BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Shingrix poeder en suspensie voor suspensie voor injectie
Herpes zoster-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):
Varicellazostervirus[1]-glycoproteïne E-antigeen[2,3] 50 microgram

[1] varicellazostervirus
[2] met $AS01_B$ als adjuvans waarin:
plantenextract van *Quillaja saponaria* Molina, fractie 21 (QS-21) 50 microgram
3-O-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) afkomstig van *Salmonella minnesota* 50 microgram
[3] glycoproteïne E (gE) geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese Hamster Ovary,* CHO) met recombinant DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke dosis bevat 0,08 milligram polysorbaat 80 (E 433) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en suspensie voor suspensie voor injectie

Het poeder is wit.
De suspensie is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Shingrix is geïndiceerd voor de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie bij:
- volwassenen van 50 jaar of ouder;
- volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op herpes zoster.

Het gebruik van Shingrix moet in overeenstemming zijn met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het primaire vaccinatieschema bestaat uit twee doses van elk 0,5 ml: een eerste dosis gevolgd door een tweede dosis 2 maanden later.
Indien flexibiliteit in het vaccinatieschema noodzakelijk is, kan de tweede dosis 2 tot 6 maanden na de eerste dosis worden toegediend (zie rubriek 5.1).

Bij personen bij wie sprake is of bij wie in de toekomst sprake zou kunnen zijn van immunodeficiëntie of immuunsuppressie vanwege ziekte of behandeling en die baat zouden kunnen hebben bij een korter vaccinatieschema, kan de tweede dosis 1 tot 2 maanden na de eerste dosis worden gegeven (zie rubriek 5.1).

De behoefte aan boosterdoses na het primaire vaccinatieschema is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Shingrix kan met hetzelfde schema worden toegediend aan personen die eerder zijn gevaccineerd met levend, verzwakt herpes zoster-vaccin (zie rubriek 5.1).

Shingrix is niet geïndiceerd voor de preventie van een primaire infectie door varicellazostervirus (waterpokken).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Shingrix bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorafgaand aan de immunisatie

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moet geschikte medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar zijn in geval van een anafylactische reactie na de toediening van het vaccin.

Net als bij andere vaccins moet de vaccinatie met Shingrix uitgesteld worden bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou echter niet moeten leiden tot uitstel van de vaccinatie.

Net als bij alle vaccins induceert vaccinatie mogelijk niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons.

Het vaccin is uitsluitend voor profylactisch gebruik en is niet bedoeld voor de behandeling van vastgestelde klinische ziekte.

Shingrix mag niet intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Subcutane toediening wordt niet aanbevolen.
Onjuiste toediening via de subcutane route kan leiden tot een toename van tijdelijke lokale reacties.

Shingrix dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan mensen met trombocytopenie of een coagulatieaandoening, aangezien bij deze personen na intramusculaire toediening een bloeding kan optreden.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie door een psychogene reactie op de naaldinjectie. Dit kan gepaard gaan met een aantal neurologische symptomen, zoals tijdelijke

visuele stoornissen, paresthesie en tonisch-clonische bewegingen van ledematen gedurende het bijkomen. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Er zijn geen gegevens over de veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid ter ondersteuning van het vervangen van een dosis Shingrix met een ander herpes zoster-vaccin.

Hulpstoffen met bekend effect

Polysorbaat 80
Dit middel bevat 0,08 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kalium
Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Shingrix kan gelijktijdig worden gegeven met een seizoensgebonden influenzavaccin (geïnactiveerd, zonder adjuvans), een 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin (PPV23), een 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV13), een
difterie (gereduceerde antigeeninhoud)-tetanus-acellulair pertussisvaccin (dTpa), een coronavirusziekte 2019 (COVID-19) boodschapper-ribonucleïnezuur (mRNA)-vaccin of een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin (recombinant, met adjuvans). De vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

De bijwerkingen koorts en rillingen kwamen vaker voor wanneer PPV23-vaccin gelijktijdig werd toegediend met Shingrix (respectievelijk 16% en 21%) in vergelijking met wanneer Shingrix alleen werd gegeven (7% voor beide bijwerkingen).

Bij volwassenen van 50 jaar en ouder werden systemische bijwerkingen die zeer vaak werden gemeld (zie tabel 1; zoals myalgie 32,9%, vermoeidheid 32,2% en hoofdpijn 26,3%) en artralgie, die soms werd gemeld, na toediening van alleen Shingrix met een verhoogde frequentie gemeld wanneer Shingrix gelijktijdig werd toegediend met een COVID-19 mRNA-vaccin (myalgie 64%, vermoeidheid 51,7%, hoofdpijn 39%, artralgie 30,3%).

Gelijktijdige toediening van Shingrix met andere vaccins dan hierboven vermeld is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Shingrix bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Shingrix te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

De effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van de toediening van Shingrix aan hun moeders is niet onderzocht.
Het is niet bekend of Shingrix in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte effecten met betrekking tot vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Shingrix kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen in de 2-3 dagen na vaccinatie. Vermoeidheid en malaise kunnen voorkomen na toediening (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij volwassenen van 50 jaar of ouder waren de meest gemelde bijwerkingen pijn op de injectieplaats (68,1% totaal/dosis; 3,8% ernstig/dosis), myalgie (32,9% totaal/dosis; 2,9% ernstig/dosis), vermoeidheid (32,2% totaal/dosis; 3,0% ernstig/dosis) en hoofdpijn (26,3% totaal/dosis; 1,9% ernstig/dosis). De meeste van deze reacties hielden niet lang aan (mediane duur van 2 tot 3 dagen). Bijwerkingen die als 'ernstig' werden gemeld, duurden 1 tot 2 dagen.
Bij volwassenen ≥ 18 jaar met immunodeficiëntie of immuunsuppressie vanwege ziekte of behandeling (dit wordt ook wel immuungecompromitteerd genoemd) kwam het veiligheidsprofiel overeen met het veiligheidsprofiel dat is gezien bij volwassenen van 50 jaar of ouder. Er zijn beperkte gegevens over volwassenen van 18-49 jaar met een verhoogd risico op herpes zoster die niet immuungecompromitteerd zijn.

In het algemeen was er een hogere incidentie van bepaalde bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen:
- onderzoeken bij immuungecompromitteerde volwassenen van ≥ 18 jaar (gepoolde analyse): de incidentie van pijn op de injectieplaats, vermoeidheid, myalgie, hoofdpijn, rillingen en koorts was hoger bij volwassenen van 18-49 jaar in vergelijking met mensen van 50 jaar of ouder.
- onderzoeken bij volwassenen van ≥ 50 jaar (gepoolde analyse): de incidentie van myalgie, vermoeidheid, hoofdpijn, rillingen, koorts en maag-darmstelselsymptomen was hoger bij volwassenen van 50-69 jaar in vergelijking met mensen van 70 jaar of ouder.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Het hieronder weergegeven veiligheidsprofiel is gebaseerd op een gepoolde analyse van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 5.887 volwassenen van 50-69 jaar en 8.758 volwassenen van ≥ 70 jaar. Van deze 14.645 volwassenen werden er 7.408 opgenomen in een langetermijnverlengingsonderzoek met follow-up gedurende een follow-upperiode van ongeveer 11 jaar vanaf het moment van vaccinatie.

In klinische onderzoeken bij immuungecompromitteerde volwassenen van ≥ 18 jaar (1.587 personen) komt het veiligheidsprofiel overeen met de gegevens in tabel 1 hieronder.

Bijwerkingen die zijn gemeld tijdens de postmarketingsurveillance staan ook in de tabel hieronder. De gemelde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak	(≥ 1/10)
Vaak	(≥ 1/100, < 1/10)
Soms	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden	(< 1/10.000)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse[1]	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder rash, urticaria en angio-oedeem[2]
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	hoofdpijn
	Zeer zelden	Guillain-Barré-syndroom[3]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	maag-darmstelselsymptomen (waaronder misselijkheid, braken, diarree en/of abdominale pijn)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	myalgie
	Soms	artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	injectieplaatsreacties (zoals pijn, roodheid, zwelling), vermoeidheid, koude rillingen, koorts
	Vaak	injectieplaatspruritus, malaise
	Soms	injectieplaatsverharding

[1]Volgens de terminologie van de MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities)*
[2]Bijwerkingen die spontaan zijn gemeld
[3]Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Postmarketing observationele onderzoeken naar het risico op Guillain-Barré-syndroom

In twee vergelijkbare postmarketing observationele onderzoeken in de VS bij personen van 65 jaar en ouder werd een verhoogd risico op Guillain-Barré-syndroom (naar schatting 3 tot 7 extra gevallen per miljoen toegediende doses) waargenomen in de 42 dagen na toediening van een dosis Shingrix. Uit verdere analyses bleek dat het verhoogde risico werd waargenomen na de eerste dosis Shingrix (naar schatting 6 tot 12 extra gevallen van Guillain-Barré-syndroom per miljoen toegediende doses), terwijl er geen verhoogd risico werd waargenomen na de tweede dosis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, varicellazostervirusvaccins, ATC-code: J07BK03

Werkingsmechanisme

Door het varicellazostervirus-specifieke antigeen (gE) te combineren met een adjuvantsysteem ($AS01_B$) is Shingrix ontworpen om antigeenspecifieke cellulaire en humorale immuunresponsen op te roepen bij personen met een al bestaande immuniteit tegen varicellazostervirus.

Niet-klinische gegevens tonen aan dat $AS01_B$ een lokale en voorbijgaande activering van het aangeboren immuunsysteem oproept via specifieke moleculaire routes. Dit faciliteert de rekrutering en activering van antigeen-presenterende cellen die van gE-afgeleide antigenen transporteren naar de drainerende lymfeklier, wat vervolgens leidt tot de vorming van gE-specifieke CD4+-T-cellen en antilichamen. Het adjuvante effect van $AS01_B$ wordt veroorzaakt door interacties tussen MPL en QS-21 geformuleerd in liposomen.

Klinische werkzaamheid van Shingrix

Werkzaamheid tegen herpes zoster en postherpetische neuralgie

Er werden twee placebogecontroleerde, voor de waarnemer geblindeerde fase III-werkzaamheidsonderzoeken naar Shingrix uitgevoerd bij volwassenen ≥ 50 jaar waarbij 2 doses werden toegediend met een tussenpoos van 2 maanden:

- ZOE-50 (Zoster-006): volledig gevaccineerd cohort (*Total Vaccinated Cohort*, TVC) van 15.405 volwassenen van ≥ 50 jaar die ten minste één dosis Shingrix (N = 7.695) of placebo (N = 7.710) kregen.
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC van 13.900 volwassenen van ≥ 70 jaar die ten minste één dosis Shingrix (N = 6.950) of placebo (N = 6.950) kregen.

De onderzoeken waren niet ontworpen om werkzaamheid aan te tonen bij subgroepen van personen met een zwakke gezondheid, waaronder diegenen met meerdere comorbiditeiten, hoewel deze personen niet uitgesloten waren van de onderzoeken.

Er werden twee placebogecontroleerde, voor de waarnemer geblindeerde fase III-onderzoeken ter beoordeling van de werkzaamheid van Shingrix uitgevoerd bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar die 2 doses kregen toegediend met een tussenpoos van 1-2 maanden:

- Zoster-002: TVC van 1.846 ontvangers van een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (aHSCT) die 50-70 dagen na de transplantatie ten minste één dosis Shingrix (N = 922) of placebo (N = 924) kregen. 21,3% (Shingrix) en 20,5% (placebo) van de patiënten kregen ten minste één immuunsuppressieve (IS) behandeling (gedurende ten minste één dag) van HSCT tot aan 30 dagen na dosis 2 (TVC). Het aandeel patiënten met een onderliggende aandoening was: 53,1% (Shingrix) en 53,4% (placebo) voor multipel myeloom (MM) en 46,9% (Shingrix) en 46,6% (placebo) voor andere diagnoses.
- Zoster-039: TVC van 562 personen met hematologische maligniteiten die ten minste één dosis Shingrix (N = 283) of placebo (N = 279) kregen tijdens een behandelkuur tegen kanker (37%) of na de laatste volledige behandelkuur tegen kanker (63%). Het aandeel patiënten met een onderliggende aandoening was: 70,7% (Shingrix) en 71,3% (placebo) voor MM en andere ziekten, 14,5% (Shingrix) en 14,0% (placebo) voor non-Hodgkin B-cellymfoom (NHBCL) en 14,8% (Shingrix) en 14,7% (placebo) voor chronische lymfatische leukemie (CLL).

