eru talðar upp samkvæmt MedDRA flokkun

²Aukaverkanir frá aukaverkanatilkynningum

³Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunar“

Lýsing á völdum aukaverkunar

Áhorfsrannsóknir eftir markaðssetningu lyfsins á hættunni á Guillain-Barré heilkenni

Í tveimur sambærilegum áhorfsrannsóknum eftir markaðssetningu lyfsins, sem gerðar voru í Bandaríkjunum hjá einstaklingum 65 ára eða eldri, kom í ljós aukin hætta á Guillain-Barré heilkenni (3 til 7 viðbótartilvik áætluð á hverja milljón skammta sem eru gefnir) innan 42 daga eftir skammt af Shingrix. Við frekari greiningar kom þessi aukna hætta fram eftir fyrri skammtinn af Shingrix (6 til 12 viðbótartilvik Guillain-Barré heilkennis áætluð á hverja milljón skammta sem eru gefnir) en engin aukin hætta kom fram eftir seinni skammtinn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmtun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, hlaupabólubóluefni, ATC-flokkur: J07BK03.

Verkunarháttur

Með því að sameina sértækan VZV mótefnavaka (gE) við ónæmisglætt kerfi (AS01_B) er Shingrix ætlað að örva mótefnasértæk frumu- og vessabundin ónæmisviðbrögð hjá þeim sem eru fyrir með ónæmi gagnvart VZV.

Forklínískar upplýsingar sýna að AS01_B virki staðbundna og tímabundna örvun á meðfædda ónæmiskerfinu eftir sértækum sameindaferlum. Það auðveldar nýliðun og örvun mótefnavaka í frumum sem bera gE-afleiddan mótefnavaka í dreneitlum, sem í staðinn leiðir til losunar á gE-sértækum CD4⁺ T frumum og mótefnum. Ónæmisglæðandi verkun AS01_B er afleiðing milliverkana MPL og QS-21 sem myndast í fitukornum.

Verkun Shingrix

Verkun gegn ristli og taugahvoti sem fylgikvilla ristils (post-herpetic neuralgia (PHN))

Tvær III. stigs blindaðar (observer-blind) samanburðarrannsóknir með lyfleysu á verkun Shingrix voru gerðar hjá fullorðnum ≥ 50 ára með 2 skömmtum sem gefnir voru með 2 mánaða millibili:

- ZOE-50 (Zoster-006): Heildarþýði bólusettra (Total Vaccinated Cohort (TVC)) sem var 15.405 fullorðnir ≥ 50 ára fengu að minnsta kosti einn skammt af annaðhvort Shingrix (N=7.695) eða lyfleysu (N=7.710).
- ZOE-70 (Zoster 022): Heildarþýði bólusettra (TVC) sem var 13.900 fullorðnir ≥ 70 ára fengu að minnsta kosti einn skammt af annaðhvort Shingrix (N=6.950) eða lyfleysu (N=6.950).

Rannsóknirnar voru ekki gerðar til þess að sýna fram á verkun hjá undirhópum veikburða einstaklinga, þ.m.t. þeim sem voru með marga sjúkdóma, þótt þeir væru ekki útilokaðir frá rannsóknunum.

Tvær III. stigs blindaðar (observer-blind) samanburðarrannsóknir með lyfleysu voru gerðar til að meta verkun Shingrix hjá fullorðnum ≥ 18 ára með skerta ónæmissvörun (IC) með 2 skömmtum sem gefnir voru með 1-2 mánaða millibili:

- Zoster-002: Í heildarþýði bólusettra (TVC) voru 1.846 einstaklingar sem höfðu fengið samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (autologous hematopoietic stem cell transplants (aHSCT)) sem fengu að minnsta kosti einn skammt af annaðhvort Shingrix (N=922) eða lyfleysu (N=924) 50-70 dögum eftir ígræðslu, 21,3% (Shingrix) og 20,5% (lyfleysu) einstaklinganna fengu a.m.k. eina ónæmisbælandi (immunosuppressive (IS)) meðferð (í að minnsta kosti einn dag) HSCT allt að 30 dögum eftir skammt 2 (TVC). Hlutfall einstaklinga með undirliggjandi sjúkdóma var: 53,1% (Shingrix) og 53,4% (lyfleysa) með mergæxli (MM) og 46,9% (Shingrix) og 46,6% (lyfleysa) með aðra sjúkdóma.
- Zoster-039: Í heildarþýði bólusettra (TVC) voru 562 einstaklingar með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu að minnsta kosti einn skammt af annaðhvort Shingrix (N=283) eða lyfleysu (N=279) meðan á krabbameinsmeðferð stóð (37%) eða eftir fulla krabbameinsmeðferð (63%). Hlutfall einstaklinga með undirliggjandi sjúkdóma var: 70,7% (Shingrix) og 71,3% (lyfleysa) með mergæxli og aðra sjúkdóma, 14,5% (Shingrix) og 14,0% (lyfleysa) með eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð og 14,8% (Shingrix) og 14,7% (lyfleysa) með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL).

Þessar rannsóknir voru ekki gerðar til að meta áhrif ónæmisbælandi (IS) meðferðar samhliða á verkun bóluefnis eða til að meta áhrif einstakra ónæmisbælandi (IS) meðferða á verkun bóluefnis. Flestir þeirra sem fengu bóluefni voru ekki á ónæmisbælandi (IS) meðferð þegar þeir voru bólusettir (sjá hér að ofan). Ekki voru allar tegundir ónæmisbælandi meðferða viðhafðar hjá þýðinu sem var rannsakað.

Nýgengi tilvika ristils og PHN sem og verkun var metin hjá aðlöguðu heildarþýði bólusettra (modified Total Vaccinated Cohort (mTVC)), þ.e. að fullorðnir sem ekki fengu annan skammt bóluefnisins eða voru með staðfesta greiningu á ristli innan eins mánaðar eftir annan skammtinn voru útilokaðir.

Shingrix dró marktækt úr nýgengi ristils samanborið við lyfleysu hjá:

- fullorðnum ≥ 50 ára (ZOE-50): 6 samanborið við 210 tilvik;
- fullorðnum ≥ 70 ára (safngreining ZOE-50 og ZOE-70): 25 samanborið við 284 tilvik;
- fullorðnum ≥ 18 ára með aHSCT (Zoster-002): 49 samanborið við 135 tilvik;
- fullorðnum ≥ 18 ára með illkynja blóðsjúkdóma (Zoster-039): 2 samanborið við 14 tilvik. Útreikningar á verkun bóluefnis voru gerðir eftir á (post-hoc).

Verkun bóluefnis gagnvart ristli er sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Verkun Shingrix gagnvart ristli (aðlagð heildarþýði bólusettra (mTVC))

Aldur (ár)	Shingrix			Lyfleysa			Verkun bóluefnis (%) [95% CI]
	Fjöldi einstakl- inga sem voru metnir	Fjöldi ristil- tilvika	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu-ár	Fjöldi einstakl- inga sem voru metnir	Fjöldi ristil- tilvika	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu-ár	
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]
Safngreining ZOE-50 og ZOE-70**							
≥ 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*** (aHSCT þegar [#])							
≥ 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 (sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma [#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

CI Öryggisbil

* Miðgildi tímabils eftirfylgni var 3,1 ár

** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 4,0 ár

Upplýsingar um einstaklinga ≥ 70 ára eru fengnar frá fyrirfram skilgreindri safngreiningu á ZOE-50 og ZOE-70 (mTVC) þar sem þær greiningar veita haldbesta matið á verkun bóluefnisins hjá þeim aldurshópi.

*** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 21 mánuður

**** Útreikningar á verkun bóluefnis (VE calculation) voru gerðir *post-hoc*; miðgildistími eftirfylgni í 11,1 mánuð

fyrirbyggjandi and-veirulyf sambærileg við gildandi umönnunarleiðbeiningar voru leyfð

Um það bil 13.000 einstaklingar með undirliggjandi sjúkdóma, meðtaldir kvillar sem tengjast aukinni hættu á ristli voru þátttakendur í ZOE-50 og ZOE-70. Eftirágreining (post hoc) á verkun á staðfestan ristil sem var gerð hjá sjúklingum með algenga sjúkdóma (langvinnan nýrnasjúkdóm, langvinna lungnateppu, kransæðasjúkdóm, þunglyndi eða sykursýki) bendir til að verkun bóluefnisins sé í samræmi við heildaráhrif ristils.

Shingrix dró marktækt úr nýgengi PHN samanborið við lyfleysu hjá:

- fullorðnum ≥ 50 ára (ZOE-50): 0 samanborið við 18 tilvik;
- fullorðnum ≥ 70 ára (safngreining frá ZOE-50 og ZOE-70): 4 samanborið við 36 tilvik;
- fullorðnum ≥ 18 ára með aHSC (Zoster-002): 1 samanborið við 9 tilvik.

Verkun bóluefnis gagnvart PHN er sýnd í töflu 3.

Tafla 3: Verkun Shingrix gagnvart PHN (mTVC)

Aldur (ár)	Shingrix			Lyfleysa			Verkun bóluefnis (%) [95% CI]
	Fjöldi einstakling a sem voru metnir	Fjöldi tilvika PHN*	Hlutfall tilvika fyrir hver 1000 persónu- ár	Fjöldi einstakling a sem voru metnir	Fjöldi tilvika PHN*	Hlutfall tilvika fyrir hver 1000 persónu- ár	
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]
Safngreining ZOE-50 og ZOE-70***							
≥ 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**** (aHSCT þegar [#])							
≥ 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; 100]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4; 99,8]

* PHN var skilgreint sem ristiltengdir verkir með skor ≥ 3 (á skalanum 0-10), viðvarandi eða komu fram meira en 90 dögum eftir að ristillútbrot komu fram, stuðst við Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)

CI Öryggisbil

** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 4,1 ár

*** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 4,0 ár

Upplýsingar um einstaklinga ≥ 70 ára eru fengnar frá fyrirfram skilgreindri safngreiningu á ZOE-50 og ZOE-70 (mTVC) þar sem þær greiningar veita haldbesta matið á verkun bóluefnisins hjá þeim aldurshópi.

**** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 21 mánuður

§ Ekki tölfræðilega marktækt

fyrirbyggjandi and-veirulyf sambærileg við gildandi umönnunarleiðbeiningar voru leyfð

Ávinningur af notkun Shingrix sem forvörn gegn PHN getur verið vegna áhrifa bóluefnisins sem forvörn gegn ristli. Ekki var hægt að staðfesta frekari fækkun á tilvikum PHN hjá einstaklingum með staðfestan ristil vegna takmarkaðs fjölda tilvika ristils í hópnum sem fékk bóluefni.

Á fjórða ári eftir bólusetningu var verkun gegn ristli 93,1% (95% CI: 81,2; 98,2) hjá fullorðnum ≥ 50 ára (ZOE-50) og 87,9% (95% CI: 73,3; 95,4) og hjá fullorðnum ≥ 70 ára (sameinuð greining frá ZOE-50 og ZOE-70).

Á eftirfylgnitíma í Zoster-002 sem hófst 1 mánuði eftir annan skammt (þ.e. sem samsvarar um það bil 6 mánuðum eftir aHSCT) fram að 1 ári eftir aHSCT, þegar hættan á ristli er mest, voru áhrif gegn ristli 76,2% (95% CI: 61,1; 86,0).

Verkun gegn ristiltengdum kvillum öðrum en PHN

Ristiltengdir fylgikvillar (aðrir en PHN) sem voru metnir: ristilæðabólga, dreifðir sjúkdómar, augnsjúkdómar, taugasjúkdómar, þ.m.t. slag og iðrasjúkdómar. Í safngreiningu á ZOE-50 og ZOE-70 minnkaði Shingrix marktækt þessa ristiltengdu kvilla um 93,7% (95% CI: 59,5; 99,9) hjá fullorðnum ≥ 50 ára (1 samanbörð við 16 tilvik) og 91,6% (95% CI: 43,3; 99,8) hjá fullorðnum ≥ 70 ára (1 samanbörð við 12 tilvik). Ekki var tilkynnt um iðrasjúkdóma eða slag í rannsóknunum.

Í Zoster-002 minnkaði Shingrix marktækt ristiltengda kvilla um 77,8% (95% CI: 19,0; 96,0) hjá öllum aHSCT-þegum ≥ 18 ára (3 tilvik samanbörð við 13).

Í Zoster-002 minnkaði Shingrix auk þess marktækt sjúkráhúsinnlagnir í tengslum við ristil um 84,7% (95% CI: 32,1; 96,6) (2 tilvik samanbörð við 13).

Verkun Shingrix á ristiltengda verki

Í heildina var í ZOE-50 og ZOE-70 almenn tilhneiging til minna alvarlegra ristiltengdra verkja hjá þeim sem voru bólusettir með Shingrix samanbörð við lyfleysu. Sem afleiðing af mikilli verkun bóluefnisins gagnvart ristli komu fá gegnumbrotstilvik fram og því var ekki hægt að draga ákveðnar ályktanir um það markmið rannsóknarinnar.

Hjá einstaklingum ≥ 70 ára með að minnsta kosti eina staðfesta ristillotu (ZOE-50 og ZOE-70 sameinaðar) dró Shingrix marktækt úr notkun og lengd notkunar ristiltengdra verkjalyfja eða um 39,0% (95% CI: 11,9; 63,3) og 50,6% (95% CI: 8,8; 73,2), talið í sömu röð. Miðgildi notkunar verkjalyfja var 32,0 dagar í Shingrix-hópnum og 44,0 dagar í lyfleysuhópnum.

Hjá einstaklingum með að minnsta kosti eina staðfesta ristillotu minnkaði Shingrix marktækt hámarksmeðaltal verkjaskors samanbörð við lyfleysu alla ristillotuna (meðalskor = 3,9 samanbörð við 5,5; p-gildi = 0,049 og meðalskor = 4,5 samanbörð við 5,6; p-gildi = 0,043 hjá einstaklingum ≥ 50 ára (ZOE-50) og ≥ 70 ára (ZOE-50 og ZOE-70 sameinaðar), talið í sömu röð). Auk þess minnkaði Shingrix marktækt hámarksskor mestu verkja samanbörð við lyfleysu alla ristillotuna (meðaltal = 5,7 samanbörð við 7,0; p-gildi = 0,032).