Deze onderzoeken waren niet bedoeld om de invloed van gelijktijdig gebruik van IS behandeling op de werkzaamheid van het vaccin te bepalen of om specifieke IS behandelingen op de werkzaamheid van het vaccin te beoordelen. De meeste ontvangers van het vaccin kregen geen immuunsuppressieve behandeling ten tijde van de vaccinatie (zie hierboven). Niet alle vormen van IS behandelingen werden gebruikt bij de bestudeerde populaties.

De incidentie van gevallen van herpes zoster en postherpetische neuralgie evenals de werkzaamheid van het vaccin werden beoordeeld in het gemodificeerde volledig gevaccineerde cohort (*modified*

Total Vaccinated Cohort, mTVC), d.w.z. na exclusie van de volwassenen die geen tweede dosis van het vaccin kregen of die een bevestigde diagnose van herpes zoster hadden binnen één maand na de tweede dosis.

Shingrix verlaagde significant de incidentie van herpes zoster in vergelijking met placebo bij:
- volwassenen ≥ 50 jaar (ZOE-50): 6 vs. 210 gevallen;
- volwassenen ≥ 70 jaar (gepoolde analyse van ZOE-50 en ZOE-70): 25 vs. 284 gevallen;
- volwassenen ≥ 18 jaar met een aHSCT (Zoster-002): 49 vs. 135 gevallen;
- volwassenen ≥ 18 jaar met hematologische maligniteiten (Zoster-039): 2 vs. 14 gevallen. De werkzaamheid van het vaccin werd post-hoc berekend.

De werkzaamheidsresultaten van het vaccin tegen herpes zoster staan in tabel 2.

Tabel 2: Werkzaamheid van Shingrix tegen herpes zoster (HZ) (mTVC)

Leeftijd (in jaren)	**Shingrix**			**Placebo**			**Werkzaamheid vaccin (in %)** [95%-BI]
	Aantal beoor-deelbare personen	**Aantal HZ-gevallen**	**Incidentie per 1.000 persoons-jaren**	**Aantal beoordeel-bare personen**	**Aantal HZ-gevallen**	**Incidentie per 1.000 persoons-jaren**	
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]
Gepoolde ZOE-50 en 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* (ontvangers van een aHSCT[#])**							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	**68,2** [55,5; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	**71,8** [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	**67,3** [52,6; 77,9]
Zoster-039 (patiënten met hematologische maligniteiten[#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	**87,2**** [44,2; 98,6]

BI Betrouwbaarheidsinterval
* Gedurende een mediane follow-up periode van 3,1 jaar
** Gedurende een mediane follow-up periode van 4,0 jaar
Gegevens van proefpersonen ≥ 70 jaar zijn afkomstig uit de vooraf gespecificeerde gepoolde analyses van ZOE-50 en ZOE-70 (mTVC), aangezien deze analyses de meest robuuste schattingen bieden voor de werkzaamheid van het vaccin in deze leeftijdsgroep.

*** Gedurende een mediane follow-up periode van 21 maanden
**** Berekening van vaccinwerkzaamheid werd post-hoc uitgevoerd; mediane follow-up periode van 11,1 maanden
# Antivirale profylaxe volgens de lokaal gebruikelijke zorg was toegestaan

Ongeveer 13.000 personen met onderliggende medische aandoeningen, waaronder aandoeningen die gepaard gaan met een hoger risico op herpes zoster werden geïncludeerd in ZOE-50 en ZOE-70. Een post-hoc analyse van de werkzaamheid tegen bevestigde herpes zoster bij patiënten met algemene aandoeningen (chronische nieraandoening, chronische obstructieve longziekte, kransslagaderaandoening, depressie of diabetes mellitus) geeft aan dat de vaccinwerkzaamheid in lijn is met de algehele werkzaamheid tegen herpes zoster.

Shingrix verlaagde significant de incidentie van postherpetische neuralgie in vergelijking met placebo bij:
- volwassenen ≥ 50 jaar (ZOE-50): 0 vs. 18 gevallen;
- volwassenen ≥ 70 jaar (gepoolde analyse van ZOE-50 en ZOE-70): 4 vs. 36 gevallen;
- volwassenen ≥ 18 jaar met een aHSCT (Zoster-002): 1 vs. 9 gevallen.

De werkzaamheidsresultaten van het vaccin tegen postherpetische neuralgie staan in tabel 3.

Tabel 3: Werkzaamheid van Shingrix tegen postherpetische neuralgie (PHN) (mTVC)

Leeftijd (in jaren)	**Shingrix**			**Placebo**			**Werkzaamheid vaccin (in %)** [95%-BI]
	Aantal beoor-deelbare personen	**Aantal PHN*-gevallen**	**Incidentie per 1.000 persoons-jaren**	**Aantal beoor-deelbare personen**	**Aantal PHN*-gevallen**	**Incidentie per 1.000 persoons-jaren**	
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]
Gepoolde ZOE-50 en 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** (ontvangers van een aHSCT[#])**							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	**89,3** [22,5; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	**100,0**[§] [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	**88,0** [10,4; 99,8]

* Postherpetische neuralgie werd gedefinieerd als met zoster gepaard gaande pijn, beoordeeld als ≥ 3 (op een schaal van 0-10), die aanhield of optrad meer dan 90 dagen na het eerste begin van de uitslag door zoster, gebruikmakende van de *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI)

BI Betrouwbaarheidsinterval
** Gedurende een mediane follow-up periode van 4,1 jaar
*** Gedurende een mediane follow-up periode van 4,0 jaar
Gegevens van proefpersonen ≥ 70 jaar zijn afkomstig uit de vooraf gespecificeerde gepoolde analyses van ZOE-50 en ZOE-70 (mTVC), aangezien deze analyses de meest robuuste schattingen bieden voor de werkzaamheid van het vaccin in deze leeftijdsgroep.
**** Gedurende een mediane follow-up periode van 21 maanden
§ Statistisch niet significant
# Antivirale profylaxe volgens de lokaal gebruikelijke zorg was toegestaan

Het voordeel van Shingrix bij de preventie van postherpetische neuralgie kan toegeschreven worden aan het effect van het vaccin in de preventie van herpes zoster. Een verdere verlaging van de incidentie van postherpetische neuralgie bij personen met bevestigde herpes zoster kon niet worden aangetoond vanwege het beperkte aantal herpes zoster-gevallen in de vaccingroep.

In het vierde jaar na vaccinatie was de werkzaamheid tegen herpes zoster 93,1% (95%-BI: 81,2; 98,2) en 87,9% (95%-BI: 73,3; 95,4) bij respectievelijk volwassenen van ≥ 50 jaar (ZOE-50) en volwassenen van ≥ 70 jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold).

Tijdens een follow-up periode die 1 maand na dosis 2 begon (d.w.z. overeenkomend met ongeveer 6 maanden na aHSCT) en die duurde tot 1 jaar na aHSCT (dit is de periode waarin het risico op herpes zoster het grootst is), was in Zoster-002 de werkzaamheid tegen herpes zoster 76,2% (95%-BI: 61,1; 86,0).

Werkzaamheid tegen herpes zoster-gerelateerde complicaties anders dan postherpetische neuralgie

De beoordeelde herpes zoster-gerelateerde complicaties (met uitzondering van postherpetische neuralgie) waren: herpes zoster-vasculitis, gedissemineerde ziekte, oftalmische complicaties, neurologische complicaties waaronder beroerte en viscerale ziekte. In de gepoolde analyse van ZOE-50 en ZOE-70 verminderde Shingrix significant deze herpes zoster-gerelateerde complicaties met 93,7% (95%-BI: 59,5; 99,9) en 91,6% (95%-BI: 43,3; 99,8), respectievelijk bij volwassenen van ≥ 50 jaar (1 vs. 16 gevallen) en volwassenen van ≥ 70 jaar (1 vs. 12 gevallen). Tijdens deze studies werden geen gevallen van viscerale ziekte of beroerte gemeld.

In Zoster-002 verminderde Shingrix de herpes zoster-gerelateerde complicaties significant met 77,8% (95%-BI: 19,0; 96,0) bij ontvangers van een aHSCT ≥ 18 jaar (3 vs. 13 gevallen).

Daarnaast verlaagde Shingrix in Zoster-002 het aantal ziekenhuisopnames vanwege herpes zoster significant met 84,7% (95%-BI: 32,1; 96,6) (2 vs. 13 gevallen).

Effect van Shingrix op herpes zoster-gerelateerde pijn

In totaliteit was er in ZOE-50 en ZOE-70 een algemene trend naar minder ernstige herpes zoster-gerelateerde pijn bij personen die met Shingrix waren gevaccineerd in vergelijking met placebo. Als gevolg van de hoge vaccinwerkzaamheid tegen herpes zoster was er een lager aantal doorbraakgevallen, en daarom was het niet mogelijk om solide conclusies te trekken over deze eindpunten.

Bij personen ≥ 70 jaar met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold) verminderde Shingrix significant het gebruik en de duur van medicatie voor herpes zoster-gerelateerde pijn met respectievelijk 39,0% (95%-BI: 11,9; 63,3) en 50,6% (95%-BI: 8,8; 73,2). De mediane duur van het gebruik van pijnmedicatie was respectievelijk 32,0 en 44,0 dagen in de Shingrix- en in de placebogroep.

Bij personen met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode verminderde Shingrix significant de maximale gemiddelde pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 3,9 vs. 5,5, P-waarde = 0,049 en gemiddeld = 4,5 vs. 5,6, P-waarde = 0,043, bij proefpersonen

≥ 50 jaar (ZOE-50) en ≥ 70 jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold)). Daarnaast verminderde Shingrix bij proefpersonen ≥ 70 jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold) significant de maximale ergste pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 5,7 vs. 7,0, P-waarde = 0,032).
De ziektelast (*burden-of-illness*, BOI)-score omvat de incidentie van herpes zoster met de ernst en de duur van acute en chronische herpes zoster-gerelateerde pijn gedurende een periode van 6 maanden na het eerste begin van uitslag.
De werkzaamheid in het verminderen van de ziektelast was 98,4% (95%-BI: 92,2; 100) bij proefpersonen van ≥ 50 jaar (ZOE-50) en 92,1% (95%-BI: 90,4; 93,8) bij proefpersonen van ≥ 70 jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold).

In Zoster-002 verminderde Shingrix de duur van ernstige 'ergste' herpes zoster-gerelateerde pijn significant met 38,5% (95%-BI: 11,0; 57,6) bij ontvangers van een aHSCT ≥ 18 jaar met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode. Shingrix verminderde significant de maximale gemiddelde pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 4,7 vs. 5,7; P-waarde = 0,018) en de maximale ergste pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 5,8 vs. 7,1, P-waarde = 0,011).

Het percentage proefpersonen met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode in Zoster-002 dat ten minste één vorm van pijnmedicatie gebruikte was 65,3% en 69,6% in respectievelijk de Shingrix- en placebogroep. De mediane duur van het gebruik van pijnmedicatie was 21,5 en 47,5 dagen in respectievelijk de Shingrix- en placebogroep.

Daarnaast was in Zoster-002 de werkzaamheid in het verminderen van de BOI-score 82,5% (95%-BI: 73,6%; 91,4%).

Langetermijnwerkzaamheid tegen herpes zoster, postherpetische neuralgie en herpes zoster-gerelateerde complicaties anders dan postherpetische neuralgie

Er werd een open-label fase IIIb-langetermijnfollow-uponderzoek met Shingrix (Zoster-049) uitgevoerd met volwassenen ≥ 50 jaar uit ZOE-50 en ZOE-70. Proefpersonen werden geïncludeerd ongeveer vijf jaar na toediening van Shingrix in ZOE-50 of ZOE-70. Volwassenen bij wie sprake is van immunodeficiëntie of immuunsuppressie vanwege ziekte of therapie werden uitgesloten bij de aanvang van het onderzoek. Het TVC voor werkzaamheidsbeoordeling omvatte 7.408 personen (d.w.z. 50,6% van 14.645 personen opgenomen in het TVC voor werkzaamheidsbeoordeling voor de onderzoeken ZOE-50 en ZOE-70). De persistentie van de werkzaamheid blijft onbekend in de populatie van immuungecompromitteerde patiënten/patiënten met immuunsuppressie.

De werkzaamheid van het vaccin tegen herpes zoster, postherpetische neuralgie en herpes zoster-gerelateerde complicaties anders dan postherpetische neuralgie werd op basis van beschrijvende statistieken berekend voor het mTVC (d.w.z. na exclusie van de personen die in de primaire onderzoeken geen tweede dosis van het vaccin hadden kregen of bij wie zich binnen één maand na de tweede dosis een bevestigd geval van herpes zoster had ontwikkeld). Aangezien de werkzaamheid werd geschat met betrekking tot de eerste of enige gebeurtenis, werden personen die last kregen van een herpes zoster, postherpetische neuralgie of herpes zoster-gerelateerde complicatie (anders dan postherpetische neuralgie) tijdens de onderzoeken ZOE-50 en ZOE-70 uitgesloten van de bijbehorende werkzaamheidsanalyses gedurende de looptijd van Zoster-049. De schattingen van de incidentie in de controlegroep voor beoordeling van de vaccinwerkzaamheid tijdens het onderzoek Zoster-049, waren historisch van aard; deze waren afgeleid van gegevens uit de placebogroepen van ZOE-50 en ZOE-70.
De resultaten ten aanzien van de langetermijnwerkzaamheid van Shingrix tegen herpes zoster, van ongeveer 5 jaar tot ongeveer 11 jaar na vaccinatie, staan in tabel 4.

Tabel 4: Langetermijnwerkzaamheid van Shingrix tegen herpes zoster (HZ) (mTVC) van ongeveer 5 jaar tot ongeveer 11 jaar na vaccinatie

Leeftijd ten tijde van vaccinatie (jaren)	Shingrix			Placebo/Historische controle*			Werkzaam-heid vaccin** (%) [95%-BI]
	Aantal beoor-deelbare personen	Aantal HZ-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	Aantal beoor-deelbare personen	Aantal HZ-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	
Gedurende Zoster-049							
≥ 50	7.258	69	1,8	7.258	341	8,7	**79,8** [73,7; 84,6]
50 - 59	2.043	12	1,0	2.043	90	7,7	**86,7** [75,6; 93,4]
60 - 69	1.242	9	1,3	1.242	70	10,1	**87,1** [74,2; 94,4]
≥ 70	3.973	48	2,4	3.973	179	8,8	**73,2** [62,9; 80,9]

BI Betrouwbaarheidsinterval
* De placebogroep van ZOE-50/ZOE-70 werd gebruikt voor de analyse van jaar 1 tot en met jaar 4 en om de historische controlegegevens voor jaar 6 en later te vormen in Zoster-049
** Beschrijvende werkzaamheidsanalyse
Zoster-049 mTVC startte mediaan 5,6 jaar na de vaccinatie in ZOE-50/ZOE-70 en eindigde mediaan 11,4 jaar na vaccinatie.

In het elfde jaar na vaccinatie was de werkzaamheid tegen herpes zoster 82,0% (95%-BI: 63,0; 92,2) bij personen ≥ 50 jaar (Shingrix-groep: N = 5.849), 86,7% (95%-BI: 42,7; 98,5) bij personen 50 – 59 jaar (Shingrix-groep: N = 1.883), 100,0% (95%-BI: 65,1; 100,0) bij personen 60 – 69 jaar (Shingrix-groep: N = 1.075) en 72,0% (95%-BI: 33,4; 89,8) bij personen ≥ 70 jaar (Shingrix-groep: N = 2.891).

De resultaten ten aanzien van de langetermijnwerkzaamheid van Shingrix tegen postherpetische neuralgie, van ongeveer 5 jaar tot ongeveer 11 jaar na vaccinatie, staan in tabel 5.

Tabel 5: Langetermijnwerkzaamheid van Shingrix tegen postherpetische neuralgie (PHN) (mTVC) van ongeveer 5 jaar tot ongeveer 11 jaar na vaccinatie

Leeftijd ten tijde van vaccinatie (jaren)	Shingrix			Placebo/Historische controle*			Werkzaam-heid vaccin*** (%) [95%-BI]
	Aantal beoor-deelbare personen	Aantal PHN**-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	Aantal beoor-deelbare personen	Aantal PHN**-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	
Gedurende Zoster-049							
≥ 50	7.271	4	0,1	7.271	32	0,8	**87,5** [64,8; 96,8]
50 - 59	2.046	0	0,0	2.046	7	0,6	**100** [46,6; 100]
60 - 69	1.243	1	0,1	1.243	2	0,3	**50,0** [< 0; 99,2]
≥ 70	3.982	3	0,1	3.982	23	1,1	**87,0** [56,8; 97,5]

BI Betrouwbaarheidsinterval
* De placebogroep van ZOE-50/ZOE-70 werd gebruikt voor de analyse van jaar 1 tot en met jaar 4 en om de historische controlegegevens voor jaar 6 en later te vormen in Zoster-049

** Postherpetische neuralgie werd gedefinieerd als met zoster gepaard gaande pijn, beoordeeld als ≥ 3 (op een schaal van 0-10), die aanhield of optrad meer dan 90 dagen na het eerste begin van de uitslag door zoster, gebruikmakende van de *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI)

*** Beschrijvende werkzaamheidsanalyse

Zoster-049 mTVC startte mediaan 5,6 jaar na de vaccinatie in ZOE-50/ZOE-70 en eindigde mediaan 11,4 jaar na vaccinatie.

De werkzaamheid van Shingrix tegen herpes zoster-gerelateerde complicaties anders dan postherpetische neuralgie gedurende Zoster-049 was 91,7% (95%-BI: 43,7; 99,8) en 88,9% (95%-BI: 19,8; 99,8) bij respectievelijk volwassenen ≥ 50 jaar (1 vs. 12 gevallen) en volwassenen ≥ 70 jaar (1 vs. 9 gevallen).

Proefpersonen met een voorgeschiedenis van herpes zoster voorafgaand aan de vaccinatie

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, voor de waarnemer geblindeerd, multicenter klinisch fase III-onderzoek (Zoster-062) werden proefpersonen ≥ 50 jaar met een voorgeschiedenis van herpes zoster (hersteld > 6 maanden voor deelname) gerandomiseerd om 2 doses Shingrix of placebo te ontvangen met een tussenpoos van 2 tot 6 maanden. Er waren 1.426 proefpersonen die ten minste één dosis Shingrix (N = 714) of placebo (N = 712) ontvingen en 1.286 proefpersonen voltooiden de studie met een minimale follow-upperiode van 26 maanden.

De incidentie van recidiverende herpes zoster (Shingrix versus placebo) werd geëvalueerd in de gemodificeerde Exposed Set (mES; N = 1.350), bestaande uit degenen die twee doses Shingrix (N = 668) of placebo (N = 682) ontvingen en geen bevestigde herpes zoster hadden binnen 30 dagen na de tweede dosis. Gegevens uit dit onderzoek suggereren geen verhoogd risico op recidiverende herpes zoster na Shingrix-vaccinatie bij personen met een voorgeschiedenis van de ziekte (0 gevallen van herpes zoster in de Shingrix-groep versus 8 gevallen van herpes zoster in de placebogroep; *incidence rate ratio* van recidiverende herpes zoster [Shingrix versus placebo] 0,00 [95%-BI: 0,00; 0,46]).

Immunogeniciteit van Shingrix

Een immunologisch correlaat van bescherming is niet vastgesteld; derhalve is het niveau van immuunrespons dat bescherming biedt tegen herpes zoster onbekend.

Bij volwassenen ≥ 50 jaar werden de immuunresponsen op Shingrix, gegeven als 2 doses met een tussenpoos van 2 maanden, beoordeeld in een subgroep proefpersonen uit de fase III-werkzaamheidsonderzoeken ZOE-50 [humorale immuniteit en celgemedieerde immuniteit (CMI)] en ZOE-70 (humorale immuniteit). De gE-specifieke immuunresponsen (humorale en celgemedieerde immuniteit) die werden opgewekt door Shingrix staan respectievelijk in tabel 6 en 7.

Tabel 6: Humorale immunogeniciteit van Shingrix bij volwassenen ≥ 50 jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

Anti-gE-immuunrespons^						
Leeftijdsgroep (in jaren)	**Maand 3***			**Maand 38****		
	N	**GMC (mIE/ml) (95%-BI)**	**Mediane x-voudige toename van de concentraties vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mIE/ml) (95%-BI)**	**Mediane x-voudige toename van de concentraties vs. vóór vaccinatie (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)
Gepoolde ZOE-50 en 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 Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)
^ Anti-gE-immuunrespons = anti-gE-antilichaamniveaus, gemeten door 'anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay' (gE ELISA)
* Maand 3 = 1 maand na dosis 2
** Maand 38 = 3 jaar na dosis 2
N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het aangegeven tijdstip (voor de GMC)
BI Betrouwbaarheidsinterval
GMC Geometrisch gemiddelde concentratie
Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen

Tabel 7: Celgemedieerde immunogeniciteit van Shingrix bij volwassenen ≥ 50 jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

gE-specifieke CD4[2+] T-celrespons^						
Leeftijdsgroep (in jaren)	**Maand 3***			**Maand 38****		
	N	**Mediane frequentie (Q1; Q3)**	**Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**	**N**	**Mediane frequentie (Q1; Q3)**	**Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**
ZOE-50						
≥ 50	164	1.844,1 (1.253,6; 2.932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1.206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
≥ 70* **	52	1.494,6 (922,9; 2.067,1)	33,2 (10,0; 1.052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)

^ gE-specifieke CD4[2+]-T-celrespons = gE-specifieke CD4+ T-celactiviteit, gemeten door intracellulaire cytokinekleuring (ICS)-assay (CD4[2+]-T-cellen = CD4+ T-cellen die ten minste 2 of 4 geselecteerde immuunmarkers tot expressie brengen)

* Maand 3 = 1 maand na dosis 2

** Maand 38 = 3 jaar na dosis 2

N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het bepaalde tijdstip voor de mediane frequentie

Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen

*** De gE-specifieke CD4[2+]-gegevens in de leeftijdsgroep van ≥ 70 jaar werden alleen gegenereerd in ZOE-50, omdat CD4+-T-celactiviteit niet is beoordeeld in ZOE-70

Bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar werden de humorale en celgemedieerde immuunresponsen op Shingrix, gegeven als 2 doses met een tussenpoos van 1-2 maanden, beoordeeld in:

- één fase I/II-onderzoek: Zoster-015 (personen met een hiv-infectie, van wie het merendeel (76,42%) stabiel is op antiretrovirale behandeling (gedurende ten minste één jaar) met een CD4 T-celtelling van ≥ 200/mm^3);
- één fase II/III-onderzoek: Zoster-028 (patiënten met solide tumoren die chemotherapie kregen);
- drie fase III-onderzoeken: Zoster-002 (ontvangers van een aHSCT die na de transplantatie gevaccineerd werden), Zoster-039 (patiënten met hematologische maligniteiten die tijdens een behandelkuur tegen kanker of na de laatste volledige behandelkuur tegen kanker gevaccineerd werden) en Zoster-041 (ontvangers van een niertransplantaat die chronische immunosuppressieve behandeling kregen op het moment van vaccinatie).