Skor fyrir sjúkdómsbyrði felur í sér tíðni ristils og alvarleika og tímalengd bráðra og langvinnra verkja á meira en 6-mánaða tímabili eftir að útbrot koma fram. Verkun sem felst í því að minnka sjúkdómsbyrði 98,4% (95% CI: 92,2; 100) hjá einstaklingum ≥ 50 ára (ZOE-50) og 92,1% (95% CI: 90,4; 93,8) hjá einstaklingum ≥ 70 ára (ZOE-50 og ZOE-70 sameinaðar).

Í Zoster-002 minnkaði Shingrix marktækt tímalengd alvarlegasta „versta“ verks í tengslum við ristil um 38,5% (95% CI: 11,0; 57,6) hjá aHSCT-þegum ≥ 18 ára um að minnsta kosti eitt staðfest verkjakast vegna ristils. Shingrix minnkaði marktækt meðalhámarksskor samanbörð við lyfleysu yfir allt tímabil ristilskasts (meðaltal = 4,7 samanbörð við 5,7, p-gildi = 0,018) og hámarksskor verstu verkja samanbörð við lyfleysu yfir allt tímabil ristilskasts (meðaltal = 5,8 samanbörð við 7,1, p-gildi = 0,011).

Hlutfall einstaklinga í Zooster-002 með a.m.k. eitt staðfest ristilkast og sem notaði a.m.k. eina tegund verkjalyfja var 65,3% í Shingrix-hópnum og 69,6% í lyfleysuhópnum. Miðgildi tímalengdar á notkun verkjalyfja var 21,5 dagar í Shingrix-hópnum og 47,5 dagar lyfleysuhópnum.

Í Zoster-002 voru auk þess áhrif þess að minnka skor vegna byrði vegna sjúkdóms um 82,5% (95% CI: 73,6%; 91,4%).

Langtímaverkun gegn ristli, PHN og öðrum ristiltengdum fylgikvillum en PHN

IIIb. stigs, opin rannsókn á langtímaeftirfylgni með Shingrix (Zoster-049) var gerð hjá fullorðnum ≥ 50 ára úr ZOE-50 og ZOE-70. Þátttakendur voru skráðir u.þ.b. 5 árum eftir að þeir fengu Shingrix í ZOE-50 eða ZOE-70. Fullorðnir sem urðu fyrir ónæmisbresti eða ónæmisbælingu vegna sjúkdóms eða meðferðar voru útilokaðir við upphaf rannsóknarinnar. Heildarþýði bólusettra var 7.408 einstaklingar (þ.e. 50,6% af 14.645 einstaklingum sem teknir voru með í heildarþýði bólusettra fyrir rannsóknir ZOE-50 og ZOE-70). Varanleiki verkunar er enn óþekktur hjá sjúklingum með skerta ónæmissvörun/ónæmisbældum sjúklingum.

Verkun bóluefnis var mæld á lýsandi hátt gegn ristli, PHN og öðrum ristiltengdum fylgikvillum en PHN hjá aðlöguðu heildarþýði bólusettra (þ.e. öðrum en einstaklingum sem fengu ekki seinni skammtinn af bóluefninu í meginrannsóknunum eða sem fengu staðfestan ristil innan eins mánaðar eftir seinni skammtinn). Þar sem verkunin var metin með tilliti til fyrsta eða eina tilviksins, voru einstaklingar sem fengu ristil, PHN eða ristiltengda fylgikvilla (aðra en PHN) í rannsóknunum ZOE-50 og ZOE-70 útilokaðir frá samsvarandi verkunargreiningum meðan á Zoster-049 stóð. Áætlað nýgengi í samanburðarhópnum til að meta verkun í Zoster-049 rannsókninni var byggt á eldri upplýsingum um hópa sem fengu lyfleysu í ZOE-50 og ZOE-70. Niðurstöður fyrir langtímaverkun Shingrix gegn ristli frá u.þ.b. 5 árum til allt að u.þ.b. 11 árum eftir bólusetningu koma fram í töflu 4.

Tafla 4: Langtímaverkun Shingrix gegn ristli (aðlagð heildarþýði bólusettra) frá u.þ.b. 5 árum til allt að u.þ.b. 11 árum eftir bólusetningu

Aldur við bólusetningu (ár)	Shingrix			Lyfleysa/eldri viðmið*			Verkun bóluefnis* * (%) [95% CI]
	Fjöldi einstaklinga sem hægt var að meta	Fjöldi tilvika ristils	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu-ár	Fjöldi einstaklinga sem hægt var að meta	Fjöldi tilvika ristils	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu-ár	
Meðan á Zoster-049 stóð							
≥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]

CI Öryggisbil

* Lyfleysuhópur í ZOE-50/ZOE-70 var notaður til greiningar frá ári 1 til og með ári 4 og til að gera samanburð við eldri gögn fyrir greiningu frá og með ári 6 í Zoster-049

** Lýsandi greining á verkun

Aðlagð heildarþýði bólusettra (mTVC) í Zoster-049 hóf þátttöku 5,6 árum (miðgildi) eftir bólusetningu í ZOE-50/ZOE-70 og luku henni 11,4 árum (miðgildi) eftir bólusetningu.

Á ellefta árinu eftir bólusetningu var verkun gegn ristli 82,0% (95% CI: 63,0; 92,2) hjá einstaklingum ≥ 50 ára (Shingrix hópur: N = 5.849), 86,7% (95% CI: 42,7; 98,5) hjá einstaklingum 50-59 ára (Shingrix hópur: N = 1.883); 100,0% (95% CI: 65,1; 100,0) hjá einstaklingum 60-69 ára (Shingrix hópur: N = 1.075) og 72,0% (95% CI: 33,4; 89,8) hjá einstaklingum ≥ 70 ára (Shingrix hópur: N = 2.891).

Niðurstöður fyrir langtímaverkun Shingrix gegn PHN frá u.þ.b. 5 árum til allt að u.þ.b. 11 árum eftir bólusetningu koma fram í töflu 5.

Tafla 5: Langtímaverkun PHN gegn ristli (aðlagð heildarþýði bólusettra) frá u.þ.b. 5 árum til allt að u.þ.b. 11 árum eftir bólusetningu

Aldur við bólu- setningu (ár)	Shingrix			Lyfleysa/eldri viðmið*			Verkun bóluefnis* ** (%) [95% CI]
	Fjöldi einstak- linga sem hægt var að meta	Fjöldi tilvika PHN**	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu- ár	Fjöldi einstak- linga sem hægt var að meta	Fjöldi tilvika PHN**	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu- ár	
Meðan á Zoster-049 stóð							
≥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]

CI Öryggisbil

* Lyfleysuhópur í ZOE-50/ZOE-70 var notaður til greiningar frá ári 1 til og með ári 4 og til að gera samanburð við eldri gögn fyrir greiningu frá og með ári 6 í Zoster-049

** PHN var skilgreint sem verkur í tengslum við ristil metinn sem ≥ 3 (á skalanum 0-10), sem var viðvarandi eða kom fram lengur en 90 dögum eftir að ristilútbrot komu fram samkvæmt ZBPI (Zoster Brief Pain Inventory)

*** Lýsandi greining á verkun

Aðlagð heildarþýði bólusettra (mTVC) í Zoster-049 hóf þátttöku 5,6 árum (miðgildi) eftir bólusetningu í ZOE-50/ZOE-70 og luku henni að miðgildi 11,4 árum (miðgildi) eftir bólusetningu.

Verkun Shingrix gegn öðrum ristiltengdum fylgikvillum en PHN meðan á Zoster-049 stóð var 91,7% (95% CI: 43,7; 99,8) hjá fullorðnum ≥ 50 ára (1 á móti 12 tilvikum) og 88,9% (95% CI: 19,8; 99,8) hjá fullorðnum ≥ 70 ára (1 á móti 9 tilvikum).

Einstaklingar með sögu um ristil fyrir bólusetningu

Í III stigs slembaðri, fjölsetra, blindaðri (observer-blind) klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (Zoster-062) var einstaklingum ≥ 50 ára með sögu um ristil (gekk til baka > 6 mánuðum fyrir skráningu) slembiraðað og fengu 2 skammta af Shingrix eða lyfleysu með 2-6 mánaða millibili. Alls fengu 1.426 einstaklingar minnst einn skammt af Shingrix (N = 714) eða lyfleysu (N = 712) og 1.286 luku rannsókninni með a.m.k. 26 mánaða eftirfylgni.

Tíðni endurkomu ristils (Shingrix miðað við lyfleysu) var metin hjá breyttu útsettu þýði (N = 1.350) að meðtöldum þeim sem fengu tvo skammta af Shingrix (N = 668) eða lyfleysu (N = 682) og voru ekki með staðfestan ristil innan 30 daga eftir seinni skammtinn. Upplýsingar úr rannsókninni bentu ekki til aukinnar hættu á endurkomu ristils eftir bólusetningu með Shingrix hjá einstaklingum með

sögu um sjúkdóminn (0 tilvik ristils í Shingrix hópnum og 8 tilvik ristils í lyfleysuhópnum; tíðnihlutfall endurkomu ristils [Shingrix miðað við lyfleysu] 0,00 [95% CI: 0,00; 0,46]).

Ónæmingargeta Shingrix

Ónæmisfræðileg fylgni við verndandi áhrif hefur ekki verið staðfest, því er gildi ónæmissvörunar sem veitir vernd gegn ristli ekki þekkt.

Hjá fullorðnum ≥ 50 ára var ónæmissvörun við Shingrix þegar það var gefið í 2 skömmtum með 2 mánaða millibili, metin hjá undirhópi einstaklinga úr III. stigs verkunar rannsókninni ZOE-50 [vessabundið og frumumiðlað ónæmi (CMI)] og ZOE-70 (vessabundið ónæmi). Sértek gE-ónæmissvörun (vessabundið og frumumiðlað ónæmi) sem vakín var af Shingrix er sett fram í töflum 6 og 7, tilgreint í sömu röð.

Tafla 6: Vessabundin ónæmingargeta Shingrix hjá fullorðnum ≥ 50 ára (ATP hópur fyrir ónæmingargetu)

Anti-gE ónæmissvörun [^]						
Aldurs- hópur (ár)	Mánuður 3*			Mánuður 38**		
	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Miðgildi margfeldis aukningar á þéttni miðað við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Miðgildi margfeldis aukningar á þéttni miðað við fyrir bólusetnin gu (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)
Sameinaðar ZOE-50 og ZOE-70						
≥ 70	742	49.691,5 (47.250,8; 52.258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10.507,7 (9.899,2; 11.153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP Samkvæmt rannsóknaráætlun (According-To-Protocol)

[^] Anti-gE ónæmissvörun = anti-gE mótefnagildi, mæld með anti-gE ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

* Mánuður 3 = 1. mánuður eftir skammt 2

** Mánuður 38 = 3 árum eftir skammt 2

N Fjöldi einstaklinga sem voru metnir á skilgreindum tímapunkti (fyrir GMC)

CI Öryggisbil

GMC Meðaltalsmótefnastyrkur (Geometric Mean Concentration)

Q1; Q3 Fyrsti og þriðji ársfjórðungur

Tafla 7: Frumumiðluð ónæmingargeta Shingrix hjá fullorðnum ≥ 50 ára, 1 mánuði eftir skammt 2 (ATP hópur fyrir ónæmingargetu)

gE-sértæk CD4[2+] T frumu svörun [^]						
Aldurs- hópur (ár)	Mánuður 3*			Mánuður 38**		
	N	Miðgildi tíðni (Q1; Q3)	Miðgildi margfeldis aukningar á tíðni miðað við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)	N	Miðgildi tíðni (Q1; Q3)	Miðgildi margfeldis aukningar á tíðni miðað við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	164	1.844,1 (1.253,6; 2.932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1.206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
$\geq 70^{***}$	52	1.494,6 (922,9; 2.067,1)	33,2 (10,0; 1.052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP Samkvæmt rannsóknaráætlun (According-To-Protocol)

[^] gE-sértæk CD4[2+] T frumu svörun = gE-sértæk CD4+ T frumu virkni, mæld með ICS prófi (intracellular cytokine staining) (CD4[2+] T frumur = CD4+ T frumur sem tjá að minnsta kosti 2 af 4 völdum ónæmismerkjum)

* Mánuður 3 = 1. mánuður eftir skammt 2

** Mánuður 38 = 3 árum eftir skammt 2

N Fjöldi einstaklinga sem voru metnir á skilgreindum tíma fyrir miðgildi tíðni

Q1; Q3 Fyrsti og þriðji ársfjórðungur

*** Upplýsingum um gE-sértækt CD4[2+] hjá hópnum ≥ 70 ára var eingöngu safnað í ZOE-50 því að CD4+ T frumu virkni var ekki metin í ZOE-70

Hjá fullorðnum ≥ 18 ára með skerta ónæmissvörun var vessabundin og frumumiðluð svörun við Shingrix þegar það var gefið í 2 skömmtum með 1-2 mánaða millibili metin í:

- einni I./II. stigs rannsókn: Zoster-015 (einstaklingar með HIV sýkingu, meirihlutinn (76,42%) var stöðugur á andretróveirumeðferð (a.m.k. í eitt ár) með CD4 T frumufjölda ≥ 200 /mm³);
- einni II./III. stigs rannsókn: Zoster-028 (sjúklingar með föst æxli í krabbameinslyfjameðferð);
- þremur III. stigs rannsóknum: Zoster-002 (aHSCT-þegar bólusettir eftir ígræðslu), Zoster-039 (sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma bólusettir meðan á krabbameinsmeðferð stóð eða eftir að fullri meðferð lauk) og Zoster-041 (nýrnaþegar á langvinnri ónæmisbælandi meðferð þegar bólusetning fór fram).

Sértæk gE-ónæmissvörun (vessabundið og frumumiðlað ónæmi) sem vakín var af Shingrix hjá öllu þýði með skerta ónæmissvörun er sett fram í töflum 8 og 9, tilgreint í sömu röð.