De gE-specifieke immuunresponsen (humorale en celgemedieerde immuniteit) die werden opgeroepen door Shingrix bij alle bestudeerde immuungecompromitteerde populaties staan respectievelijk in tabel 8 en 9.

Tabel 8: Humorale immunogeniciteit van Shingrix bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

Anti-gE-immuunrespons^					
	Maand 3			**Maand 13/18/25**	
N	**GMC (mIE/ml) (95%-BI)**	**Mediane x-voudige toename van de concentraties vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mIE/ml) (95%-BI)**	**Mediane x-voudige toename van de concentraties vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**
Zoster-002 (ontvangers van een aHSCT)					
82	12.753,2 (7.973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Maand 13: 3.183,8 (1.869,8; 5.421,2)	Maand 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Maand 25: 2.819,0 (1.387,1; 5.729,1)	Maand 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (patiënten met solide tumoren)					
87	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Maand 13: 4.477,3 (3.482,4; 5.756,3)	Maand 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (patiënten met hematologische maligniteiten)					
217	13.445,6	17,2	167	Maand 13:	Maand 13:

	(10.158,9; 17.795,6)	(1,4; 87,4)		5.202,7 (4.074,8; 6.642,8)	5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (ontvangers van een niertransplantaat)					
121	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Maand 13: 8.545,1 (6.753,7; 10.811,5)	Maand 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (personen met een hiv-infectie)					
53	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Maand 18: 25.242,2 (19.618,9; 32.477,3)	Maand 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)
^ Anti-gE-immuunrespons = anti-gE-antilichaamniveaus, gemeten door 'anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay' (gE ELISA)
N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het aangegeven tijdstip (voor de GMC)
BI Betrouwbaarheidsinterval
GMC Geometrisch gemiddelde concentratie
Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen

In Zoster-028 was de GMC 1 maand na dosis 2 22.974,3 (19.080,0; 27.663,5) in de groep die de eerste dosis Shingrix ten minste 10 dagen voor de chemotherapiekuur kreeg (PreChemogroep) en 9.328,0 (4.492,5; 19.368,2) in de groep die de eerste dosis Shingrix gelijktijdig met de chemotherapiekuur kreeg (OnChemogroep). In Zoster-039 was de GMC 1 maand na dosis 2 19.934,7 (14.674,1; 27.081,2) in de groep die de eerste keer Shingrix kreeg na een volledige behandeling voor kanker en 5.777,4 (3.342,5; 9.985,9) in de groep die de eerste dosis Shingrix kreeg tijdens de behandeling tegen kanker. De klinische relevantie, betreffende de impact op werkzaamheid op de korte en lange termijn, is niet bekend.

Tabel 9: Celgemedieerde immunogeniciteit van Shingrix bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

gE-specifieke CD4[2+] T-celrespons^					
	Maand 3			**Maand 13/18/25**	
N	**Mediane frequentie (Q1; Q3)**	**Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**	**N**	**Mediane frequentie (Q1; Q3)**	**Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**
Zoster-002 (ontvangers van een aHSCT)					
51	6.644,9 (1.438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Maand 13: 1.706,4 (591,4; 5.207,0)	Maand 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Maand 25: 2.294,4 (455,2; 3.633,2)	Maand 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (patiënten met solide tumoren)					
22	778,8	4,9 (1,7; 33,0)	18	Maand 13: 332,9	Maand 13: 2,0

	(393,1; 1.098,2)			(114,9; 604,6)	(1,3; 5,2)
Zoster-039 (patiënten met hematologische maligniteiten)					
53	3.081,9 (1.766,2; 7.413,6)	45,9 (16,4; 2.221,9)	44	Maand 13: 1.006,7 (416,0; 3.284,5)	Maand 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (ontvangers van een niertransplantaat)					
32	2.149,0 (569,4; 3.695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Maand 13: 1.066,3 (424,8; 1.481,5)	Maand 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (personen met een hiv-infectie)					
41	2.809,7 (1.554,5; 4.663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Maand 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Maand 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)
^ gE-specifieke CD4[2+]-T-celrespons = gE-specifieke CD4+ T-celactiviteit, gemeten door intracellulaire cytokinekleuring (ICS)-assay (CD4[2+]-T-cellen = CD4+ T-cellen die ten minste 2 of 4 geselecteerde immuunmarkers tot expressie brengen)
N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het aangegeven tijdstip voor de mediane frequentie
Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen
* Er werd alleen bloed voor celgemedieerde immuniteit afgenomen bij de groep proefpersonen die de eerste dosis Shingrix 8-30 dagen voor de start van een chemotherapiekuur kregen (d.w.z. de grootste groep in het onderzoek)

Immunogeniciteit bij proefpersonen die 2 doses Shingrix kregen met een tussenpoos van 6 maanden

De werkzaamheid is niet beoordeeld voor het 0-6-maandenschema.
In een open-label klinisch fase III-onderzoek (Zoster-026) waarin 238 volwassenen van ≥ 50 jaar evenredig werden gerandomiseerd om 2 doses Shingrix te krijgen met een tussenpoos van 2 of 6 maanden, werd aangetoond dat de humorale immuunrespons na het 0-6-maandenschema niet-inferieur is aan de respons na het 0-2-maandenschema. De geometrisch gemiddelde concentratie van anti-gE 1 maand na de laatste vaccindosis was 38.153,7 mIE/ml (95%-BI: 34.205,8; 42.557,3) en 44.376,3 mIE/ml (95%-BI: 39.697,0; 49.607,2) volgens respectievelijk het 0-6-maandenschema en het 0-2-maanden schema.

Immunogeniciteit bij personen eerder gevaccineerd met levend verzwakt herpes zoster-vaccin

In een open-label, multicenter, klinisch fase III-onderzoek (Zoster-048) werd een schema van 2 doses van Shingrix met een tussenpoos van 2 maanden beoordeeld bij 215 volwassenen ≥ 65 jaar oud, met een voorgeschiedenis van vaccinatie met levend verzwakt herpes zoster-vaccin ≥ 5 jaar eerder vergeleken met 215 gematchte proefpersonen die nooit levend verzwakt herpes zoster-vaccin hadden gekregen. De immuunrespons op Shingrix werd niet beïnvloed door voorafgaande vaccinatie met levend verzwakt herpes zoster-vaccin.

Persistentie van immunogeniciteit

De persistentie van de immunogeniciteit werd beoordeeld in een subgroep proefpersonen in een open-label fase IIIb-langetermijnfollow-uponderzoek (Zoster-049) bij volwassenen ≥ 50 jaar uit ZOE-50 en ZOE-70. In jaar 12 na vaccinatie was de anti-gE-antilichaamconcentratie bij 435 beoordeelbare proefpersonen 5,8-voudig (95%-BI: 5,2; 6,4) boven het niveau van vóór vaccinatie (gemiddelde geometrische toename, *mean geometric increase*). De mediane frequentie van gE-specifieke CD4[2+]-T-cellen was in jaar 12 na vaccinatie bij 73 beoordeelbare proefpersonen nog steeds hoger dan vóór vaccinatie.

De persistentie van de immunogeniciteit werd beoordeeld in een open-label fase IIIb-onderzoek (Zoster-073) bij 68 niertransplantatiepatiënten van ≥ 18 jaar die een chronische immunosuppressietherapie kregen uit Zoster-041. Het Zoster-073-onderzoek begon 4-6 jaar na vaccinatie in Zoster-041. Op maand 24 (ongeveer 6-8 jaar na dosis 2) was de anti-gE-antilichaamconcentratie bij 49 beoordeelbare proefpersonen 2,4-voudig (95%-BI: 1,6; 3,7) boven het niveau van vóór vaccinatie (gemiddelde geometrische toename, *mean geometric increase*). De mediane frequentie van gE-specifieke CD4[2+] T-cellen was op maand 24 bij 19 beoordeelbare proefpersonen in de celgemedieerde-immuniteitsubgroep nog steeds hoger dan vóór vaccinatie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Shingrix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de preventie van varicellazostervirusreactivatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, cardiovasculaire/respiratoire veiligheidsfarmacologie, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder (gE-antigeen):

Sacharose
Polysorbaat 80 (E 433)
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E 339)
Dikaliumfosfaat (E 340)

Suspensie ($AS01_B$-adjuvantsysteem):

Dioleoylfosfatidylcholine (E 322)
Cholesterol
Natriumchloride
Watervrij dinatriumfosfaat (E 339)
Kaliumdiwaterstoffosfaat (E 340)
Water voor injectie

Zie rubriek 2 voor het adjuvans.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

42 maanden

Na reconstitutie

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 30 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker zelf verantwoordelijk voor de bewaarduur en bewaaromstandigheden tijdens de periode voorafgaand aan gebruik. Normaal zal het middel niet langer dan 6 uur bij een temperatuur tussen 2 °C en 8 °C worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

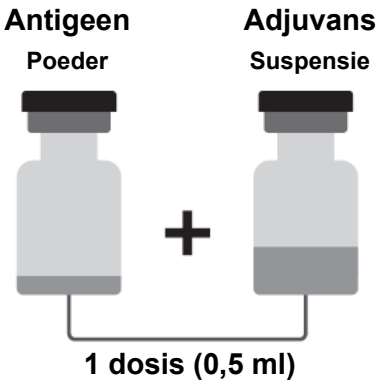
- Poeder voor 1 dosis in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (butylrubber).
- Suspensie voor 1 dosis in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (butylrubber).

Shingrix is beschikbaar in een verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon poeder en 1 injectieflacon suspensie of in een verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons poeder en 10 injectieflacons suspensie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Shingrix wordt geleverd als een injectieflacon met een bruine flip-off-dop met het poeder (antigeen) en een injectieflacon met een blauwgroene flip-off-dop met de suspensie (adjuvans).
Het poeder en de suspensie moeten voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd.



Het poeder en de suspensie moeten visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, reconstitueer het vaccin dan niet.

Hoe moet Shingrix worden bereid:

Shingrix moet voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd.

1. Zuig de gehele inhoud van de injectieflacon met suspensie op in een spuit met een geschikte naald (21G tot 25G).

2. Voeg de gehele inhoud van de spuit toe aan de injectieflacon met het poeder.

3. Schud voorzichtig tot het poeder volledig is opgelost.

Het gereconstitueerde vaccin is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

Het gereconstitueerde vaccin moet visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, dien het vaccin dan niet toe.

Na reconstitutie moet het vaccin direct worden gebruikt; als dit niet mogelijk is, moet het vaccin in de koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard. Het gereconstitueerde vaccin moet worden afgevoerd als het niet binnen 6 uur na reconstitutie is gebruikt.

Voor toediening:

1. Zuig de gehele inhoud van de injectieflacon met het gereconstitueerde vaccin op in de spuit.
2. Vervang de naald zodat u een nieuwe naald gebruikt om het vaccin toe te dienen.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2018
Datum van laatste verlenging: 05 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Shingrix suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Herpes zoster-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (0,5 ml) bevat:
Varicellazostervirus[1]-glycoproteïne E-antigeen[2,3] 50 microgram

[1] varicellazostervirus
[2] met $AS01_B$ als adjuvans waarin:
plantenextract van *Quillaja saponaria* Molina, fractie 21 (QS-21) 50 microgram
3-O-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) afkomstig van *Salmonella minnesota* 50 microgram
[3] glycoproteïne E (gE) geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese Hamster Ovary,* CHO) met recombinant DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke dosis bevat 0,08 milligram polysorbaat 80 (E 433) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie (injectie)
De suspensie is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Shingrix is geïndiceerd voor de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie bij:
- volwassenen van 50 jaar of ouder;
- volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op herpes zoster.

Het gebruik van Shingrix moet in overeenstemming zijn met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het primaire vaccinatieschema bestaat uit twee doses van elk 0,5 ml: een eerste dosis gevolgd door een tweede dosis 2 maanden later.
Indien flexibiliteit in het vaccinatieschema noodzakelijk is, kan de tweede dosis 2 tot 6 maanden na de eerste dosis worden toegediend (zie rubriek 5.1).