Tafla 8: Vessabundin ónæmingargeta Shingrix sjá fullorðnum ≥ 18 ára með skerta ónæmissvörun (IC) einum mánuði eftir skammt 2 (ATP hópur fyrir ónæmingargetu)

Anti-gE ónæmissvörun^					
	Mánuður 3			Mánuður 13/18/25	
N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Miðgildi margfeldis aukningar þéttni samanborið við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Miðgildi margfeldis aukningar þéttni samanborið við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSCT-þegar)					
82	12.753,2 (7.973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Mánuður 13: 3.183,8 (1.869,8; 5.421,2)	Mánuður 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Mánuður 25: 2.819,0 (1.387,1; 5.729,1)	Mánuður 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (sjúklingar með föst æxli)					
87	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Mánuður 13: 4.477,3 (3.482,4; 5.756,3)	Mánuður 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóm)					
217	13.445,6 (10.158,9; 17.795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Mánuður 13: 5.202,7 (4.074,8; 6.642,8)	Mánuður 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (nýrnaþegar)					
121	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Mánuður 13: 8.545,1 (6.753,7; 10.811,5)	Mánuður 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (einstaklingar með HIV sýkingu)					
53	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Mánuður 18: 25.242,2 (19.618,9; 32.477,3)	Mánuður 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP Samkvæmt rannsóknaráætlun (According-To-Protocol)

[^] Anti-gE ónæmissvörun = anti-gE mótefnagildi, mæld með anti-gE ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

N Fjöldi einstaklinga sem voru metnir á skilgreindum tímapunkti (fyrir GMC)

CI Öryggisbil

GMC Margfeldismeðaltalsþéttni (Geometric Mean Concentration)

Q1; Q3 Fyrsti og þriðji ársfjórðungur

Í Zoster-028 var margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) 1 mánuði eftir 2. skammt 22.974,3 (19.080,0; 27.663,5) í hópnum sem fékk fyrsta skammtinn af Shingrix a.m.k. 10 dögum fyrir krabbameinslyfjalotu (PreChemo hópur) og 9.328,0 (4.492,5; 19.368,2) í hópnum sem fékk fyrsta skammtinn af Shingrix meðan á krabbameinslyfjalotunni stóð (OnChemo hópur). Í Zoster-039 var

GMC 1 mánuði eftir 2. skammt 19.934,7 (14.674,1; 27.081,2) í hópnum sem fékk fyrsta skammtinn af Shingrix eftir fulla krabbameinsmeðferð og 5.777,4 (3.342,5; 9.985,9) í hópnum sem fékk fyrsta skammtinn af Shingrix meðan á krabbameinsmeðferðinni stóð. Klínískt mikilvægi m.t.t. áhrifa á verkun til styttri og lengri tíma er óþekkt.

Tafla 9: Frumumiðluð ónæmingargeta Shingrix sjá fullorðnum með skert ónæmiskerfi (IC) ≥ 18 ára (ATP hópur fyrir ónæmingargetu)

gE-sértæk CD4[2+] T frumu svörun^					
	Mánuður 3			Mánuður 13/18/25	
N	Miðgildi tíðni (Q1; Q3)	Miðgildi margfeldis aukningar tíðni samanborið við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)	N	Miðgildi tíðni (Q1; Q3)	Miðgildi margfeldis aukningar tíðni samanborið við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSCT-þegar)					
51	6.644,9 (1.438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Mánuður 13: 1.706,4 (591,4; 5.207,0)	Mánuður 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Mánuður 25: 2.294,4 (455,2; 3.633,2)	Mánuður 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (sjúklingar með föst æxli)					
22	778,8 (393,1; 1.098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Mánuður 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Mánuður 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma)					
53	3.081,9 (1.766,2; 7.413,6)	45,9 (16,4; 2.221,9)	44	Mánuður 13: 1.006,7 (416,0; 3.284,5)	Mánuður 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (nýrnaígræðsluþegar)					
32	2.149,0 (569,4; 3.695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Mánuður 13: 1.066,3 (424,8; 1.481,5)	Mánuður 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (einstaklingar með HIV sýkingu)					
41	2.809,7 (1.554,5; 4.663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Mánuður 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Mánuður 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP Samkvæmt rannsóknaráætlun (According-To-Protocol)

[^] gE-sértæk CD4[2+] T frumu svörun = gE-sértæk CD4+ T frumu virkni, mæld með ICS prófi (intracellular cytokine staining) (CD4[2+] T frumur = CD4+ T frumur sem tjá að minnsta kosti 2 af 4 völdum ónæmismarkjum)

N Fjöldi einstaklinga sem voru metnir á skilgreindum tímamarki fyrir miðgildi tíðni

Q1; Q3 Fyrsti og þriðji ársfjórðungur

* Blóð fyrir frumumiðlað ónæmi var aðeins tekið hjá þeim sem fengu fyrsta skammtinn af Shingrix 8-30 dögum áður en krabbameinslyfjalotan hófst (þ.e. stærsti hópurinn í rannsókninni)

Ónæmingargeta hjá einstaklingum sem fengu 2 skammta af Shingrix með 6 mánaða millibili

Verkun hefur ekki verið metin fyrir 0, 6-mánaða áætlunina.

Í opinni III. stigs klínískri rannsókn (Zoster-026) þar sem 238 fullorðnum ≥ 50 ára var slembiraðað jafnt og fengu 2 skammta af Shingrix með 2 eða 6 mánaða millibili var vessabundin ónæmissvörun eftir 0, 6-mánaða áætlunina ekki lakari en svörun samkvæmt 0, 2-mánaða áætluninni. Anti-gE GMC einum mánuði eftir seinni skammt bóluefnis var 38.153,7 mIU/ml (95% CI: 34.205,8; 42.557,3) samkvæmt 0, 6-mánaða áætluninni og 44.376,3 mIU/ml (95% CI: 39.697,0; 49.607,2) samkvæmt 0, 2-mánaða áætluninni.

Ónæmingargeta hjá einstaklingum sem áður voru bólusettir með bóluefni með lifandi veikluðum ristli

Í III. stigs, opinni, fjölsetra klínískri rannsókn (Zoster-048), var 2-skammta áætlun með Shingrix með 2 mánaða millibili metin hjá 215 fullorðnum ≥ 65 ára með fyrri sögu um bólusetningu með bóluefni með lifandi veikluðum ristli ≥ 5 árum áður samanborið við 215 samsvarandi einstaklinga sem höfðu aldrei fengið bóluefni með lifandi veikluðum ristli. Fyrri bólusetning með bóluefni með lifandi veikluðum ristli hafði ekki áhrif á ónæmissvörun við Shingrix.

Viðvarandi ónæmingargeta

Viðvarandi ónæmingargeta var metin hjá undirhópi einstaklinga í IIIb. stigs opinni rannsókn á langtímaeftirfylgni (Zoster-049) hjá fullorðnum ≥ 50 ára úr ZOE-50 og ZOE-70. 12 árum eftir bólusetningu var þéttni anti-gE mótefna hjá 435 einstaklingum sem hægt var að meta 5,8-falt (95% CI: 5,2; 6,4) hærri en fyrir bólusetningu (margfeldismeðaltalsaukning). Miðgildi fjölda gE-sértækra CD4[2+] T-frumna 12 árum eftir bólusetningu hjá 73 sjúklingum sem hægt var að meta var hærri en fyrir bólusetningu.

Viðvarandi ónæmingargeta var metin í IIIb. stigs opinni rannsókn (Zoster-073) hjá 68 nýrnaþegum sem voru ≥ 18 ára og í langtíma meðferð með ónæmisbælandi lyfjum úr Zoster-041. Zoster-073 rannsóknin hófst 4-6 árum eftir bólusetningu í Zoster-041. Eftir 24 mánuði (u.þ.b. 6-8 árum eftir skammt 2) var þéttni mótefna gegn gE hjá 49 einstaklingum sem hægt var að meta 2,4-falt (95% CI: 1,6; 3,7) hærri en fyrir bólusetningu (margfeldismeðaltalsaukning). Miðgildi fjölda gE-sértækra CD4[2+] T-frumna eftir 24 mánuði hjá 19 einstaklingum sem hægt var að meta í undirhóp með frumumiðlað ónæmi var hærri en fyrir bólusetningu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Shingrix hjá einum eða fleiri undirhópum barna sem forvörn gegn endurvirkjun ristilveiru (Varicella Zoster Virus) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundið þol, lyfjafræðilegt öryggi hjarta- og æðakerfis/öndunarfæra og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn (gE mótefnavaki)

Súkrósi

Polysorbat 80 (E 433)

Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat (E 339)

Tvíkalíum fosfat (E 340)

Dreifing (AS01_B ónæmisglætt kerfi)

Dioleoyl phosphatidylcholin (E 322)

Kólesteról

Natríumklóríð

Vatnsfrítt tvínatríum fosfat (E 339)

Kalíum tvíhýdrógen fosfat (E 340)

Vatn fyrir stungulyf

Sjá kafla 2 fyrir ónæmisglæði.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

42 mánuðir.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 30°C.

Af örverufræðilegum ástæðum skal nota bóluefnið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og aðstæður eftir blöndun og meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda og ætti venjulega ekki að vera lengri en 6 klst. við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

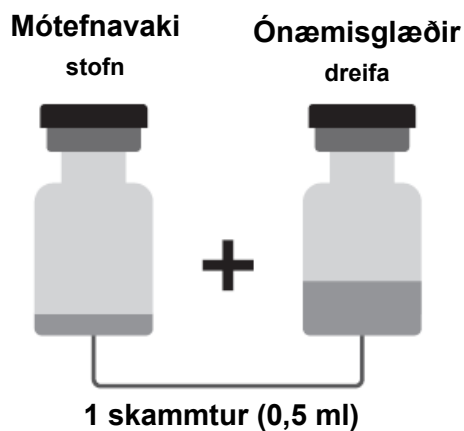
- Stungulyfsstofn fyrir 1 skammt í hettuglasi (gler af tegund I) með tappa (bútýlgúmmí)
- Dreifa fyrir 1 skammt í hettuglasi (gler af tegund I) með tappa (bútýlgúmmí).

Shingrix er í pakkningu með 1 hettuglasi af stofni og 1 hettuglasi af dreifu eða í pakkningu með 10 hettuglösum af stofni og 10 hettuglösum með dreifu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Í þakningu af Shingrix er hettuglas með brúnu smelluloki sem inniheldur stofninn (mótefnavakann) og hettuglas með blágrænu smelluloki sem inniheldur dreifuna (ónæmisglæðinn). Stofninum og dreifunni á að blanda saman fyrir gjöf.



Stofninn og dreifuna á að skoða með tilliti til aðskotahluta og/eða útlitslegra frávika. Ef annað hvort kemur í ljós á ekki að blanda bóluefnið.

Blöndun Shingrix

Shingrix verður að blanda fyrir gjöf.

1. Dragið allt innihald hettuglassins með dreifunni upp í sprautu með viðeigandi nál (21G til 25G).
2. Setjið allt innihald sprautunnar í hettuglasið með stofninum.
3. Hristið varlega þar til stofninn er að fullu uppleystur.

Blandað bóluefnið er ópallýsandi, litlaus til aðeins brúnleitur vökvi.

Blandað bóluefnið á að skoða með tilliti til aðskotahluta og/eða útlitslegra frávika. Ef annað hvort kemur í ljós á ekki að gefa bóluefnið.

Eftir blöndun á að nota bóluefnið strax; ef það er ekki mögulegt á að geyma það í kæli (2°C - 8°C). Ef það er ekki notað innan 6 klst. á að farga því.

Fyrir gjöf

1. Dragið upp í sprautu allt innihald hettuglassins sem inniheldur blandað bóluefnið.
2. Skiptið um nál svo að ný nál sé notuð við gjöf bóluefnisins.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1272/001

EU/1/18/1272/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. desember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Shingrix stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.

Bóluefni gegn ristli (herpes zoster) (framleitt með raðbrigðærfdækní, ónæmisglætt)

2. INNIHALDSLÝSING

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Hlaupabólu-ristilveiru¹ glýkóprótein E ónæmisvaka^{2,3} 50 míkrogrömm

¹ Hlaupabólu-ristilveira (Varicella Zoster) = VZV

² ónæmisglætt með AS01_B og inniheldur:

plöntuútdrátt *Quillaja saponaria* Molina, þátt 21 (QS-21) 50 míkrogrömmum

3-O-desacyl-4'-monofosforýl lípíð A (MPL) úr *Salmonella minnesota*

50 míkrogrömmum

³ glýkóprótein E (gE) framleitt í frumum úr eggjastökkum kínahamstra (Chinese Hamster Ovary) með DNA raðbrigðærfdækní

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur inniheldur 0,08 mg af pólýsorbati 80 (E 433) (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa (stungulyf)

Dreifan er ópallýsandi, litlaus til aðeins brúnleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Shingrix er ætlað til forvarnar gegn ristli (herpes zoster (HZ)) og taugahvoti sem fylgikvilla ristils (post-herpetic neuralgia (PHN)) hjá:

- fullorðnum 50 ára og eldri;
- fullorðnum 18 ára og eldri sem eru í aukinni hættu á að fá ristil.

Notkun Shingrix á að vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Áætlun um frumbólusetningu samanstendur af tveimur 0,5 ml skömmtum; upphafsskammtur og annar skammtur í kjölfarið, 2 mánuðum síðar.

Ef þörf er á sveigjanleika í bólusetningaráætluninni má gefa seinni skammtinn 2 til 6 mánuðum eftir fyrri skammtinn (sjá kafla 5.1).

Hjá einstaklingum með eða sem gætu fengið ónæmisbrest eða ónæmisbælingu vegna sjúkdóms eða meðferðar og sem gætu haft ávinning af styttri bólusetningaráætlun, má gefa seinni skammtinn 1 til 2 mánuðum eftir upphafsskammtinn (sjá kafla 5.1).

Þörf á hleðsluskömmtum í kjölfar áætlunar um frumbólusetningu hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1).

Hægt er að gefa Shingrix með sömu áætlun hjá einstaklingum sem áður voru bólusettir með bóluefni með lifandi veikluðum ristli (sjá kafla 5.1).

Shingrix er ekki ætlað sem forvörn gegn frumkominni varicella sýkingu (hlaupabóla).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Shingrix hjá börnum og unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Eingöngu til inndælingar í vöðva, helst í axlarvöðva.

Fyrir leiðbeiningar um meðhöndlun bóluefnisins fyrir gjöf, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Fyrir ónæmisaðgerð

Eins og á við öll bóluefni sem gefin eru með inndælingu á viðeigandi læknis meðferð og eftirlit að vera til taks ef til bráðafnæmis kemur eftir gjöf bóluefnisins.

Eins og á við um bóluefni skal fresta bólusetningu með Shingrix hjá þeim sem eru veikir og með háan hita. Við minniháttar sýkingu t.d. kvef á hinsvegar ekki að fresta bólusetningu.

Eins og á við um öll bóluefni getur verið að verndandi ónæmissvörun verði ekki vakin.

Bóluefnið er einungis til fyrirbyggjandi notkunar og er ekki ætlað til meðferðar á staðfestum sjúkdómi.

Ekki á að gefa Shingrix í æð eða í húð.

Gjöf undir húð er ekki ráðlögð.

Röng aðferð við lyfjagjöf þ.e. undir húð getur aukið staðbundin skammvinn viðbrögð.

Gæta skal varúðar við gjöf Shingrix hjá þeim sem eru með blóðflagnafæð eða storkuraskanir þar sem blæðing getur komið fram við gjöf í vöðva.

Yfirlið getur komið fram í kjölfar eða jafnvel fyrir bólusetningar sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Nokkur einkenni frá taugum geta fylgt t.d. tímabundin sjóntruflun, náladofi og krampakenndar útlímahreyfingar í bataferlinu. Mikilvægt er að ráðstafanir séu gerðar til að forðast skaða vegna yfirliðs.

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um öryggi, ónæmingargetu eða verkun sem styður að skipta megi á Shingrix og öðrum ristilbóluefnum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 0,08 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum skammti. Pólýsorbit gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Shingrix má gefa samhliða árstíðarbundnu influensubóluefni (óvirkjuðu, án ónæmisglæðis), 23-sermisgerða pneumókokka fjölsykrubóluefni (PPV23), 13-sermisgerða samtengdu pneumókokka bóluefni (PCV13), mótefnavakaskertu barnaveiki-stífkrampa-ófrumuskiptu kíghóstabóluefni (dTpa) mRNA (messenger ribonucleic acid) bóluefni gegn kórónuveirusjúkdómi 2019 (COVID-19) eða RS-veiru (öndunarfærasamfrýmisveiru (RSV)) bóluefni (framleitt með raðbrigðaerfðatækni, inniheldur ónæmisglæði). Bóluefnin á að gefa á mismunandi stungustaði.

Aukaverkanirnar hiti og skjálfti voru tíðari þegar PPV23 bóluefni var gefið samhliða Shingrix (16% og 21%) samanborið við þegar Shingrix var gefið eitt sér (7% fyrir hvora aukaverkun).

Hjá fullorðnum 50 ára og eldri voru altækar aukaverkanir sem voru mjög algengar (sjá töflu 1; t.d. vöðvaverkir 32,9%, þreyta 32,2% og höfuðverkur 26,3%) og liðverkir, sem voru sjaldgæfir, þegar Shingrix var gefið eitt sér, tilkynntar í auknum mæli þegar Shingrix var gefið samhliða COVID-19 mRNA bóluefni (vöðvaverkir 64%, þreyta 51,7%, höfuðverkur 39%, liðverkir 30,3%).

Samhliða notkun Shingrix ásamt öðrum bóluefnum, en þeim sem talin eru upp hér að framan, hefur ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Shingrix á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Shingrix á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Áhrif á brjóstmylkninga mæðra sem hafa fengið Shingrix hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er þekkt hvort Shingrix skilst út í brjóstamjólk.

Frjósemi

Dýrarannsóknir gefa hvorki til kynna bein né óbein áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Shingrix getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla í 2-3 daga eftir bólusetningu. Þreyta og lasleiki getur komið fram eftir gjöf bóluefnisins (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Hjá fullorðnum 50 ára og eldri voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um verkur á stungustað (68,1% í allt/skammt; 3,8% alvarlegar/skammt), vöðvaverkir (32,9% í allt/skammt; 2,9% alvarlegar/skammt), þreyta (32,2% í allt/skammt; 3,0% alvarlegar/skammt) og höfuðverkur (26,3% í allt/skammt; 1,9% alvarlegar/skammt). Flestar þessara aukaverkana voru ekki langvarandi (miðgildi tímalengdar var 2 til 3 dagar). Aukaverkanir sem tilkynntar voru sem alvarlegar stóðu í 1 til 2 daga.

Hjá fullorðnum ≥ 18 ára sem eru með ónæmisbrest eða ónæmisbælingu vegna sjúkdóms eða meðferðar (vísað til sem ónæmisskerðingar) var öryggi í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum 50 ára og eldri. Takmörkuð gögn liggja fyrir hjá fullorðnum á aldrinum 18-49 ára sem eru í aukinni hættu á að fá ristil og eru ekki með skerta ónæmissvörun.

Í heildina var hærri tíðni sumra aukaverkanna hjá yngri aldurshópum:

- rannsóknir hjá fullorðnum með skerta ónæmissvörun ≥ 18 ára (safngreining): tíðni verks á stungustað, þreytu, vöðvaverkja, höfuðverks, hrolls og hita var hærri hjá fullorðnum á aldrinum 18-49 ára samanborið við þá sem voru 50 ára og eldri.
- rannsóknir hjá fullorðnum ≥ 50 ára (safngreining): tíðni vöðvaverkja, þreytu, höfuðverks, hrolls, hita og einkenna frá meltingarfærum var hærri hjá fullorðnum á aldrinum 50-69 ára samanborið við þá sem voru 70 ára og eldri.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi sem getið er um hér á eftir er byggt á safngreiningu á upplýsingum úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 5.887 fullorðnum 50-69 ára og 8.758 fullorðnum ≥ 70 ára. Af þessum 14.645 fullorðnu einstaklingum tóku 7.408 þátt í framhaldsrannsókn á langtímaeftirfylgni sem stóð í u.þ.b. 11 ár eftir bólusetningu.

Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með skerta ónæmissvörun ≥ 18 ára (1.587 einstaklingar) var öryggi í samræmi við upplýsingarnar sem koma fram í töflu 1 hér fyrir neðan.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu eru einnig í töflunni hér að neðan.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar	($\geq 1/10$)
Algengar	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar	($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar	($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan fyrir	($< 1/10.000$)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur ¹	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	eitlastækkun
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	ofnæmisviðbrögð þ.m.t. útbrot, ofsakláði, ofnæmisbjúgur ²
Taugakerfi	Mjög algengar	höfuðverkur
	Koma örsjaldan fyrir	Guillain-Barré heilkenni ³
Meltingarfæri	Mjög algengar	einkenni frá meltingarfærum (m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og/eða kviðverkur)
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	vöðvaverkir
	Sjaldgæfar	liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	viðbrögð á stungustað (t.d. verkur, roði, þroti), þreyta, skjálfti, hiti
	Algengar	kláði á stungustað, lasleiki

¹Aukaverkanir eru talðar upp samkvæmt MedDRA flokkun

²Aukaverkanir frá aukaverkanatilkynningum

³Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunar“

Lýsing á völdum aukaverkunar

Áhorfsrannsóknir eftir markaðssetningu lyfsins á hættunni á Guillain-Barré heilkenni

Í tveimur sambærilegum áhorfsrannsóknum eftir markaðssetningu lyfsins, sem gerðar voru í Bandaríkjunum hjá einstaklingum 65 ára eða eldri, kom í ljós aukin hætta á Guillain-Barré heilkenni (3 til 7 viðbótartilvik áætluð á hverja milljón skammta sem eru gefnir) innan 42 daga eftir skammt af Shingrix. Við frekari greiningar kom þessi aukna hætta fram eftir fyrri skammtinn af Shingrix (6 til 12 viðbótartilvik Guillain-Barré heilkennis áætluð á hverja milljón skammta sem eru gefnir) en engin aukin hætta kom fram eftir seinni skammtinn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmtun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, hlaupabólubóluefni, ATC-flokkur: J07BK03.

Verkunarháttur

Með því að sameina sértækan VZV mótefnavaka (gE) við ónæmisglætt kerfi (AS01_B) er Shingrix ætlað að örva mótefnasértæk frumu- og vessabundin ónæmisviðbrögð hjá þeim sem eru fyrir með ónæmi gagnvart VZV.

Forklínískar upplýsingar sýna að AS01_B virki staðbundna og tímabundna örvun á meðfædda ónæmiskerfinu eftir sértækum sameindaferlum. Það auðveldar nýliðun og örvun mótefnavaka í frumum sem bera gE-afleiddan mótefnavaka í dreneitlum, sem í staðinn leiðir til losunar á gE-sértækum CD4⁺ T frumum og mótefnum. Ónæmisglæðandi verkun AS01_B er afleiðing milliverkana MPL og QS-21 sem myndast í fitukornum.

Verkun Shingrix

Verkun gegn ristli og taugahvoti sem fylgikvilla ristils (post-herpetic neuralgia (PHN))

Tvær III. stigs blindaðar (observer-blind) samanburðarrannsóknir með lyfleysu á verkun Shingrix voru gerðar hjá fullorðnum ≥ 50 ára með 2 skömmtum sem gefnir voru með 2 mánaða millibili:

- ZOE-50 (Zoster-006): Heildarþýði bólusettra (Total Vaccinated Cohort (TVC)) sem var 15.405 fullorðnir ≥ 50 ára fengu að minnsta kosti einn skammt af annaðhvort Shingrix (N=7.695) eða lyfleysu (N=7.710).
- ZOE-70 (Zoster 022): Heildarþýði bólusettra (TVC) sem var 13.900 fullorðnir ≥ 70 ára fengu að minnsta kosti einn skammt af annaðhvort Shingrix (N=6.950) eða lyfleysu (N=6.950).

Rannsóknirnar voru ekki gerðar til þess að sýna fram á verkun hjá undirhópum veikburða einstaklinga, þ.m.t. þeim sem voru með marga sjúkdóma, þótt þeir væru ekki útilokaðir frá rannsóknunum.

Tvær III. stigs blindaðar (observer-blind) samanburðarrannsóknir með lyfleysu voru gerðar til að meta verkun Shingrix hjá fullorðnum ≥ 18 ára með skerta ónæmissvörun (IC) með 2 skömmtum sem gefnir voru með 1-2 mánaða millibili:

- Zoster-002: Í heildarþýði bólusettra (TVC) voru 1.846 einstaklingar sem höfðu fengið samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (autologous hematopoietic stem cell transplants (aHSCT)) sem fengu að minnsta kosti einn skammt af annaðhvort Shingrix (N=922) eða lyfleysu (N=924) 50-70 dögum eftir ígræðslu, 21,3% (Shingrix) og 20,5% (lyfleysu) einstaklinganna fengu a.m.k. eina ónæmisbælandi (immunosuppressive (IS)) meðferð (í að minnsta kosti einn dag) HSCT allt að 30 dögum eftir skammt 2 (TVC). Hlutfall einstaklinga með undirliggjandi sjúkdóma var: 53,1% (Shingrix) og 53,4% (lyfleysa) með mergæxli (MM) og 46,9% (Shingrix) og 46,6% (lyfleysa) með aðra sjúkdóma.
- Zoster-039: Í heildarþýði bólusettra (TVC) voru 562 einstaklingar með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu að minnsta kosti einn skammt af annaðhvort Shingrix (N=283) eða lyfleysu (N=279) meðan á krabbameinsmeðferð stóð (37%) eða eftir fulla krabbameinsmeðferð (63%). Hlutfall einstaklinga með undirliggjandi sjúkdóma var: 70,7% (Shingrix) og 71,3% (lyfleysa) með mergæxli og aðra sjúkdóma, 14,5% (Shingrix) og 14,0% (lyfleysa) með eitilfrumukrabbameini sem er ekki af Hodgkins gerð og 14,8% (Shingrix) og 14,7% (lyfleysa) með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL).

Þessar rannsóknir voru ekki gerðar til að meta áhrif ónæmisbælandi (IS) meðferðar samhliða á verkun bóluefnis eða til að meta áhrif einstakra ónæmisbælandi (IS) meðferða á verkun bóluefnis. Flestir þeirra sem fengu bóluefni voru ekki á ónæmisbælandi (IS) meðferð þegar þeir voru bólusettir (sjá hér að ofan). Ekki voru allar tegundir ónæmisbælandi meðferða viðhafðar hjá þýðinu sem var rannsakað.

Nýgengi tilvika ristils og PHN sem og verkun var metin hjá aðlöguðu heildarþýði bólusettra (modified Total Vaccinated Cohort (mTVC)), þ.e. að fullorðnir sem ekki fengu annan skammt bóluefnisins eða voru með staðfesta greiningu á ristli innan eins mánaðar eftir annan skammtinn voru útilokaðir.

Shingrix dró marktækt úr nýgengi ristils samanborið við lyfleysu hjá:

- fullorðnum ≥ 50 ára (ZOE-50): 6 samanborið við 210 tilvik;
- fullorðnum ≥ 70 ára (safngreining ZOE-50 og ZOE-70): 25 samanborið við 284 tilvik;
- fullorðnum ≥ 18 ára með aHSCT (Zoster-002): 49 samanborið við 135 tilvik;
- fullorðnum ≥ 18 ára með illkynja blóðsjúkdóma (Zoster-039): 2 samanborið við 14 tilvik. Útreikningar á verkun bóluefnis voru gerðir eftir á (post-hoc).

Verkun bóluefnis gagnvart ristli er sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Verkun Shingrix gagnvart ristli (aðlagð heildarþýði bólusettra (mTVC))

Aldur (ár)	Shingrix			Lyfleysa			Verkun bóluefnis (%) [95% CI]
	Fjöldi einstakl- inga sem voru metnir	Fjöldi ristil- tilvika	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu-ár	Fjöldi einstakl- inga sem voru metnir	Fjöldi ristil- tilvika	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu-ár	
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]
Safngreining ZOE-50 og ZOE-70**							
≥ 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*** (aHSCT þegar [#])							
≥ 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 (sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma [#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

CI Öryggisbil

* Miðgildi tímabils eftirfylgni var 3,1 ár

** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 4,0 ár

Upplýsingar um einstaklinga ≥ 70 ára eru fengnar frá fyrirfram skilgreindri safngreiningu á ZOE-50 og ZOE-70 (mTVC) þar sem þær greiningar veita haldbesta matið á verkun bóluefnisins hjá þeim aldurshópi.

*** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 21 mánuður

**** Útreikningar á verkun bóluefnis (VE calculation) voru gerðir *post-hoc*; miðgildistími eftirfylgni í 11,1 mánuð

fyrirbyggjandi and-veirulyf sambærileg við gildandi umönnunarleiðbeiningar voru leyfð

Um það bil 13.000 einstaklingar með undirliggjandi sjúkdóma, meðtaldir kvillar sem tengjast aukinni hættu á ristli voru þátttakendur í ZOE-50 og ZOE-70. Eftirágreining (post hoc) á verkun á staðfestan ristil sem var gerð hjá sjúklingum með algenga sjúkdóma (langvinnan nýrnasjúkdóm, langvinna lungnateppu, kransæðasjúkdóm, þunglyndi eða sykursýki) bendir til að verkun bóluefnisins sé í samræmi við heildaráhrif ristils.

Shingrix dró marktækt úr nýgengi PHN samanborið við lyfleysu hjá:

- fullorðnum ≥ 50 ára (ZOE-50): 0 samanborið við 18 tilvik;
- fullorðnum ≥ 70 ára (safngreining frá ZOE-50 og ZOE-70): 4 samanborið við 36 tilvik;
- fullorðnum ≥ 18 ára með aHSC (Zoster-002): 1 samanborið við 9 tilvik.

Verkun bóluefnis gagnvart PHN er sýnd í töflu 3.

Tafla 3: Verkun Shingrix gagnvart PHN (mTVC)

Aldur (ár)	Shingrix			Lyfleysa			Verkun bóluefnis (%) [95% CI]
	Fjöldi einstakling a sem voru metnir	Fjöldi tilvika PHN*	Hlutfall tilvika fyrir hver 1000 persónu- ár	Fjöldi einstakling a sem voru metnir	Fjöldi tilvika PHN*	Hlutfall tilvika fyrir hver 1000 persónu- ár	
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]
Safngreining ZOE-50 og ZOE-70***							
≥ 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**** (aHSCT þegar [#])							
≥ 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; 100]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4; 99,8]

* PHN var skilgreint sem ristiltengdir verkir með skor ≥ 3 (á skalanum 0-10), viðvarandi eða komu fram meira en 90 dögum eftir að ristillútbrot komu fram, stuðst við Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)

CI Öryggisbil

** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 4,1 ár

*** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 4,0 ár

Upplýsingar um einstaklinga ≥ 70 ára eru fengnar frá fyrirfram skilgreindri safngreiningu á ZOE-50 og ZOE-70 (mTVC) þar sem þær greiningar veita haldbesta matið á verkun bóluefnisins hjá þeim aldurshópi.

**** Miðgildi tímabils eftirfylgni var 21 mánuður

§ Ekki tölfræðilega marktækt

fyrirbyggjandi and-veirulyf sambærileg við gildandi umönnunarleiðbeiningar voru leyfð

Ávinningur af notkun Shingrix sem forvörn gegn PHN getur verið vegna áhrifa bóluefnisins sem forvörn gegn ristli. Ekki var hægt að staðfesta frekari fækkun á tilvikum PHN hjá einstaklingum með staðfestan ristil vegna takmarkaðs fjölda tilvika ristils í hópnum sem fékk bóluefni.

Á fjórða ári eftir bólusetningu var verkun gegn ristli 93,1% (95% CI: 81,2; 98,2) hjá fullorðnum ≥ 50 ára (ZOE-50) og 87,9% (95% CI: 73,3; 95,4) og hjá fullorðnum ≥ 70 ára (sameinuð greining frá ZOE-50 og ZOE-70).

Á eftirfylgnitíma í Zoster-002 sem hófst 1 mánuði eftir annan skammt (þ.e. sem samsvarar um það bil 6 mánuðum eftir aHSCT) fram að 1 ári eftir aHSCT, þegar hættan á ristli er mest, voru áhrif gegn ristli 76,2% (95% CI: 61,1; 86,0).

Verkun gegn ristiltengdum kvillum öðrum en PHN

Ristiltengdir fylgikvillar (aðrir en PHN) sem voru metnir: ristilæðabólga, dreifðir sjúkdómar, augnsjúkdómar, taugasjúkdómar, þ.m.t. slag og iðrasjúkdómar. Í safngreiningu á ZOE-50 og ZOE-70 minnkaði Shingrix marktækt þessa ristiltengdu kvilla um 93,7% (95% CI: 59,5; 99,9) hjá fullorðnum ≥ 50 ára (1 samanborið við 16 tilvik) og 91,6% (95% CI: 43,3; 99,8) hjá fullorðnum ≥ 70 ára (1 samanborið við 12 tilvik). Ekki var tilkynnt um iðrasjúkdóma eða slag í rannsóknunum.

Í Zoster-002 minnkaði Shingrix marktækt ristiltengda kvilla um 77,8% (95% CI: 19,0; 96,0) hjá öllum aHSCT-þegum ≥ 18 ára (3 tilvik samanborið við 13).

Í Zoster-002 minnkaði Shingrix auk þess marktækt sjúkráhúsinnlagnir í tengslum við ristil um 84,7% (95% CI: 32,1; 96,6) (2 tilvik samanborið við 13).

Verkun Shingrix á ristiltengda verki

Í heildina var í ZOE-50 og ZOE-70 almenn tilhneiging til minna alvarlegra ristiltengdra verkja hjá þeim sem voru bólusettir með Shingrix samanborið við lyfleysu. Sem afleiðing af mikilli verkun bóluefnisins gagnvart ristli komu fá gegnumbrotstilvik fram og því var ekki hægt að draga ákveðnar ályktanir um það markmið rannsóknarinnar.

Hjá einstaklingum ≥ 70 ára með að minnsta kosti eina staðfesta ristillotu (ZOE-50 og ZOE-70 sameinaðar) dró Shingrix marktækt úr notkun og lengd notkunar ristiltengdra verkjalyfja eða um 39,0% (95% CI: 11,9; 63,3) og 50,6% (95% CI: 8,8; 73,2), talið í sömu röð. Miðgildi notkunar verkjalyfja var 32,0 dagar í Shingrix-hópnum og 44,0 dagar í lyfleysuhópnum.

Hjá einstaklingum með að minnsta kosti eina staðfesta ristillotu minnkaði Shingrix marktækt hámarksmeðaltal verkjaskors samanborið við lyfleysu alla ristillotuna (meðalskor = 3,9 samanborið við 5,5; p-gildi = 0,049 og meðalskor = 4,5 samanborið við 5,6; p-gildi = 0,043 hjá einstaklingum ≥ 50 ára (ZOE-50) og ≥ 70 ára (ZOE-50 og ZOE-70 sameinaðar), talið í sömu röð). Auk þess minnkaði Shingrix marktækt hámarksskor mestu verkja samanborið við lyfleysu alla ristillotuna (meðaltal = 5,7 samanborið við 7,0; p-gildi = 0,032).

Skor fyrir sjúkdómsbyrði felur í sér tíðni ristils og alvarleika og tímalengd bráðra og langvinnra verkja á meira en 6-mánaða tímabili eftir að útbrot koma fram. Verkun sem felst í því að minnka sjúkdómsbyrði 98,4% (95% CI: 92,2; 100) hjá einstaklingum ≥ 50 ára (ZOE-50) og 92,1% (95% CI: 90,4; 93,8) hjá einstaklingum ≥ 70 ára (ZOE-50 og ZOE-70 sameinaðar).

Í Zoster-002 minnkaði Shingrix marktækt tímalengd alvarlegasta „versta“ verks í tengslum við ristil um 38,5% (95% CI: 11,0; 57,6) hjá aHSCT-þegum ≥ 18 ára um að minnsta kosti eitt staðfest verkjakast vegna ristils. Shingrix minnkaði marktækt meðalhámarksskor samanborið við lyfleysu yfir allt tímabil ristilskasts (meðaltal = 4,7 samanborið við 5,7, p-gildi = 0,018) og hámarksskor verstu verkja samanborið við lyfleysu yfir allt tímabil ristilskasts (meðaltal = 5,8 samanborið við 7,1, p-gildi = 0,011).

Hlutfall einstaklinga í Zooster-002 með a.m.k. eitt staðfest ristilkast og sem notaði a.m.k. eina tegund verkjalyfja var 65,3% í Shingrix-hópnum og 69,6% í lyfleysuhópnum. Miðgildi tímalengdar á notkun verkjalyfja var 21,5 dagar í Shingrix-hópnum og 47,5 dagar lyfleysuhópnum.

Í Zoster-002 voru auk þess áhrif þess að minnka skor vegna byrði vegna sjúkdóms um 82,5% (95% CI: 73,6%; 91,4%).

Langtímaverkun gegn ristli, PHN og öðrum ristiltengdum fylgikvillum en PHN

IIIb. stigs, opin rannsókn á langtímaeftirfylgni með Shingrix (Zoster-049) var gerð hjá fullorðnum ≥ 50 ára úr ZOE-50 og ZOE-70. Þátttakendur voru skráðir u.þ.b. 5 árum eftir að þeir fengu Shingrix í ZOE-50 eða ZOE-70. Fullorðnir sem urðu fyrir ónæmisbresti eða ónæmisbælingu vegna sjúkdóms eða meðferðar voru útilokaðir við upphaf rannsóknarinnar. Heildarþýði bólusettra var 7.408 einstaklingar (þ.e. 50,6% af 14.645 einstaklingum sem teknir voru með í heildarþýði bólusettra fyrir rannsóknir ZOE-50 og ZOE-70). Varanleiki verkunar er enn óþekktur hjá sjúklingum með skerta ónæmissvörun/ónæmisbældum sjúklingum.

Verkun bóluefnis var mæld á lýsandi hátt gegn ristli, PHN og öðrum ristiltengdum fylgikvillum en PHN hjá aðlöguðu heildarþýði bólusettra (þ.e. öðrum en einstaklingum sem fengu ekki seinni skammtinn af bóluefninu í meginrannsóknunum eða sem fengu staðfestan ristil innan eins mánaðar eftir seinni skammtinn). Þar sem verkunin var metin með tilliti til fyrsta eða eina tilviksins, voru einstaklingar sem fengu ristil, PHN eða ristiltengda fylgikvilla (aðra en PHN) í rannsóknunum ZOE-50 og ZOE-70 útilokaðir frá samsvarandi verkunargreiningum meðan á Zoster-049 stóð. Áætlað nýgengi í samanburðarhópnum til að meta verkun í Zoster-049 rannsókninni var byggt á eldri upplýsingum um hópa sem fengu lyfleysu í ZOE-50 og ZOE-70.

Niðurstöður fyrir langtímaverkun Shingrix gegn ristli frá u.þ.b. 5 árum til allt að u.þ.b. 11 árum eftir bólusetningu koma fram í töflu 4.

Tafla 4: Langtímaverkun Shingrix gegn ristli (aðlagð heildarþýði bólusettra) frá u.þ.b. 5 árum til allt að u.þ.b. 11 árum eftir bólusetningu

Aldur við bólusetningu (ár)	Shingrix			Lyfleysa/eldri viðmið*			Verkun bóluefnis* * (%) [95% CI]
	Fjöldi einstaklinga sem hægt var að meta	Fjöldi tilvika ristils	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu-ár	Fjöldi einstaklinga sem hægt var að meta	Fjöldi tilvika ristils	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu-ár	
Meðan á Zoster-049 stóð							
≥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]

CI Öryggisbil

* Lyfleysuhópur í ZOE-50/ZOE-70 var notaður til greiningar frá ári 1 til og með ári 4 og til að gera samanburð við eldri gögn fyrir greiningu frá og með ári 6 í Zoster-049

** Lýsandi greining á verkun

Aðlagð heildarþýði bólusettra (mTVC) í Zoster-049 hóf þátttöku 5,6 árum (miðgildi) eftir bólusetningu í ZOE-50/ZOE-70 og luku henni 11,4 árum (miðgildi) eftir bólusetningu.

Á ellefta árinu eftir bólusetningu var verkun gegn ristli 82,0% (95% CI: 63,0; 92,2) hjá einstaklingum ≥ 50 ára (Shingrix hópur: N = 5.849), 86,7% (95% CI: 42,7; 98,5) hjá einstaklingum 50-59 ára (Shingrix hópur: N = 1.883); 100,0% (95% CI: 65,1; 100,0) hjá einstaklingum 60-69 ára (Shingrix hópur: N = 1.075) og 72,0% (95% CI: 33,4; 89,8) hjá einstaklingum ≥ 70 ára (Shingrix hópur: N = 2.891).

Niðurstöður fyrir langtímaverkun Shingrix gegn PHN frá u.þ.b. 5 árum til allt að u.þ.b. 11 árum eftir bólusetningu koma fram í töflu 5.

Tafla 5: Langtímaverkun PHN gegn ristli (aðlagð heildarþýði bólusettra) frá u.þ.b. 5 árum til allt að u.þ.b. 11 árum eftir bólusetningu

Aldur við bólu- setningu (ár)	Shingrix			Lyfleysa/eldri viðmið*			Verkun bóluefnis* ** (%) [95% CI]
	Fjöldi einstak- linga sem hægt var að meta	Fjöldi tilvika PHN**	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu- ár	Fjöldi einstak- linga sem hægt var að meta	Fjöldi tilvika PHN**	Hlutfall tilvika fyrir hver 1.000 persónu- ár	
Meðan á Zoster-049 stóð							
≥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]

CI Öryggisbil

* Lyfleysuhópur í ZOE-50/ZOE-70 var notaður til greiningar frá ári 1 til og með ári 4 og til að gera samanburð við eldri gögn fyrir greiningu frá og með ári 6 í Zoster-049

** PHN var skilgreint sem verkur í tengslum við ristil metinn sem ≥ 3 (á skalanum 0-10), sem var viðvarandi eða kom fram lengur en 90 dögum eftir að ristilútbrot komu fram samkvæmt ZBPI (Zoster Brief Pain Inventory)

*** Lýsandi greining á verkun

Aðlagð heildarþýði bólusettra (mTVC) í Zoster-049 hóf þátttöku 5,6 árum (miðgildi) eftir bólusetningu í ZOE-50/ZOE-70 og luku henni að miðgildi 11,4 árum (miðgildi) eftir bólusetningu.