Bij personen bij wie sprake is of bij wie in de toekomst sprake zou kunnen zijn van immunodeficiëntie of immuunsuppressie vanwege ziekte of behandeling en die baat zouden kunnen hebben bij een korter vaccinatieschema, kan de tweede dosis 1 tot 2 maanden na de eerste dosis worden gegeven (zie rubriek 5.1).

De behoefte aan boosterdoses na het primaire vaccinatieschema is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Shingrix kan met hetzelfde schema worden toegediend aan personen die eerder zijn gevaccineerd met levend, verzwakt herpes zoster-vaccin (zie rubriek 5.1).

Shingrix is niet geïndiceerd voor de preventie van een primaire infectie door varicellazostervirus (waterpokken).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Shingrix bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier.

Voor instructies over de voorbereiding van het vaccin voor toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorafgaand aan de immunisatie

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moet geschikte medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar zijn in geval van een anafylactische reactie na de toediening van het vaccin.

Net als bij andere vaccins moet de vaccinatie met Shingrix uitgesteld worden bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou echter niet moeten leiden tot uitstel van de vaccinatie.

Net als bij alle vaccins induceert vaccinatie mogelijk niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons.

Het vaccin is uitsluitend voor profylactisch gebruik en is niet bedoeld voor de behandeling van vastgestelde klinische ziekte.

Shingrix mag niet intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Subcutane toediening wordt niet aanbevolen.
Onjuiste toediening via de subcutane route kan leiden tot een toename van tijdelijke lokale reacties.

Shingrix dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan mensen met trombocytopenie of een coagulatieaandoening, aangezien bij deze personen na intramusculaire toediening een bloeding kan optreden.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie door een psychogene reactie op de naaldinjectie. Dit kan gepaard gaan met een aantal neurologische symptomen, zoals tijdelijke visuele stoornissen, paresthesie en tonisch-clonische bewegingen van ledematen gedurende het

bijkomen. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Er zijn geen gegevens over de veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid ter ondersteuning van het vervangen van een dosis Shingrix met een ander herpes zoster-vaccin.

Hulpstoffen met bekend effect

Polysorbaat 80
Dit middel bevat 0,08 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kalium
Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Shingrix kan gelijktijdig worden gegeven met een seizoensgebonden influenzavaccin (geïnactiveerd, zonder adjuvans), een 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin (PPV23), een 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV13), een
difterie (gereduceerde antigeeninhoud)-tetanus-acellulair pertussisvaccin (dTpa), een coronavirusziekte 2019 (COVID-19) boodschapper-ribonucleïnezuur (mRNA)-vaccin of een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin (recombinant, met adjuvans). De vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

De bijwerkingen koorts en rillingen kwamen vaker voor wanneer PPV23-vaccin gelijktijdig werd toegediend met Shingrix (respectievelijk 16% en 21%) in vergelijking met wanneer Shingrix alleen werd gegeven (7% voor beide bijwerkingen).

Bij volwassenen van 50 jaar en ouder werden systemische bijwerkingen die zeer vaak werden gemeld (zie tabel 1; zoals myalgie 32,9%, vermoeidheid 32,2% en hoofdpijn 26,3%) en artralgie, die soms werd gemeld, na toediening van alleen Shingrix met een verhoogde frequentie gemeld wanneer Shingrix gelijktijdig werd toegediend met een COVID-19 mRNA-vaccin (myalgie 64%, vermoeidheid 51,7%, hoofdpijn 39%, artralgie 30,3%).

Gelijktijdige toediening van Shingrix met andere vaccins dan hierboven vermeld is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Shingrix bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Shingrix te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

De effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van de toediening van Shingrix aan hun moeders is niet onderzocht.
Het is niet bekend of Shingrix in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte effecten met betrekking tot vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Shingrix kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen in de 2-3 dagen na vaccinatie. Vermoeidheid en malaise kunnen voorkomen na toediening (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij volwassenen van 50 jaar of ouder waren de meest gemelde bijwerkingen pijn op de injectieplaats (68,1% totaal/dosis; 3,8% ernstig/dosis), myalgie (32,9% totaal/dosis; 2,9% ernstig/dosis), vermoeidheid (32,2% totaal/dosis; 3,0% ernstig/dosis) en hoofdpijn (26,3% totaal/dosis; 1,9% ernstig/dosis). De meeste van deze reacties hielden niet lang aan (mediane duur van 2 tot 3 dagen). Bijwerkingen die als 'ernstig' werden gemeld, duurden 1 tot 2 dagen.
Bij volwassenen ≥ 18 jaar met immunodeficiëntie of immuunsuppressie vanwege ziekte of behandeling (dit wordt ook wel immuungecompromitteerd genoemd) kwam het veiligheidsprofiel overeen met het veiligheidsprofiel dat is gezien bij volwassenen van 50 jaar of ouder. Er zijn beperkte gegevens over volwassenen van 18-49 jaar met een verhoogd risico op herpes zoster die niet immuungecompromitteerd zijn.

In het algemeen was er een hogere incidentie van bepaalde bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen:
- onderzoeken bij immuungecompromitteerde volwassenen van ≥ 18 jaar (gepoolde analyse): de incidentie van pijn op de injectieplaats, vermoeidheid, myalgie, hoofdpijn, rillingen en koorts was hoger bij volwassenen van 18-49 jaar in vergelijking met mensen van 50 jaar of ouder.
- onderzoeken bij volwassenen van ≥ 50 jaar (gepoolde analyse): de incidentie van myalgie, vermoeidheid, hoofdpijn, rillingen, koorts en maag-darmstelselsymptomen was hoger bij volwassenen van 50-69 jaar in vergelijking met mensen van 70 jaar of ouder.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Het hieronder weergegeven veiligheidsprofiel is gebaseerd op een gepoolde analyse van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 5.887 volwassenen van 50-69 jaar en 8.758 volwassenen van ≥ 70 jaar. Van deze 14.645 volwassenen werden er 7.408 opgenomen in een langetermijnverlengingsonderzoek met follow-up gedurende een follow-upperiode van ongeveer 11 jaar vanaf het moment van vaccinatie.

In klinische onderzoeken bij immuungecompromitteerde volwassenen van ≥ 18 jaar (1.587 personen) komt het veiligheidsprofiel overeen met de gegevens in tabel 1 hieronder.

Bijwerkingen die zijn gemeld tijdens de postmarketingsurveillance staan ook in de tabel hieronder. De gemelde bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak	(≥ 1/10)
Vaak	(≥ 1/100, < 1/10)
Soms	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden	(< 1/10.000)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse[1]	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder rash, urticaria en angio-oedeem[2]
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	hoofdpijn
	Zeer zelden	Guillain-Barré-syndroom[3]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	maag-darmstelselsymptomen (waaronder misselijkheid, braken, diarree en/of abdominale pijn)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	myalgie
	Soms	artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	injectieplaatsreacties (zoals pijn, roodheid, zwelling), vermoeidheid, koude rillingen, koorts
	Vaak	injectieplaatspruritus, malaise
	Soms	injectieplaatsverharding

[1]Volgens de terminologie van de MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities)*
[2]Bijwerkingen die spontaan zijn gemeld
[3]Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Postmarketing observationele onderzoeken naar het risico op Guillain-Barré-syndroom

In twee vergelijkbare postmarketing observationele onderzoeken in de VS bij personen van 65 jaar en ouder werd een verhoogd risico op Guillain-Barré-syndroom (naar schatting 3 tot 7 extra gevallen per miljoen toegediende doses) waargenomen in de 42 dagen na toediening van een dosis Shingrix. Uit verdere analyses bleek dat het verhoogde risico werd waargenomen na de eerste dosis Shingrix (naar schatting 6 tot 12 extra gevallen van Guillain-Barré-syndroom per miljoen toegediende doses), terwijl er geen verhoogd risico werd waargenomen na de tweede dosis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, varicellazostervirusvaccins, ATC-code: J07BK03

Werkingsmechanisme

Door het varicellazostervirus-specifieke antigeen (gE) te combineren met een adjuvantsysteem ($AS01_B$) is Shingrix ontworpen om antigeenspecifieke cellulaire en humorale immuunresponsen op te roepen bij personen met een al bestaande immuniteit tegen varicellazostervirus.

Niet-klinische gegevens tonen aan dat $AS01_B$ een lokale en voorbijgaande activering van het aangeboren immuunsysteem oproept via specifieke moleculaire routes. Dit faciliteert de rekrutering en activering van antigeen-presenterende cellen die van gE-afgeleide antigenen transporteren naar de drainerende lymfeklier, wat vervolgens leidt tot de vorming van gE-specifieke CD4+-T-cellen en antilichamen. Het adjuvante effect van $AS01_B$ wordt veroorzaakt door interacties tussen MPL en QS-21 geformuleerd in liposomen.

Klinische werkzaamheid van Shingrix

Werkzaamheid tegen herpes zoster en postherpetische neuralgie

Er werden twee placebogecontroleerde, voor de waarnemer geblindeerde fase III-werkzaamheidsonderzoeken naar Shingrix uitgevoerd bij volwassenen ≥ 50 jaar waarbij 2 doses werden toegediend met een tussenpoos van 2 maanden:
- ZOE-50 (Zoster-006): volledig gevaccineerd cohort (*Total Vaccinated Cohort*, TVC) van 15.405 volwassenen van ≥ 50 jaar die ten minste één dosis Shingrix (N = 7.695) of placebo (N = 7.710) kregen.
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC van 13.900 volwassenen van ≥ 70 jaar die ten minste één dosis Shingrix (N = 6.950) of placebo (N = 6.950) kregen.

De onderzoeken waren niet ontworpen om werkzaamheid aan te tonen bij subgroepen van personen met een zwakke gezondheid, waaronder diegenen met meerdere comorbiditeiten, hoewel deze personen niet uitgesloten waren van de onderzoeken.

Er werden twee placebogecontroleerde, voor de waarnemer geblindeerde fase III-onderzoeken ter beoordeling van de werkzaamheid van Shingrix uitgevoerd bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar die 2 doses kregen toegediend met een tussenpoos van 1-2 maanden:
- Zoster-002: TVC van 1.846 ontvangers van een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (aHSCT) die 50-70 dagen na de transplantatie ten minste één dosis Shingrix (N = 922) of placebo (N = 924) kregen. 21,3% (Shingrix) en 20,5% (placebo) van de patiënten kregen ten minste één immuunsuppressieve (IS) behandeling (gedurende ten minste één dag) van HSCT tot aan 30 dagen na dosis 2 (TVC). Het aandeel patiënten met een onderliggende aandoening was: 53,1% (Shingrix) en 53,4% (placebo) voor multipel myeloom (MM) en 46,9% (Shingrix) en 46,6% (placebo) voor andere diagnoses.
- Zoster-039: TVC van 562 personen met hematologische maligniteiten die ten minste één dosis Shingrix (N = 283) of placebo (N = 279) kregen tijdens een behandelkuur tegen kanker (37%) of na de laatste volledige behandelkuur tegen kanker (63%). Het aandeel patiënten met een onderliggende aandoening was: 70,7% (Shingrix) en 71,3% (placebo) voor MM en andere ziekten, 14,5% (Shingrix) en 14,0% (placebo) voor non-Hodgkin B-cellymfoom (NHBCL) en 14,8% (Shingrix) en 14,7% (placebo) voor chronische lymfatische leukemie (CLL).

Deze onderzoeken waren niet bedoeld om de invloed van gelijktijdig gebruik van IS behandeling op de werkzaamheid van het vaccin te bepalen of om specifieke IS behandelingen op de werkzaamheid van het vaccin te beoordelen. De meeste ontvangers van het vaccin kregen geen immuunsuppressieve behandeling ten tijde van de vaccinatie (zie hierboven). Niet alle vormen van IS behandelingen werden gebruikt bij de bestudeerde populaties.

De incidentie van gevallen van herpes zoster en postherpetische neuralgie evenals de werkzaamheid van het vaccin werden beoordeeld in het gemodificeerde volledig gevaccineerde cohort (*modified Total Vaccinated Cohort*, mTVC), d.w.z. na exclusie van de volwassenen die geen tweede dosis van

het vaccin kregen of die een bevestigde diagnose van herpes zoster hadden binnen één maand na de tweede dosis.

Shingrix verlaagde significant de incidentie van herpes zoster in vergelijking met placebo bij:
- volwassenen ≥ 50 jaar (ZOE-50): 6 vs. 210 gevallen;
- volwassenen ≥ 70 jaar (gepoolde analyse van ZOE-50 en ZOE-70): 25 vs. 284 gevallen;
- volwassenen ≥ 18 jaar met een aHSCT (Zoster-002): 49 vs. 135 gevallen;
- volwassenen ≥ 18 jaar met hematologische maligniteiten (Zoster-039): 2 vs. 14 gevallen. De werkzaamheid van het vaccin werd post-hoc berekend.

De werkzaamheidsresultaten van het vaccin tegen herpes zoster staan in tabel 2.

Tabel 2: Werkzaamheid van Shingrix tegen herpes zoster (HZ) (mTVC)

Leeftijd (in jaren)	**Shingrix**			**Placebo**			**Werkzaamheid vaccin (in %)** [95%-BI]
	Aantal beoor-deelbare personen	**Aantal HZ-gevallen**	**Incidentie per 1.000 persoons-jaren**	**Aantal beoordeel-bare personen**	**Aantal HZ-gevallen**	**Incidentie per 1.000 persoons-jaren**	
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]
Gepoolde ZOE-50 en 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* (ontvangers van een aHSCT[#])**							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	**68,2** [55,5; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	**71,8** [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	**67,3** [52,6; 77,9]
Zoster-039 (patiënten met hematologische maligniteiten[#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	**87,2**** [44,2; 98,6]

BI Betrouwbaarheidsinterval
* Gedurende een mediane follow-up periode van 3,1 jaar
** Gedurende een mediane follow-up periode van 4,0 jaar
Gegevens van proefpersonen ≥ 70 jaar zijn afkomstig uit de vooraf gespecificeerde gepoolde analyses van ZOE-50 en ZOE-70 (mTVC), aangezien deze analyses de meest robuuste schattingen bieden voor de werkzaamheid van het vaccin in deze leeftijdsgroep.
*** Gedurende een mediane follow-up periode van 21 maanden

**** Berekening van vaccinwerkzaamheid werd post-hoc uitgevoerd; mediane follow-up periode van 11,1 maanden
# Antivirale profylaxe volgens de lokaal gebruikelijke zorg was toegestaan

Ongeveer 13.000 personen met onderliggende medische aandoeningen, waaronder aandoeningen die gepaard gaan met een hoger risico op herpes zoster werden geïncludeerd in ZOE-50 en ZOE-70. Een post-hoc analyse van de werkzaamheid tegen bevestigde herpes zoster bij patiënten met algemene aandoeningen (chronische nieraandoening, chronische obstructieve longziekte, kransslagaderaandoening, depressie of diabetes mellitus) geeft aan dat de vaccinwerkzaamheid in lijn is met de algehele werkzaamheid tegen herpes zoster.

Shingrix verlaagde significant de incidentie van postherpetische neuralgie in vergelijking met placebo bij:
- volwassenen ≥ 50 jaar (ZOE-50): 0 vs. 18 gevallen;
- volwassenen ≥ 70 jaar (gepoolde analyse van ZOE-50 en ZOE-70): 4 vs. 36 gevallen;
- volwassenen ≥ 18 jaar met een aHSCT (Zoster-002): 1 vs. 9 gevallen.

De werkzaamheidsresultaten van het vaccin tegen postherpetische neuralgie staan in tabel 3.

Tabel 3: Werkzaamheid van Shingrix tegen postherpetische neuralgie (PHN) (mTVC)

Leeftijd (in jaren)	**Shingrix**			**Placebo**			**Werkzaamheid vaccin (in %)** [95%-BI]
	Aantal beoor-deelbare personen	**Aantal PHN*-gevallen**	**Incidentie per 1.000 persoons-jaren**	**Aantal beoor-deelbare personen**	**Aantal PHN*-gevallen**	**Incidentie per 1.000 persoons-jaren**	
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]
Gepoolde ZOE-50 en 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** (ontvangers van een aHSCT[#])**							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	**89,3** [22,5; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	**100,0**[§] [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	**88,0** [10,4; 99,8]

* Postherpetische neuralgie werd gedefinieerd als met zoster gepaard gaande pijn, beoordeeld als ≥ 3 (op een schaal van 0-10), die aanhield of optrad meer dan 90 dagen na het eerste begin van de uitslag door zoster, gebruikmakende van de *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI)
BI Betrouwbaarheidsinterval

** Gedurende een mediane follow-up periode van 4,1 jaar
*** Gedurende een mediane follow-up periode van 4,0 jaar
Gegevens van proefpersonen ≥ 70 jaar zijn afkomstig uit de vooraf gespecificeerde gepoolde analyses van ZOE-50 en ZOE-70 (mTVC), aangezien deze analyses de meest robuuste schattingen bieden voor de werkzaamheid van het vaccin in deze leeftijdsgroep.
**** Gedurende een mediane follow-up periode van 21 maanden
§ Statistisch niet significant
# Antivirale profylaxe volgens de lokaal gebruikelijke zorg was toegestaan

Het voordeel van Shingrix bij de preventie van postherpetische neuralgie kan toegeschreven worden aan het effect van het vaccin in de preventie van herpes zoster. Een verdere verlaging van de incidentie van postherpetische neuralgie bij personen met bevestigde herpes zoster kon niet worden aangetoond vanwege het beperkte aantal herpes zoster-gevallen in de vaccingroep.

In het vierde jaar na vaccinatie was de werkzaamheid tegen herpes zoster 93,1% (95%-BI: 81,2; 98,2) en 87,9% (95%-BI: 73,3; 95,4) bij respectievelijk volwassenen van ≥ 50 jaar (ZOE-50) en volwassenen van ≥ 70 jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold).

Tijdens een follow-up periode die 1 maand na dosis 2 begon (d.w.z. overeenkomend met ongeveer 6 maanden na aHSCT) en die duurde tot 1 jaar na aHSCT (dit is de periode waarin het risico op herpes zoster het grootst is), was in Zoster-002 de werkzaamheid tegen herpes zoster 76,2% (95%-BI: 61,1; 86,0).

Werkzaamheid tegen herpes zoster-gerelateerde complicaties anders dan postherpetische neuralgie

De beoordeelde herpes zoster-gerelateerde complicaties (met uitzondering van postherpetische neuralgie) waren: herpes zoster-vasculitis, gedissemineerde ziekte, oftalmische complicaties, neurologische complicaties waaronder beroerte en viscerale ziekte. In de gepoolde analyse van ZOE-50 en ZOE-70 verminderde Shingrix significant deze herpes zoster-gerelateerde complicaties met 93,7% (95%-BI: 59,5; 99,9) en 91,6% (95%-BI: 43,3; 99,8), respectievelijk bij volwassenen van ≥ 50 jaar (1 vs. 16 gevallen) en volwassenen van ≥ 70 jaar (1 vs. 12 gevallen). Tijdens deze studies werden geen gevallen van viscerale ziekte of beroerte gemeld.

In Zoster-002 verminderde Shingrix de herpes zoster-gerelateerde complicaties significant met 77,8% (95%-BI: 19,0; 96,0) bij ontvangers van een aHSCT ≥ 18 jaar (3 vs. 13 gevallen).

Daarnaast verlaagde Shingrix in Zoster-002 het aantal ziekenhuisopnames vanwege herpes zoster significant met 84,7% (95%-BI: 32,1; 96,6) (2 vs. 13 gevallen).

Effect van Shingrix op herpes zoster-gerelateerde pijn

In totaliteit was er in ZOE-50 en ZOE-70 een algemene trend naar minder ernstige herpes zoster-gerelateerde pijn bij personen die met Shingrix waren gevaccineerd in vergelijking met placebo. Als gevolg van de hoge vaccinwerkzaamheid tegen herpes zoster was er een lager aantal doorbraakgevallen, en daarom was het niet mogelijk om solide conclusies te trekken over deze eindpunten.

Bij personen ≥ 70 jaar met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold) verminderde Shingrix significant het gebruik en de duur van medicatie voor herpes zoster-gerelateerde pijn met respectievelijk 39,0% (95%-BI: 11,9; 63,3) en 50,6% (95%-BI: 8,8; 73,2). De mediane duur van het gebruik van pijnmedicatie was respectievelijk 32,0 en 44,0 dagen in de Shingrix- en in de placebogroep.

Bij personen met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode verminderde Shingrix significant de maximale gemiddelde pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 3,9 vs. 5,5, P-waarde = 0,049 en gemiddeld = 4,5 vs. 5,6, P-waarde = 0,043, bij proefpersonen ≥ 50 jaar (ZOE-50) en ≥ 70 jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold)). Daarnaast verminderde Shingrix bij

proefpersonen ≥ 70 jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold) significant de maximale ergste pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 5,7 vs. 7,0, P-waarde = 0,032).
De ziektelast (*burden-of-illness*, BOI)-score omvat de incidentie van herpes zoster met de ernst en de duur van acute en chronische herpes zoster-gerelateerde pijn gedurende een periode van 6 maanden na het eerste begin van uitslag.
De werkzaamheid in het verminderen van de ziektelast was 98,4% (95%-BI: 92,2; 100) bij proefpersonen van ≥ 50 jaar (ZOE-50) en 92,1% (95%-BI: 90,4; 93,8) bij proefpersonen van ≥ 70 jaar (ZOE-50 en ZOE-70 gepoold).

In Zoster-002 verminderde Shingrix de duur van ernstige 'ergste' herpes zoster-gerelateerde pijn significant met 38,5% (95%-BI: 11,0; 57,6) bij ontvangers van een aHSCT ≥ 18 jaar met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode. Shingrix verminderde significant de maximale gemiddelde pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 4,7 vs. 5,7; P-waarde = 0,018) en de maximale ergste pijnscore versus placebo tijdens de gehele herpes zoster-episode (gemiddeld = 5,8 vs. 7,1, P-waarde = 0,011).

Het percentage proefpersonen met ten minste één bevestigde herpes zoster-episode in Zoster-002 dat ten minste één vorm van pijnmedicatie gebruikte was 65,3% en 69,6% in respectievelijk de Shingrix- en placebogroep. De mediane duur van het gebruik van pijnmedicatie was 21,5 en 47,5 dagen in respectievelijk de Shingrix- en placebogroep.

Daarnaast was in Zoster-002 de werkzaamheid in het verminderen van de BOI-score 82,5% (95%-BI: 73,6%; 91,4%).

Langetermijnwerkzaamheid tegen herpes zoster, postherpetische neuralgie en herpes zoster-gerelateerde complicaties anders dan postherpetische neuralgie

Er werd een open-label fase IIIb-langetermijnfollow-uponderzoek met Shingrix (Zoster-049) uitgevoerd met volwassenen ≥ 50 jaar uit ZOE-50 en ZOE-70. Proefpersonen werden geïncludeerd ongeveer vijf jaar na toediening van Shingrix in ZOE-50 of ZOE-70. Volwassenen bij wie sprake is van immunodeficiëntie of immuunsuppressie vanwege ziekte of therapie werden uitgesloten bij de aanvang van het onderzoek. Het TVC voor werkzaamheidsbeoordeling omvatte 7.408 personen (d.w.z. 50,6% van 14.645 personen opgenomen in het TVC voor werkzaamheidsbeoordeling voor de onderzoeken ZOE-50 en ZOE-70). De persistentie van de werkzaamheid blijft onbekend in de populatie van immuungecompromitteerde patiënten/patiënten met immuunsuppressie.