Verkun Shingrix gegn öðrum ristiltengdum fylgikvillum en PHN meðan á Zoster-049 stóð var 91,7% (95% CI: 43,7; 99,8) hjá fullorðnum ≥ 50 ára (1 á móti 12 tilvikum) og 88,9% (95% CI: 19,8; 99,8) hjá fullorðnum ≥ 70 ára (1 á móti 9 tilvikum).

Einstaklingar með sögu um ristil fyrir bólusetningu

Í III stigs slembaðri, fjölsetra, blindaðri (observer-blind) klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu (Zoster-062) var einstaklingum ≥ 50 ára með sögu um ristil (gekk til baka > 6 mánuðum fyrir skráningu) slembiraðað og fengu 2 skammta af Shingrix eða lyfleysu með 2-6 mánaða millibili. Alls fengu 1.426 einstaklingar minnst einn skammt af Shingrix (N = 714) eða lyfleysu (N = 712) og 1.286 luku rannsókninni með a.m.k. 26 mánaða eftirfylgni.

Tíðni endurkomu ristils (Shingrix miðað við lyfleysu) var metin hjá breyttu útsettu þýði (N = 1.350) að meðtöldum þeim sem fengu tvo skammta af Shingrix (N = 668) eða lyfleysu (N = 682) og voru ekki með staðfestan ristil innan 30 daga eftir seinni skammtinn. Upplýsingar úr rannsókninni bentu ekki til aukinnar hættu á endurkomu ristils eftir bólusetningu með Shingrix hjá einstaklingum með

sögu um sjúkdóminn (0 tilvik ristils í Shingrix hópnum og 8 tilvik ristils í lyfleysuhópnum; tíðnihlutfall endurkomu ristils [Shingrix miðað við lyfleysu] 0,00 [95% CI: 0,00; 0,46]).

Ónæmingargeta Shingrix

Ónæmisfræðileg fylgni við verndandi áhrif hefur ekki verið staðfest, því er gildi ónæmissvörunar sem veitir vernd gegn ristli ekki þekkt.

Hjá fullorðnum ≥ 50 ára var ónæmissvörun við Shingrix þegar það var gefið í 2 skömmtum með 2 mánaða millibili, metin hjá undirhópi einstaklinga úr III. stigs verkunar rannsókninni ZOE-50 [vessabundið og frumumiðlað ónæmi (CMI)] og ZOE-70 (vessabundið ónæmi). Sértek gE-ónæmissvörun (vessabundið og frumumiðlað ónæmi) sem vakín var af Shingrix er sett fram í töflum 6 og 7, tilgreint í sömu röð.

Tafla 6: Vessabundin ónæmingargeta Shingrix hjá fullorðnum ≥ 50 ára (ATP hópur fyrir ónæmingargetu)

Anti-gE ónæmissvörun [^]						
Aldurs- hópur (ár)	Mánuður 3*			Mánuður 38**		
	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Miðgildi margfeldis aukningar á þéttni miðað við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Miðgildi margfeldis aukningar á þéttni miðað við fyrir bólusetnin gu (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)
Sameinaðar ZOE-50 og ZOE-70						
≥ 70	742	49.691,5 (47.250,8; 52.258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10.507,7 (9.899,2; 11.153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP Samkvæmt rannsóknaráætlun (According-To-Protocol)

[^] Anti-gE ónæmissvörun = anti-gE mótefnagildi, mæld með anti-gE ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

* Mánuður 3 = 1. mánuður eftir skammt 2

** Mánuður 38 = 3 árum eftir skammt 2

N Fjöldi einstaklinga sem voru metnir á skilgreindum tímapunkti (fyrir GMC)

CI Öryggisbil

GMC Meðaltalsmótefnastyrkur (Geometric Mean Concentration)

Q1; Q3 Fyrsti og þriðji ársfjórðungur

Tafla 7: Frumumiðluð ónæmingargeta Shingrix hjá fullorðnum ≥ 50 ára, 1 mánuði eftir skammt 2 (ATP hópur fyrir ónæmingargetu)

gE-sértæk CD4[2+] T frumu svörun [^]						
Aldurs- hópur (ár)	Mánuður 3*			Mánuður 38**		
	N	Miðgildi tíðni (Q1; Q3)	Miðgildi margfeldis aukningar á tíðni miðað við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)	N	Miðgildi tíðni (Q1; Q3)	Miðgildi margfeldis aukningar á tíðni miðað við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	164	1.844,1 (1.253,6; 2.932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1.206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
$\geq 70^{***}$	52	1.494,6 (922,9; 2.067,1)	33,2 (10,0; 1.052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP Samkvæmt rannsóknaráætlun (According-To-Protocol)

[^] gE-sértæk CD4[2+] T frumu svörun = gE-sértæk CD4+ T frumu virkni, mæld með ICS prófi (intracellular cytokine staining) (CD4[2+] T frumur = CD4+ T frumur sem tjá að minnsta kosti 2 af 4 völdum ónæmismerkjum)

* Mánuður 3 = 1. mánuður eftir skammt 2

** Mánuður 38 = 3 árum eftir skammt 2

N Fjöldi einstaklinga sem voru metnir á skilgreindum tíma fyrir miðgildi tíðni

Q1; Q3 Fyrsti og þriðji ársfjórðungur

*** Upplýsingum um gE-sértækt CD4[2+] hjá hópnum ≥ 70 ára var eingöngu safnað í ZOE-50 því að CD4+ T frumu virkni var ekki metin í ZOE-70

Hjá fullorðnum ≥ 18 ára með skerta ónæmissvörun var vessabundin og frumumiðluð svörun við Shingrix þegar það var gefið í 2 skömmtum með 1-2 mánaða millibili metin í:

- einni I./II. stigs rannsókn: Zoster-015 (einstaklingar með HIV sýkingu, meirihlutinn (76,42%) var stöðugur á andretróveirumeðferð (a.m.k. í eitt ár) með CD4 T frumufjölda ≥ 200 /mm³);
- einni II./III. stigs rannsókn: Zoster-028 (sjúklingar með föst æxli í krabbameinslyfjameðferð);
- þremur III. stigs rannsóknum: Zoster-002 (aHSCT-þegar bólusettir eftir ígræðslu), Zoster-039 (sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma bólusettir meðan á krabbameinsmeðferð stóð eða eftir að fullri meðferð lauk) og Zoster-041 (nýrnaþegar á langvinnri ónæmisbælandi meðferð þegar bólusetning fór fram).

Sértæk gE-ónæmissvörun (vessabundið og frumumiðlað ónæmi) sem vakín var af Shingrix hjá öllu þýði með skerta ónæmissvörun er sett fram í töflum 8 og 9, tilgreint í sömu röð.

Tafla 8: Vessabundin ónæmingargeta Shingrix sjá fullorðnum ≥ 18 ára með skerta ónæmissvörun (IC) einum mánuði eftir skammt 2 (ATP hópur fyrir ónæmingargetu)

Anti-gE ónæmissvörun^					
	Mánuður 3			Mánuður 13/18/25	
N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Miðgildi margfeldis aukningar þéttni samanborið við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/ml) (95% CI)	Miðgildi margfeldis aukningar þéttni samanborið við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSCT-þegar)					
82	12.753,2 (7.973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Mánuður 13: 3.183,8 (1.869,8; 5.421,2)	Mánuður 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Mánuður 25: 2.819,0 (1.387,1; 5.729,1)	Mánður 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (sjúklingar með föst æxli)					
87	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Mánuður 13: 4.477,3 (3.482,4; 5.756,3)	Mánður 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóm)					
217	13.445,6 (10.158,9; 17.795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Mánuður 13: 5.202,7 (4.074,8; 6.642,8)	Mánuður 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (nýrnaþegar)					
121	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Mánuður 13: 8.545,1 (6.753,7; 10.811,5)	Mánuður 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (einstaklingar með HIV sýkingu)					
53	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Mánuður 18: 25.242,2 (19.618,9; 32.477,3)	Mánuður 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP Samkvæmt rannsóknaráætlun (According-To-Protocol)

[^] Anti-gE ónæmissvörun = anti-gE mótefnagildi, mæld með anti-gE ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

N Fjöldi einstaklinga sem voru metnir á skilgreindum tímapunkti (fyrir GMC)

CI Öryggisbil

GMC Margfeldismeðaltalsþéttni (Geometric Mean Concentration)

Q1; Q3 Fyrsti og þriðji ársfjórðungur

Í Zoster-028 var margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) 1 mánuði eftir 2. skammt 22.974,3 (19.080,0; 27.663,5) í hópnum sem fékk fyrsta skammtinn af Shingrix a.m.k. 10 dögum fyrir krabbameinslyfjalotu (PreChemo hópur) og 9.328,0 (4.492,5; 19.368,2) í hópnum sem fékk fyrsta skammtinn af Shingrix meðan á krabbameinslyfjalotunni stóð (OnChemo hópur). Í Zoster-039 var

GMC 1 mánuði eftir 2. skammt 19.934,7 (14.674,1; 27.081,2) í hópnum sem fékk fyrsta skammtinn af Shingrix eftir fulla krabbameinsmeðferð og 5.777,4 (3.342,5; 9.985,9) í hópnum sem fékk fyrsta skammtinn af Shingrix meðan á krabbameinsmeðferðinni stóð. Klínískt mikilvægi m.t.t. áhrifa á verkun til styttri og lengri tíma er óþekkt.

Tafla 9: Frumumiðluð ónæmingargeta Shingrix sjá fullorðnum með skert ónæmiskerfi (IC) ≥ 18 ára (ATP hópur fyrir ónæmingargetu)

gE-sértæk CD4[2+] T frumu svörun^					
	Mánuður 3			Mánuður 13/18/25	
N	Miðgildi tíðni (Q1; Q3)	Miðgildi margfeldis aukningar tíðni samanborið við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)	N	Miðgildi tíðni (Q1; Q3)	Miðgildi margfeldis aukningar tíðni samanborið við fyrir bólusetningu (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSCT-þegar)					
51	6.644,9 (1.438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Mánuður 13: 1.706,4 (591,4; 5.207,0)	Mánuður 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Mánuður 25: 2.294,4 (455,2; 3.633,2)	Mánuður 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (sjúklingar með föst æxli)					
22	778,8 (393,1; 1.098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Mánuður 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Mánuður 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma)					
53	3.081,9 (1.766,2; 7.413,6)	45,9 (16,4; 2.221,9)	44	Mánuður 13: 1.006,7 (416,0; 3.284,5)	Mánuður 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (nýrnaígræðsluþegar)					
32	2.149,0 (569,4; 3.695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Mánuður 13: 1.066,3 (424,8; 1.481,5)	Mánuður 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (einstaklingar með HIV sýkingu)					
41	2.809,7 (1.554,5; 4.663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Mánuður 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Mánuður 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP Samkvæmt rannsóknaráætlun (According-To-Protocol)

[^] gE-sértæk CD4[2+] T frumu svörun = gE-sértæk CD4+ T frumu virkni, mæld með ICS prófi (intracellular cytokine staining) (CD4[2+] T frumur = CD4+ T frumur sem tjá að minnsta kosti 2 af 4 völdum ónæmismerkjum)

N Fjöldi einstaklinga sem voru metnir á skilgreindum tímapunkti fyrir miðgildi tíðni

Q1; Q3 Fyrsti og þriðji ársfjórðungur

* Blóð fyrir frumumiðlað ónæmi var aðeins tekið hjá þeim sem fengu fyrsta skammtinn af Shingrix 8-30 dögum áður en krabbameinslyfjalotan hófst (þ.e. stærsti hópurinn í rannsókninni)

Ónæmingargeta hjá einstaklingum sem fengu 2 skammta af Shingrix með 6 mánaða millibili

Verkun hefur ekki verið metin fyrir 0, 6-mánaða áætlunina.

Í opinni III. stigs klínískri rannsókn (Zoster-026) þar sem 238 fullorðnum ≥ 50 ára var slembiraðað jafnt og fengu 2 skammta af Shingrix með 2 eða 6 mánaða millibili var vessabundin ónæmissvörun eftir 0, 6-mánaða áætlunina ekki lakari en svörun samkvæmt 0, 2-mánaða áætluninni. Anti-gE GMC einum mánuði eftir seinni skammt bóluefnis var 38.153,7 mIU/ml (95% CI: 34.205,8; 42.557,3) samkvæmt 0, 6-mánaða áætluninni og 44.376,3 mIU/ml (95% CI: 39.697,0; 49.607,2) samkvæmt 0, 2-mánaða áætluninni.

Ónæmingargeta hjá einstaklingum sem áður voru bólusettir með bóluefni með lifandi veikluðum ristli

Í III. stigs, opinni, fjölsetra klínískri rannsókn (Zoster-048), var 2-skammta áætlun með Shingrix með 2 mánaða millibili metin hjá 215 fullorðnum ≥ 65 ára með fyrri sögu um bólusetningu með bóluefni með lifandi veikluðum ristli ≥ 5 árum áður samanborið við 215 samsvarandi einstaklinga sem höfðu aldrei fengið bóluefni með lifandi veikluðum ristli. Fyrri bólusetning með bóluefni með lifandi veikluðum ristli hafði ekki áhrif á ónæmissvörun við Shingrix.

Viðvarandi ónæmingargeta

Viðvarandi ónæmingargeta var metin hjá undirhópi einstaklinga í IIIb. stigs opinni rannsókn á langtímaeftirfylgni (Zoster-049) hjá fullorðnum ≥ 50 ára úr ZOE-50 og ZOE-70. 12 árum eftir bólusetningu var þéttni anti-gE mótefna hjá 435 einstaklingum sem hægt var að meta 5,8-falt (95% CI: 5,2; 6,4) hærri en fyrir bólusetningu (margfeldismeðaltalsaukning). Miðgildi fjölda gE-sértækra CD4[2+] T-frumna 12 árum eftir bólusetningu hjá 73 sjúklingum sem hægt var að meta var herra en fyrir bólusetningu.