De werkzaamheid van het vaccin tegen herpes zoster, postherpetische neuralgie en herpes zoster-gerelateerde complicaties anders dan postherpetische neuralgie werd op basis van beschrijvende statistieken berekend voor het mTVC (d.w.z. na exclusie van de personen die in de primaire onderzoeken geen tweede dosis van het vaccin hadden kregen of bij wie zich binnen één maand na de tweede dosis een bevestigd geval van herpes zoster had ontwikkeld). Aangezien de werkzaamheid werd geschat met betrekking tot de eerste of enige gebeurtenis, werden personen die last kregen van een herpes zoster, postherpetische neuralgie of herpes zoster-gerelateerde complicatie (anders dan postherpetische neuralgie) tijdens de onderzoeken ZOE-50 en ZOE-70 uitgesloten van de bijbehorende werkzaamheidsanalyses gedurende de looptijd van Zoster-049. De schattingen van de incidentie in de controlegroep voor beoordeling van de vaccinwerkzaamheid tijdens het onderzoek Zoster-049, waren historisch van aard; deze waren afgeleid van gegevens uit de placebogroepen van ZOE-50 en ZOE-70.
De resultaten ten aanzien van de langetermijnwerkzaamheid van Shingrix tegen herpes zoster, van ongeveer 5 jaar tot ongeveer 11 jaar na vaccinatie, staan in tabel 4.

Tabel 4: Langetermijnwerkzaamheid van Shingrix tegen herpes zoster (HZ) (mTVC) van ongeveer 5 jaar tot ongeveer 11 jaar na vaccinatie

Leeftijd ten tijde van vaccinatie (jaren)	Shingrix			Placebo/Historische controle*			Werkzaam-heid vaccin** (%) [95%-BI]
	Aantal beoor-deelbare personen	Aantal HZ-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	Aantal beoor-deelbare personen	Aantal HZ-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	
Gedurende Zoster-049							
≥ 50	7.258	69	1,8	7.258	341	8,7	**79,8** [73,7; 84,6]
50 - 59	2.043	12	1,0	2.043	90	7,7	**86,7** [75,6; 93,4]
60 - 69	1.242	9	1,3	1.242	70	10,1	**87,1** [74,2; 94,4]
≥ 70	3.973	48	2,4	3.973	179	8,8	**73,2** [62,9; 80,9]

BI Betrouwbaarheidsinterval
* De placebogroep van ZOE-50/ZOE-70 werd gebruikt voor de analyse van jaar 1 tot en met jaar 4 en om de historische controlegegevens voor jaar 6 en later te vormen in Zoster-049
** Beschrijvende werkzaamheidsanalyse
Zoster-049 mTVC startte mediaan 5,6 jaar na de vaccinatie in ZOE-50/ZOE-70 en eindigde mediaan 11,4 jaar na vaccinatie.

In het elfde jaar na vaccinatie was de werkzaamheid tegen herpes zoster 82,0% (95%-BI: 63,0; 92,2) bij personen ≥ 50 jaar (Shingrix-groep: N = 5.849), 86,7% (95%-BI: 42,7; 98,5) bij personen 50 – 59 jaar (Shingrix-groep: N = 1.883), 100,0% (95%-BI: 65,1; 100,0) bij personen 60 – 69 jaar (Shingrix-groep: N = 1.075) en 72,0% (95%-BI: 33,4; 89,8) bij personen ≥ 70 jaar (Shingrix-groep: N = 2.891).

De resultaten ten aanzien van de langetermijnwerkzaamheid van Shingrix tegen postherpetische neuralgie, van ongeveer 5 jaar tot ongeveer 11 jaar na vaccinatie, staan in tabel 5.

Tabel 5: Langetermijnwerkzaamheid van Shingrix tegen postherpetische neuralgie (PHN) (mTVC) van ongeveer 5 jaar tot ongeveer 11 jaar na vaccinatie

Leeftijd ten tijde van vaccinatie (jaren)	Shingrix			Placebo/Historische controle*			Werkzaam-heid vaccin*** (%) [95%-BI]
	Aantal beoor-deelbare personen	Aantal PHN**-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	Aantal beoor-deelbare personen	Aantal PHN**-gevallen	Incidentie per 1.000 persoons-jaren	
Gedurende Zoster-049							
≥ 50	7.271	4	0,1	7.271	32	0,8	**87,5** [64,8; 96,8]
50 - 59	2.046	0	0,0	2.046	7	0,6	**100** [46,6; 100]
60 - 69	1.243	1	0,1	1.243	2	0,3	**50,0** [< 0; 99,2]
≥ 70	3.982	3	0,1	3.982	23	1,1	**87,0** [56,8; 97,5]

BI Betrouwbaarheidsinterval
* De placebogroep van ZOE-50/ZOE-70 werd gebruikt voor de analyse van jaar 1 tot en met jaar 4 en om de historische controlegegevens voor jaar 6 en later te vormen in Zoster-049

** Postherpetische neuralgie werd gedefinieerd als met zoster gepaard gaande pijn, beoordeeld als ≥ 3 (op een schaal van 0-10), die aanhield of optrad meer dan 90 dagen na het eerste begin van de uitslag door zoster, gebruikmakende van de *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI)

*** Beschrijvende werkzaamheidsanalyse

Zoster-049 mTVC startte mediaan 5,6 jaar na de vaccinatie in ZOE-50/ZOE-70 en eindigde mediaan 11,4 jaar na vaccinatie.

De werkzaamheid van Shingrix tegen herpes zoster-gerelateerde complicaties anders dan postherpetische neuralgie gedurende Zoster-049 was 91,7% (95%-BI: 43,7; 99,8) en 88,9% (95%-BI: 19,8; 99,8) bij respectievelijk volwassenen ≥ 50 jaar (1 vs. 12 gevallen) en volwassenen ≥ 70 jaar (1 vs. 9 gevallen).

Proefpersonen met een voorgeschiedenis van herpes zoster voorafgaand aan de vaccinatie

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, voor de waarnemer geblindeerd, multicenter klinisch fase III-onderzoek (Zoster-062) werden proefpersonen ≥ 50 jaar met een voorgeschiedenis van herpes zoster (hersteld > 6 maanden voor deelname) gerandomiseerd om 2 doses Shingrix of placebo te ontvangen met een tussenpoos van 2 tot 6 maanden. Er waren 1.426 proefpersonen die ten minste één dosis Shingrix (N = 714) of placebo (N = 712) ontvingen en 1.286 proefpersonen voltooiden de studie met een minimale follow-upperiode van 26 maanden.

De incidentie van recidiverende herpes zoster (Shingrix versus placebo) werd geëvalueerd in de gemodificeerde Exposed Set (mES; N = 1.350), bestaande uit degenen die twee doses Shingrix (N = 668) of placebo (N = 682) ontvingen en geen bevestigde herpes zoster hadden binnen 30 dagen na de tweede dosis. Gegevens uit dit onderzoek suggereren geen verhoogd risico op recidiverende herpes zoster na Shingrix-vaccinatie bij personen met een voorgeschiedenis van de ziekte (0 gevallen van herpes zoster in de Shingrix-groep versus 8 gevallen van herpes zoster in de placebogroep; *incidence rate ratio* van recidiverende herpes zoster [Shingrix versus placebo] 0,00 [95%-BI: 0,00; 0,46]).

Immunogeniciteit van Shingrix

Een immunologisch correlaat van bescherming is niet vastgesteld; derhalve is het niveau van immuunrespons dat bescherming biedt tegen herpes zoster onbekend.

Bij volwassenen ≥ 50 jaar werden de immuunresponsen op Shingrix, gegeven als 2 doses met een tussenpoos van 2 maanden, beoordeeld in een subgroep proefpersonen uit de fase III-werkzaamheidsonderzoeken ZOE-50 [humorale immuniteit en celgemedieerde immuniteit (CMI)] en ZOE-70 (humorale immuniteit). De gE-specifieke immuunresponsen (humorale en celgemedieerde immuniteit) die werden opgewekt door Shingrix staan respectievelijk in tabel 6 en 7.

Tabel 6: Humorale immunogeniciteit van Shingrix bij volwassenen ≥ 50 jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

Anti-gE-immuunrespons^						
Leeftijdsgroep (in jaren)	**Maand 3***			**Maand 38****		
	N	**GMC (mIE/ml) (95%-BI)**	**Mediane x-voudige toename van de concentraties vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mIE/ml) (95%-BI)**	**Mediane x-voudige toename van de concentraties vs. vóór vaccinatie (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)
Gepoolde ZOE-50 en 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 Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)
^ Anti-gE-immuunrespons = anti-gE-antilichaamniveaus, gemeten door 'anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay' (gE ELISA)
* Maand 3 = 1 maand na dosis 2
** Maand 38 = 3 jaar na dosis 2
N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het aangegeven tijdstip (voor de GMC)
BI Betrouwbaarheidsinterval
GMC Geometrisch gemiddelde concentratie
Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen

Tabel 7: Celgemedieerde immunogeniciteit van Shingrix bij volwassenen ≥ 50 jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

gE-specifieke CD4[2+] T-celrespons^						
Leeftijdsgroep (in jaren)	**Maand 3***			**Maand 38****		
	N	**Mediane frequentie (Q1; Q3)**	**Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**	**N**	**Mediane frequentie (Q1; Q3)**	**Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**
ZOE-50						
≥ 50	164	1.844,1 (1.253,6; 2.932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1.206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
≥ 70* **	52	1.494,6 (922,9; 2.067,1)	33,2 (10,0; 1.052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)

^ gE-specifieke CD4[2+]-T-celrespons = gE-specifieke CD4+ T-celactiviteit, gemeten door intracellulaire cytokinekleuring (ICS)-assay (CD4[2+]-T-cellen = CD4+ T-cellen die ten minste 2 of 4 geselecteerde immuunmarkers tot expressie brengen)

* Maand 3 = 1 maand na dosis 2

** Maand 38 = 3 jaar na dosis 2

N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het bepaalde tijdstip voor de mediane frequentie

Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen

*** De gE-specifieke CD4[2+]-gegevens in de leeftijdsgroep van ≥ 70 jaar werden alleen gegenereerd in ZOE-50, omdat CD4+-T-celactiviteit niet is beoordeeld in ZOE-70

Bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar werden de humorale en celgemedieerde immuunresponsen op Shingrix, gegeven als 2 doses met een tussenpoos van 1-2 maanden, beoordeeld in:

- één fase I/II-onderzoek: Zoster-015 (personen met een hiv-infectie, van wie het merendeel (76,42%) stabiel is op antiretrovirale behandeling (gedurende ten minste één jaar) met een CD4 T-celtelling van ≥ 200/mm^3);
- één fase II/III-onderzoek: Zoster-028 (patiënten met solide tumoren die chemotherapie kregen);
- drie fase III-onderzoeken: Zoster-002 (ontvangers van een aHSCT die na de transplantatie gevaccineerd werden), Zoster-039 (patiënten met hematologische maligniteiten die tijdens een behandelkuur tegen kanker of na de laatste volledige behandelkuur tegen kanker gevaccineerd werden) en Zoster-041 (ontvangers van een niertransplantaat die chronische immunosuppressieve behandeling kregen op het moment van vaccinatie).

De gE-specifieke immuunresponsen (humorale en celgemedieerde immuniteit) die werden opgeroepen door Shingrix bij alle bestudeerde immuungecompromitteerde populaties staan respectievelijk in tabel 8 en 9.