Viðvarandi ónæmingargeta var metin í IIIb. stigs opinni rannsókn (Zoster-073) hjá 68 nýrnaþegum sem voru ≥ 18 ára og í langtíma meðferð með ónæmisbælandi lyfjum úr Zoster-041. Zoster-073 rannsóknin hófst 4-6 árum eftir bólusetningu í Zoster-041. Eftir 24 mánuði (u.þ.b. 6-8 árum eftir skammt 2) var þéttni mótefna gegn gE hjá 49 einstaklingum sem hægt var að meta 2,4-falt (95% CI: 1,6; 3,7) hærri en fyrir bólusetningu (margfeldismeðaltalsaukning). Miðgildi fjölda gE-sértækra CD4[2+] T-frumna eftir 24 mánuði hjá 19 einstaklingum sem hægt var að meta í undirhóp með frumumiðlað ónæmi var herra en fyrir bólusetningu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Shingrix hjá einum eða fleiri undirhópum barna sem forvörn gegn endurvirkjun ristilveiru (Varicella Zoster Virus) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturvekunum eftir endurtekna skammta, staðbundið þol, lyfjafræðilegt öryggi hjarta- og æðakerfis/öndunarfæra og eiturvekunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Polysorbat 80 (E 433)
Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat (E 339)
Tvíkalíum fosfat (E 340)
Dioleoyl phosphatidylcholin (E 322)
Kólesteról
Natríumklóríð
Vatnsfrítt tvínatríum fosfat (E 339)
Kalíum tvíhýdrógen fosfat (E 340)
Vatn fyrir stungulyf

Sjá kafla 2 fyrir ónæmisglæði.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Gefa á Shingrix eins fljótt og hægt er eftir að lyfið er tekið úr kæli. Upplýsingar um stöðugleika benda þó til þess að Shingrix sé stöðugt í 72 klukkustundir við hitastig á bilinu 8°C og 37°C. Að þessu tímabili loknu skal nota Shingrix strax eða farga því. Þessum upplýsingum er eingöngu ætlað að leiðbeina heilbrigðisstarfsfólki í þeim tilvikum þar sem hitastig hefur tímabundið mælst utan marka.

6.5 Gerð fláts og innihald

0,5 ml af dreifu í áfylltri sprautu (gler af tegund I) með stimpiltappa (bútýlgúmmí) og með oddloki úr gúmmí.

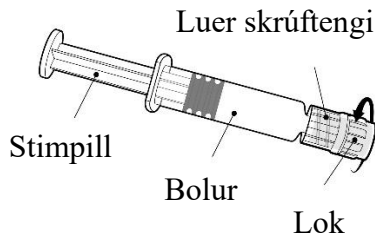
Shingrix er fáanlegt í pakkningastærðum með 1 og 10 sprautum án nála.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

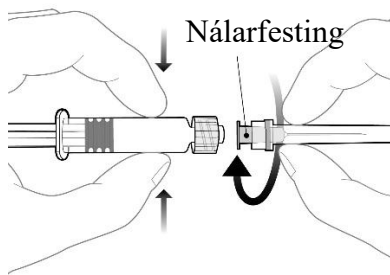
6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Skoða á bóluefnið með tilliti til aðskotaagna og/eða útlitslegra frávika. Ef annað hvort kemur í ljós má ekki gefa bóluefnið.

Leiðbeiningar fyrir áfylltu sprautuna



Halda á um bol sprautunnar, ekki stimpilinn. Sprautulokið er skrúfað af með því að snúa því rangsælis.



Nálin er fest við með því að tengja nálarfestinguna við Luer skrúftengið og snúa réttisælis fjórðung úr hring þar til fundið er fyrir því að hún læsist. Ekki toga sprautustimpilinn út úr bolnum. Ef það gerist má ekki gefa bóluefnið.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. desember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

1 HETTUGLAS OG 1 HETTUGLAS
10 HETTUGLÖS OG 10 HETTUGLÖS

1. HEITI LYFS

Shingrix stungulyfsstofn og dreifa, dreifa
Bóluefni gegn ristli (herpes zoster) (framleitt með raðbrigðærðatækni, ónæmisglætt)

2. VIRK(T) EFNI

Eftir blöndun inniheldur 1 skammtur (0,5 ml) 50 míkrog af hlaupabólu-ristilveiru, framleiddri með raðbrigðærðatækni, glýkóprótein E, ónæmisglætt með AS01_B

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
súkrósi
polysorbat 80
natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat
tvíkalíum fosfat
dioleoyl phosphatidylcholin
kólesteról
natríumklóríð
vatnsfrítt tvínatríum fosfat
kalíum tvíhýdrógen fosfat
vatn fyrir stungulyf
Sjá fylgiseðilinn fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og dreifa, dreifa
1 hettuglas: stofn (mótefnavaki)
1 hettuglas: dreifa (ónæmisglæðir)

10 hettuglös: stofn (mótefnavaki)
10 hettuglös: dreifa (ónæmisglæðir)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

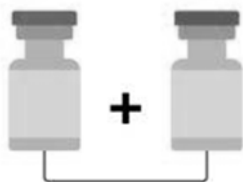
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

Stofni og dreifu skal blanda saman fyrir gjöf

Mótefnavaki Ónæmisglæðir

1 skammtur (0,5 ml)

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1272/001 – 1 hettuglas og 1 hettuglas

EU/1/18/1272/002 – 10 hettuglös og 10 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS MEÐ STOFNI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Mótefnavaki fyrir Shingrix
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Blandað við ónæmisglæði

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á HETTUGLAS MEÐ DREIFU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ónæmisglæðir fyrir Shingrix

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Blandað við mótefnavaka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur (0,5 ml)

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

1 ÁFYLLT SPRAUTA 10 ÁFYLLTAR SPRAUTUR

1. HEITI LYFS

Shingrix stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Bóluefni gegn ristli (herpes zoster) (framleitt með raðbrigðærðatækni, ónæmisglætt)

2. VIRK(T) EFNI

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 50 míkrog af hlaupabólu-ristilveiru, framleiddri með raðbrigðærðatækni, glýkóprótein E, ónæmisglætt með AS01_B

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
súkrósi
polysorbat 80
natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat
tvíkalíum fosfat
dioleoyl phosphatidylcholin
kólesteról
natríumklóríð
vatnsfrítt tvínatríum fosfat
kalíum tvíhýdrógen fosfat
vatn fyrir stungulyf
Sjá fylgiseðilinn fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa
1 áfyllt sprauta
1 skammtur (0,5 ml)

10 áfylltar sprautur
10 x 1 skammtur (0,5 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1272/003 – pakkning með 1 án nála

EU/1/18/1272/004 – pakkning með 10 án nála

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Shingrix stungulyf, dreifa
Bóluefni gegn ristli
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur
(0,5 ml)

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Shingrix stungulyfsstofn og dreifa, dreifa

Bóluefni gegn ristli (herpes zoster) (framleitt með raðbrigðærfðatækni, ónæmisglætt)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Shingrix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Shingrix
3. Hvernig gefa á Shingrix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Shingrix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Shingrix og við hverju það er notað

Notkun Shingrix

Shingrix er bóluefni sem stuðlar að því að koma í veg fyrir ristil (herpes zoster) og taugahvot sem fylgikvilla ristils (post-herpetic neuralgia (PHN)), sem er langvarandi taugaverkur sem fylgir ristli.

Shingrix er gefið:

- fullorðnum, 50 ára og eldri;
- fullorðnum, 18 ára og eldri sem eru í aukinni hættu á að fá ristil.

Shingrix á ekki að nota sem forvörn gegn hlaupabólu.

Hvað er ristill

- Ristill eru útbrot með blöðrum sem oft eru sársaukafull. Venjulega koma þau fram á einum stað á líkamanum og geta varað í nokkrar vikur.
- Ristill er af völdum sömu veiru og veldur hlaupabólu.
- Eftir að þú hefur fengið hlaupabólu er veiran sem olli henni áfram í taugafrumum líkamans.
- Eftir mörg ár ef ónæmiskerfið (eðlilegt varnarkerfi líkamans) verður veikara (vegna aldurs, sjúkdóms eða lyfs sem þú tekur) getur veiran stundum valdið ristli.

Fylgikvillar sem tengjast ristli

Ristill getur leitt til fylgikvilla.

Algengustu fylgikvillar ristils eru:

- langvarandi taugaverkur – kallaður taugahvot sem fylgikvilli ristils. Eftir að ristilblöðurnar hafa gróið getur þú fengið verk sem getur varað í mánuði eða ár og getur verið alvarlegur.

Aðrir fylgikvillar ristils eru:

- ör þar sem blöðurnar voru.
- sýkingar í húð, lasleiki, vöðvalömun og tap á heyrn eða sjón – þeir fylgikvillar eru sjaldgæfari.

Verkun Shingrix

Shingrix minnir líkamann á veiruna sem veldur ristli. Það hjálpar ónæmiskerfinu (eðlilegu varnarkerfi líkamans) að vera viðbúið til að ráðast á veiruna og verja þig fyrir ristli og fylgikvillum hans.

2. Áður en byrjað er að nota Shingrix

Þú mátt ekki fá Shingrix

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6). Einkenni ofnæmisviðbragða geta m.a. verið kláðaútbrot, mæði og þroti í andliti eða tungu.

Þú mátt ekki fá Shingrix ef eitthvað af þessu á við um þig. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Shingrix er notað ef:

- þú ert með alvarlega sýkingu ásamt háum hita. Í þeim tilvikum gæti þurft að fresta bólusetningunni þar til þú hefur náð þér. Minniháttar sýking t.d. kvef ætti ekki að vera vandamál en talaðu við lækinn fyrst
- þú ert með blæðingavandamál eða færð auðveldlega marbletti.

Ef eitthvað af þessu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú færð Shingrix.

Yfirlit getur komið fram fyrir eða eftir hvaða inndælingu með nál sem er. Segðu því læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef það hefur liðið yfir þig við fyrri inndælingu.

Shingrix er ekki hægt að nota sem meðferð ef þú hefur þegar fengið ristil eða ristiltengda fylgikvilla.

Eins og á við um öll bóluefni þá getur verið að Shingrix veiti ekki fulla vörn hjá öllum sem eru bólusettir.

Notkun annarra lyfja samhliða Shingrix

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils eða ef þú hefur nýlega fengið eitthvert annað bóluefni.

Shingrix má gefa á sama tíma og önnur bóluefni eins og t.d. árstíðarbundið influensubóluefni (óvirkjað, án ónæmisglæðis), 23-sermisgerða pneumókokka fjölsykrubóluefni, 13-sermisgerða samtengt pneumókokka bóluefni, mótetnavakaskert barnaveiki-stífkrampa-ófrumuskipt kíghóstabóluefni (dTpa), COVID-19 mRNA bóluefni eða bóluefni gegn RS-veiru (framleitt með raðbrigðaerfðatækni, inniheldur ónæmisglæði). Mismunandi stungustaðir verða notaðir fyrir hvert bóluefni.

Líklegra getur verið að þú finnur fyrir hita og/eða skjálfta þegar 23-sermisgerða pneumókokka fjölsykrubóluefni er gefið á sama tíma og Shingrix.

Líklegra getur verið að þú finnur fyrir hrolli, þreytu, hita, vandamálum í maga og við meltingu (m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og/eða magaverkir), höfuðverk, vöðvaverkjum eða liðverkjum þegar COVID-19 mRNA bóluefni er gefið á sama tíma og Shingrix.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en bóluefnið er notað.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir sem nefndar eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ hér fyrir neðan geta haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú skalt þó ekki aka eða nota vélar ef þér líður illa.

Shingrix inniheldur pólýsorbit 80, natríum og kalíum

Lyfið inniheldur 0,08 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum skammti. Pólýsorbit gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig gefa á Shingrix

- Shingrix er gefið sem inndæling í vöðva (venjulega í upphandleggsvöðva).
- Þú færð 2 inndælingar með 2 mánaða millibili. Ef þörf er á sveigjanleika í bólusetningaráætluninni má gefa seinni skammtinn 2 til 6 mánuðum eftir fyrri skammtinn. Á grundvelli læknisfræðilegs ástands getur læknirinn einnig ráðlagt að þú fáið aðra inndælinguna 1 mánuði eftir fyrstu inndælinguna.
- Þú færð upplýsingar um hvenær þú átt að koma aftur til að fá seinni skammt Shingrix.

Vertu viss um að ljúka við heila bólusetningarlotu. Það hámarkar þá vernd sem Shingrix veitir.

Hægt er að gefa Shingrix ef þú hefur áður fengið bólusetningu með bóluefni með lifandi veikluðum ristli. Leitið ráða hjá lækni fyrir frekari upplýsingar.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu Shingrix:

Mjög algengar (geta komið fram eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefni):

- höfuðverkur
- vandamál í maga og við meltingu (m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og/eða magaverkir)
- vöðvaverkir
- verkur, roði og þroti á staðnum þar sem inndæling er gefin
- þreytutilfinning
- hrollur
- hiti.

Algengar (geta komið fram eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefni):

- kláði á staðnum þar sem inndæling er gefin
- almenn lasleikatilfinning.

Sjaldgæfar (geta komið fram eftir allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefni):

- bólgur kirtlar í hálsi, handarkrika eða nára
- liðverkir.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fram eftir allt að 1 af hverjum 1000 skömmtum af bóluefni):

- ofnæmisviðbrögð þ.m.t. útbrot, ofsakláði, þroti í andliti, tungu eða hálsi sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum (ofnæmisbjúgur)

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fram eftir allt að 1 af hverjum 10.000 skömmtum af bóluefni)

- taugaröskun sem byrjar venjulega með náladofa og máttleysi í útlimum og getur þróast í lömun í hluta eða öllum líkamanum (Guillain-Barré heilkenni)

Flestar aukaverkananna eru vægar til miðlungsmiklar og standa ekki lengi yfir.

Fullorðnir með skerta ónæmissvörun á aldrinum 18-49 ára geta fundir fyrir fleiri aukaverkunum samanborðið við fullorðna 50 ára og eldri með skerta ónæmissvörun.

Fullorðnir á aldrinum 50-69 ára geta fundið fyrir fleiri aukaverkunum samanborðið við fullorðna 70 ára og eldri.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Shingrix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Shingrix inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru:

Eftir blöndun inniheldur einn skammtur (0,5 ml):

Hlaupabólu-ristilveiru¹ glýkóprótein E ónæmisvaka² 50 míkróg

¹ Hlaupabólu-ristilveira (Varicella Zoster) = VZV

² Ónæmisglætt með AS01_B sem inniheldur:

plöntuútdrátt *Quillaja saponaria* Molina, þátt 21 (QS-21) 50 míkróg

3-O-desacyl-4'-monofosforýl lípíð A (MPL) úr *Salmonella minnesota*

50 míkróg

Glýkóprótein E er prótein sem er í hlaupabólu-ristilveirunni. Próteinið er ekki smitandi.

Ónæmisglæðirinn (AS01_B) er notaður til að bæta viðbrögð líkamans við bóluefninu.

- Önnur hjálparefni eru:
 - Stofn:** Súkrósi, polysorbat 80 (E 433), natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat (E 339), tvíkalíum fosfat (E 340).
 - Dreifa:** Dioleoyl phosphatidylcholin (E 322), kólesteról, natríumklóríð, vatnsfrítt tvínatríum fosfat (E 339), kalíum tvíhýdrógen fosfat (E 340) og vatn fyrir stungulyf.Sjá kafla 2 Shingrix inniheldur polysorbat 80, natríum og kalíum.

Lýsing á útliti Shingrix og pakkningastærðir

Stungulyfsstofn og dreifa, dreifa. Stungulyfsstofninn er hvítur.

Dreifan er ópallýsandi, litlaus til aðeins brúnleitur vökvi.

Ein pakkning af Shingrix inniheldur:

- Stungulyfsstofn (mótefnavaki) fyrir 1 skammt í hettuglasi
- Dreifu (ónæmisglæðir) fyrir 1 skammt í hettuglasi.

Shingrix er fáanlegt í pakkningu með 1 hettuglasi af stofni og 1 hettuglasi af dreifu eða í pakkningu með 10 hettuglösum af stofni og 10 hettuglösum með dreifu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Polska

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

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

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

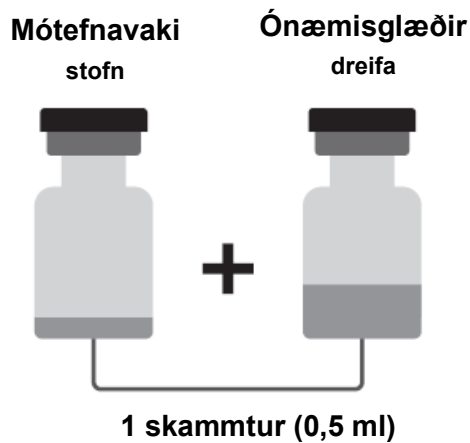
Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Í pakkingu af Shingrix er hettuglas með brúnu smelluloki sem inniheldur stofninn (mótefnavakann) og hettuglas með blágrænu smelluloki sem inniheldur dreifuna (ónæmisglæðinn). Stofninum og dreifunni á að blanda saman fyrir gjöf.



Stofninn og dreifuna á að skoða með tilliti til aðskotahluta og/eða útlitslegra frávika. Ef annað hvort kemur í ljós á ekki að blanda bóluefnið.

Blöndun Shingrix

Shingrix verður að blanda fyrir gjöf.

1. Dragið allt innihald hettuglassins með dreifunni upp í sprautu með viðeigandi nál (21G til 25G).
2. Setjið allt innihald sprautunnar í hettuglasið með stofninum.
3. Hristið varlega þar til stofninn er að fullu uppleystur.

Blandað bóluefnið er ópallýsandi, litlaus til aðeins brúnleitur vökvi.

Blandað bóluefnið á að skoða með tilliti til aðskotahluta og/eða útlitslegra frávika. Ef annað hvort kemur í ljós á ekki að gefa bóluefnið.

Eftir blöndun á að nota bóluefnið strax; ef það er ekki mögulegt á að geyma það í kæli (2°C - 8°C). Ef það er ekki notað innan 6 klst. á að farga því.

Fyrir gjöf

1. Dragið upp í sprautu allt innihald hettuglassins sem inniheldur blandað bóluefnið.
2. Skiptið um nál svo að ný nál sé notuð við gjöf bóluefnisins.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Shingrix stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni gegn ristli (herpes zoster) (framleitt með raðbrigðærðatækni, ónæmisglætt)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Shingrix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Shingrix
3. Hvernig gefa á Shingrix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Shingrix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Shingrix og við hverju það er notað

Notkun Shingrix

Shingrix er bóluefni sem stuðlar að því að koma í veg fyrir ristil (herpes zoster) og taugahvot sem fylgikvilla ristils (post-herpetic neuralgia (PHN)), sem er langvarandi taugaverkur sem fylgir ristli.

Shingrix er gefið:

- fullorðnum, 50 ára og eldri;
- fullorðnum, 18 ára og eldri sem eru í aukinni hættu á að fá ristil.

Shingrix á ekki að nota sem forvörn gegn hlaupabólu.

Hvað er ristill

- Ristill eru útbrot með blöðrum sem oft eru sársaukafull. Venjulega koma þau fram á einum stað á líkamanum og geta varað í nokkrar vikur.
- Ristill er af völdum sömu veiru og veldur hlaupabólu.
- Eftir að þú hefur fengið hlaupabólu er veiran sem olli henni áfram í taugafrumum líkamans.
- Eftir mörg ár ef ónæmiskerfið (eðlilegt varnarkerfi líkamans) verður veikara (vegna aldurs, sjúkdóms eða lyfs sem þú tekur) getur veiran stundum valdið ristli.

Fylgikvillar sem tengjast ristli

Ristill getur leitt til fylgikvilla.

Algengustu fylgikvillar ristils eru:

- langvarandi taugaverkur – kallaður taugahvot sem fylgikvilli ristils. Eftir að ristilblöðurnar hafa gróið getur þú fengið verk sem getur varað í mánuði eða ár og getur verið alvarlegur.

Aðrir fylgikvillar ristils eru:

- ör þar sem blöðurnar voru.
- sýkingar í húð, lasleiki, vöðvalömun og tap á heyrn eða sjón – þeir fylgikvillar eru sjaldgæfari.

Verkun Shingrix

Shingrix minnir líkamann á veiruna sem veldur ristli. Það hjálpar ónæmiskerfinu (eðlilegu varnarkerfi líkamans) að vera viðbúið til að ráðast á veiruna og verja þig fyrir ristli og fylgikvillum hans.

2. Áður en byrjað er að nota Shingrix

Þú mátt ekki fá Shingrix

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6). Einkenni ofnæmisviðbragða geta m.a. verið kláðaútbrot, mæði og þroti í andliti eða tungu.

Þú mátt ekki fá Shingrix ef eitthvað af þessu á við um þig. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Shingrix er notað ef:

- þú ert með alvarlega sýkingu ásamt háum hita. Í þeim tilvikum gæti þurft að fresta bólusetningunni þar til þú hefur náð þér. Minniháttar sýking t.d. kvef ætti ekki að vera vandamál en talaðu við lækinn fyrst
- þú ert með blæðingavandamál eða færð auðveldlega marbletti.

Ef eitthvað af þessu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú færð Shingrix.

Yfirlit getur komið fram fyrir eða eftir hvaða inndælingu með nál sem er. Segðu því læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef það hefur liðið yfir þig við fyrri inndælingu.

Shingrix er ekki hægt að nota sem meðferð ef þú hefur þegar fengið ristil eða ristiltengda fylgikvilla.

Eins og á við um öll bóluefni þá getur verið að Shingrix veiti ekki fulla vörn hjá öllum sem eru bólusettir.

Notkun annarra lyfja samhliða Shingrix

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils eða ef þú hefur nýlega fengið eitthvert annað bóluefni.

Shingrix má gefa á sama tíma og önnur bóluefni eins og t.d. árstíðarbundið influensubóluefni (óvirkjað, án ónæmisglæðis), 23-sermisgerða pneumókokka fjölsykrubóluefni, 13-sermisgerða samtengt pneumókokka bóluefni, mótetnavakaskert barnaveiki-stífkrampa-ófrumuskipt kíghóstabóluefni (dTpa), COVID-19 mRNA bóluefni eða bóluefni gegn RS-veiru (framleitt með raðbrigðaerfðatækni, inniheldur ónæmisglæði). Mismunandi stungustaðir verða notaðir fyrir hvert bóluefni.

Líklegra getur verið að þú finnst fyrir hita og/eða skjálfta þegar 23-sermisgerða pneumókokka fjölsykrubóluefni er gefið á sama tíma og Shingrix.

Líklegra getur verið að þú finnst fyrir hrolli, þreytu, hita, vandamálum í maga og við meltingu (m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og/eða magaverkir), höfuðverk, vöðvaverkjum eða liðverkjum þegar COVID-19 mRNA bóluefni er gefið á sama tíma og Shingrix.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en bóluefnið er notað.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir sem nefndar eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ hér fyrir neðan geta haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú skalt þó ekki aka eða nota vélar ef þér líður illa.

Shingrix inniheldur pólýsorbit 80, natríum og kalíum

Lyfið inniheldur 0,08 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum skammti. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig gefa á Shingrix

- Shingrix er gefið sem inndæling í vöðva (venjulega í upphandleggsvöðva).
- Þú færð 2 inndælingar með 2 mánaða millibili. Ef þörf er á sveigjanleika í bólusetningaráætluninni má gefa seinni skammtinn 2 til 6 mánuðum eftir fyrri skammtinn. Á grundvelli læknisfræðilegs ástands getur læknirinn einnig ráðlagt að þú fáið aðra inndælinguna 1 mánuði eftir fyrstu inndælinguna.
- Þú færð upplýsingar um hvenær þú átt að koma aftur til að fá seinni skammt Shingrix.

Vertu viss um að ljúka við heila bólusetningarlotu. Það hámarkar þá vernd sem Shingrix veitir.

Hægt er að gefa Shingrix ef þú hefur áður fengið bólusetningu með bóluefni með lifandi veikluðum ristli. Leitið ráða hjá lækni fyrir frekari upplýsingar.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu Shingrix:

Mjög algengar (geta komið fram eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefni):

- höfuðverkur
- vandamál í maga og við meltingu (m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og/eða magaverkir)
- vöðvaverkir
- verkur, roði og þroti á staðnum þar sem inndæling er gefin
- þreytutilfinning
- hrollur
- hiti.

Algengar (geta komið fram eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefni):

- kláði á staðnum þar sem inndæling er gefin
- almenn lasleikatilfinning.

Sjaldgæfar (geta komið fram eftir allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefni):

- bólgur kirtla í hálsi, handarkrika eða nára
- liðverkir.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fram eftir allt að 1 af hverjum 1000 skömmtum af bóluefni):

- ofnæmisviðbrögð þ.m.t. útbrot, ofsakláði, þroti í andliti, tungu eða hálsi sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum (ofnæmisbjúgur)

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fram eftir allt að 1 af hverjum 10.000 skömmtum af bóluefni)

- taugaröskun sem byrjar venjulega með náladofa og máttleysi í útlimum og getur þróast í lömun í hluta eða öllum líkamanum (Guillain-Barré heilkenni)

Flestar aukaverkananna eru vægar til miðlungsmiklar og standa ekki lengi yfir.

Fullorðnir með skerta ónæmissvörun á aldrinum 18-49 ára geta fundir fyrir fleiri aukaverkunum samanborðið við fullorðna 50 ára og eldri með skerta ónæmissvörun.

Fullorðnir á aldrinum 50-69 ára geta fundið fyrir fleiri aukaverkunum samanborið við fullorðna 70 ára og eldri.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Shingrix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Shingrix inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru:

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:

Hlaupabólu-ristilveiru¹ glýkóprótein E ónæmisvaka² 50 míkróg

¹ Hlaupabólu-ristilveira (Varicella Zoster) = VZV

² ónæmisglætt með AS01_B sem inniheldur:

plöntuútdrátt *Quillaja saponaria* Molina, þátt 21 (QS-21) 50 míkróg

3-O-desacyl-4'-monofosforýl lípíð A (MPL) úr *Salmonella minnesota*

50 míkróg

Glýkóprótein E er prótein sem er í hlaupabólu-ristilveirunni. Próteinið er ekki smitandi.

Ónæmisglæðirinn (AS01_B) er notaður til að bæta viðbrögð líkamans við bóluefninu.

- Önnur hjálparefni eru:

Súkrósi, polysorbat 80 (E°433), natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat (E°339), tvíkalíum fosfat (E°340), dioleoyl phosphatidylcholin (E 322), kólesteról, natríumklóríð, vatnsfrítt tvínatríum fosfat (E°339), kalíum tvíhýdrógen fosfat (E 340) og vatn fyrir stungulyf.

Sjá kafla 2 Shingrix inniheldur polysorbat 80, natríum og kalíum.

Lýsing á útliti Shingrix og pakkningastærðir

Stungulyf, dreifa (stungulyf) í áfylltri sprautu.

Dreifan er ópallýsandi, litlaus til aðeins brúnleitur vökvi.

Shingrix er fáanlegt í 1-skammta áfylltri sprautu án nála, í pakkningastærðunum 1 eða 10.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: ++40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

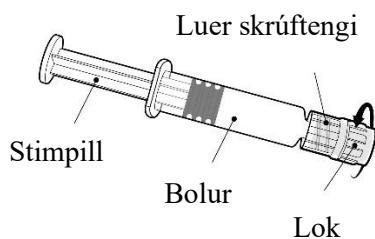
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

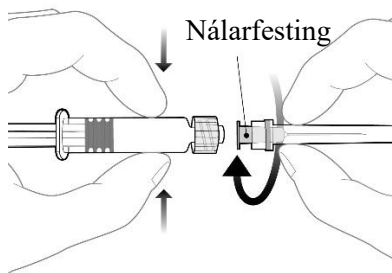
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Skoða á bóluefnið með tilliti til aðskotaagna og/eða útlitslegra frávika. Ef annað hvort kemur í ljós má ekki gefa bóluefnið.

Leiðbeiningar fyrir áfylltu sprautuna

Halda á um bol sprautunnar, ekki stimpilinn. Sprautulokið er skrúfað af með því að snúa því rangsælis.



Nálin er fest við með því að tengja nálarfestinguna við Luer skrúftengið og snúa réttisælis fjórðung úr hring þar til fundið er fyrir því að hún læsist. Ekki toga sprautustimpilinn út úr bolnum. Ef það gerist má ekki gefa bóluefnið.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.