Tabel 8: Humorale immunogeniciteit van Shingrix bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

Anti-gE-immuunrespons^					
	Maand 3			**Maand 13/18/25**	
N	**GMC (mIE/ml) (95%-BI)**	**Mediane x-voudige toename van de concentraties vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mIE/ml) (95%-BI)**	**Mediane x-voudige toename van de concentraties vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**
Zoster-002 (ontvangers van een aHSCT)					
82	12.753,2 (7.973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Maand 13: 3.183,8 (1.869,8; 5.421,2)	Maand 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Maand 25: 2.819,0 (1.387,1; 5.729,1)	Maand 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (patiënten met solide tumoren)					
87	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Maand 13: 4.477,3 (3.482,4; 5.756,3)	Maand 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (patiënten met hematologische maligniteiten)					
217	13.445,6	17,2	167	Maand 13:	Maand 13:

	(10.158,9; 17.795,6)	(1,4; 87,4)		5.202,7 (4.074,8; 6.642,8)	5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (ontvangers van een niertransplantaat)					
121	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Maand 13: 8.545,1 (6.753,7; 10.811,5)	Maand 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (personen met een hiv-infectie)					
53	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Maand 18: 25.242,2 (19.618,9; 32.477,3)	Maand 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)
^ Anti-gE-immuunrespons = anti-gE-antilichaamniveaus, gemeten door 'anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay' (gE ELISA)
N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het aangegeven tijdstip (voor de GMC)
BI Betrouwbaarheidsinterval
GMC Geometrisch gemiddelde concentratie
Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen

In Zoster-028 was de GMC 1 maand na dosis 2 22.974,3 (19.080,0; 27.663,5) in de groep die de eerste dosis Shingrix ten minste 10 dagen voor de chemotherapiekuur kreeg (PreChemogroep) en 9.328,0 (4.492,5; 19.368,2) in de groep die de eerste dosis Shingrix gelijktijdig met de chemotherapiekuur kreeg (OnChemogroep). In Zoster-039 was de GMC 1 maand na dosis 2 19.934,7 (14.674,1; 27.081,2) in de groep die de eerste keer Shingrix kreeg na een volledige behandeling voor kanker en 5.777,4 (3.342,5; 9.985,9) in de groep die de eerste dosis Shingrix kreeg tijdens de behandeling tegen kanker. De klinische relevantie, betreffende de impact op werkzaamheid op de korte en lange termijn, is niet bekend.

Tabel 9: Celgemedieerde immunogeniciteit van Shingrix bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar (ATP-cohort voor immunogeniciteit)

gE-specifieke CD4[2+] T-celrespons^					
	Maand 3			**Maand 13/18/25**	
N	**Mediane frequentie (Q1; Q3)**	**Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**	**N**	**Mediane frequentie (Q1; Q3)**	**Mediane x-voudige toename van de frequentie vs. vóór vaccinatie (Q1; Q3)**
Zoster-002 (ontvangers van een aHSCT)					
51	6.644,9 (1.438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Maand 13: 1.706,4 (591,4; 5.207,0)	Maand 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Maand 25: 2.294,4 (455,2; 3.633,2)	Maand 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (patiënten met solide tumoren)					
22	778,8	4,9 (1,7; 33,0)	18	Maand 13: 332,9	Maand 13: 2,0

	(393,1; 1.098,2)			(114,9; 604,6)	(1,3; 5,2)
Zoster-039 (patiënten met hematologische maligniteiten)					
53	3.081,9 (1.766,2; 7.413,6)	45,9 (16,4; 2.221,9)	44	Maand 13: 1.006,7 (416,0; 3.284,5)	Maand 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (ontvangers van een niertransplantaat)					
32	2.149,0 (569,4; 3.695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Maand 13: 1.066,3 (424,8; 1.481,5)	Maand 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (personen met een hiv-infectie)					
41	2.809,7 (1.554,5; 4.663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Maand 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Maand 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP Volgens het protocol (*According-To-Protocol*)

^ gE-specifieke CD4[2+]-T-celrespons = gE-specifieke CD4+ T-celactiviteit, gemeten door intracellulaire cytokinekleuring (ICS)-assay (CD4[2+]-T-cellen = CD4+ T-cellen die ten minste 2 of 4 geselecteerde immuunmarkers tot expressie brengen)

N Aantal beoordeelbare proefpersonen op het aangegeven tijdstip voor de mediane frequentie

Q1; Q3 Eerste en derde kwartielen

* Er werd alleen bloed voor celgemedieerde immuniteit afgenomen bij de groep proefpersonen die de eerste dosis Shingrix 8-30 dagen voor de start van een chemotherapiekuur kregen (d.w.z. de grootste groep in het onderzoek)

Immunogeniciteit bij proefpersonen die 2 doses Shingrix kregen met een tussenpoos van 6 maanden

De werkzaamheid is niet beoordeeld voor het 0-6-maandenschema.
In een open-label klinisch fase III-onderzoek (Zoster-026) waarin 238 volwassenen van ≥ 50 jaar evenredig werden gerandomiseerd om 2 doses Shingrix te krijgen met een tussenpoos van 2 of 6 maanden, werd aangetoond dat de humorale immuunrespons na het 0-6-maandenschema niet-inferieur is aan de respons na het 0-2-maandenschema. De geometrisch gemiddelde concentratie van anti-gE 1 maand na de laatste vaccindosis was 38.153,7 mIE/ml (95%-BI: 34.205,8; 42.557,3) en 44.376,3 mIE/ml (95%-BI: 39.697,0; 49.607,2) volgens respectievelijk het 0-6-maandenschema en het 0-2-maanden schema.

Immunogeniciteit bij personen eerder gevaccineerd met levend verzwakt herpes zoster-vaccin

In een open-label, multicenter, klinisch fase III-onderzoek (Zoster-048) werd een schema van 2 doses van Shingrix met een tussenpoos van 2 maanden beoordeeld bij 215 volwassenen ≥ 65 jaar oud, met een voorgeschiedenis van vaccinatie met levend verzwakt herpes zoster-vaccin ≥ 5 jaar eerder vergeleken met 215 gematchte proefpersonen die nooit levend verzwakt herpes zoster-vaccin hadden gekregen. De immuunrespons op Shingrix werd niet beïnvloed door voorafgaande vaccinatie met levend verzwakt herpes zoster-vaccin.

Persistentie van immunogeniciteit

De persistentie van de immunogeniciteit werd beoordeeld in een subgroep proefpersonen in een open-label fase IIIb-langetermijnfollow-uponderzoek (Zoster-049) bij volwassenen ≥ 50 jaar uit ZOE-50 en ZOE-70. In jaar 12 na vaccinatie was de anti-gE-antilichaamconcentratie bij 435 beoordeelbare proefpersonen 5,8-voudig (95%-BI: 5,2; 6,4) boven het niveau van vóór vaccinatie (gemiddelde geometrische toename, *mean geometric increase*). De mediane frequentie van gE-specifieke CD4[2+]-T-cellen was in jaar 12 na vaccinatie bij 73 beoordeelbare proefpersonen nog steeds hoger dan vóór vaccinatie.

De persistentie van de immunogeniciteit werd beoordeeld in een open-label fase IIIb-onderzoek (Zoster-073) bij 68 niertransplantatiepatiënten van ≥ 18 jaar die een chronische immunosuppressietherapie kregen uit Zoster-041. Het Zoster-073-onderzoek begon 4-6 jaar na vaccinatie in Zoster-041. Op maand 24 (ongeveer 6-8 jaar na dosis 2) was de anti-gE-antilichaamconcentratie bij 49 beoordeelbare proefpersonen 2,4-voudig (95%-BI: 1,6; 3,7) boven het niveau van vóór vaccinatie (gemiddelde geometrische toename, *mean geometric increase*). De mediane frequentie van gE-specifieke CD4[2+] T-cellen was op maand 24 bij 19 beoordeelbare proefpersonen in de celgemedieerde-immuniteitsubgroep nog steeds hoger dan vóór vaccinatie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Shingrix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de preventie van varicellazostervirusreactivatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, cardiovasculaire/respiratoire veiligheidsfarmacologie, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sacharose
Polysorbaat 80 (E 433)
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E 339)
Dikaliumfosfaat (E 340)
Dioleoylfosfatidylcholine (E 322)
Cholesterol
Natriumchloride
Watervrij dinatriumfosfaat (E 339)
Kaliumdiwaterstoffosfaat (E 340)
Water voor injectie

Zie rubriek 2 voor het adjuvans.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Shingrix moet zo snel mogelijk worden toegediend nadat het uit de koelkast is gehaald. Gegevens over de stabiliteit duiden er echter op dat Shingrix gedurende maximaal 72 uur stabiel blijft bij temperaturen tussen 8 °C en 37 °C. Aan het einde van deze periode moet Shingrix onmiddellijk worden gebruikt of worden weggegooid. Deze gegevens zijn alleen bedoeld als richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van een tijdelijke overschrijding van de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een zuigerstop (butylrubber) en met een rubberen afsluitdop.

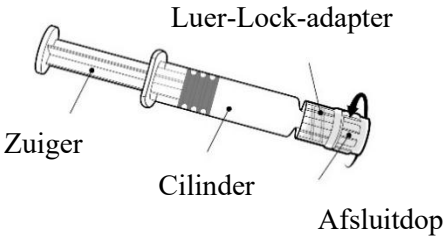
Shingrix is beschikbaar in verpakkingsgrootten van 1 en 10 spuiten, zonder naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

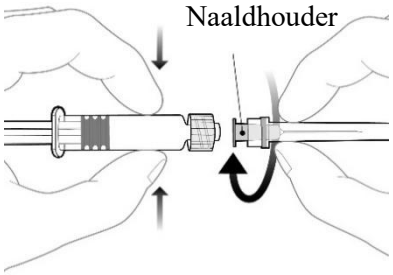
Het vaccin moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, dien het vaccin dan niet toe.

Instructies voor de voorgevulde spuit



Houd de spuit vast bij de cilinder, niet bij de zuiger.

Draai de afsluitdop van de spuit door hem tegen de klok in te draaien.



Om de naald te bevestigen, sluit de naaldhouder aan op de Luer-Lock-adapter en draai een kwartslag met de klok mee totdat u een weerstand voelt.

Trek de zuiger niet uit de cilinder. Als dit gebeurt, dien het vaccin dan niet toe.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2018
Datum van laatste verlenging: 05 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stoffen

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

1 INJECTIEFLACON EN 1 INJECTIEFLACON
10 INJECTIEFLACONS EN 10 INJECTIEFLACONS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Shingrix poeder en suspensie voor suspensie voor injectie
Herpes zoster-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml) 50 microgram recombinant varicellazostervirus/glycoproteïne E met $AS01_B$ als adjuvans

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
sacharose
polysorbaat 80
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
dikaliumfosfaat
dioleoylfosfatidylcholine
cholesterol
natriumchloride
watervrij dinatriumfosfaat
kaliumdiwaterstoffosfaat
water voor injectie
Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en suspensie voor suspensie voor injectie
1 injectieflacon: poeder (antigeen)
1 injectieflacon: suspensie (adjuvans)

10 injectieflacons: poeder (antigeen)
10 injectieflacons: suspensie (adjuvans)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik

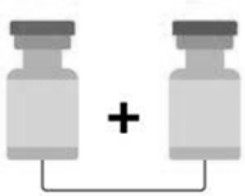
6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het poeder en de suspensie dienen voorafgaand aan de toediening gereconstitueerd te worden

Antigeen Adjuvans



1 dosis (0,5 ml)

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1272/001 – 1 injectieflacon en 1 injectieflacon
EU/1/18/1272/002 – 10 injectieflacons en 10 injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEGEN

Antigeen voor Shingrix
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Mengen met adjuvans

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET SUSPENSIE ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEGEN

Adjuvans voor Shingrix

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Mengen met antigeen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

1 VOORGEVULDE SPUIT
10 VOORGEVULDE SPUITEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Shingrix suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Herpes zoster-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram recombinant varicellazostervirus/glycoproteïne E met $AS01_B$ als adjuvans

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
sacharose
polysorbaat 80
natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
dikaliumfosfaat
dioleoylfosfatidylcholine
cholesterol
natriumchloride
watervrij dinatriumfosfaat
kaliumdiwaterstoffosfaat
water voor injectie
Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie
1 voorgevulde spuit
1 dosis (0,5 ml)

10 voorgevulde spuiten
10 x 1 dosis (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1272/003 – verpakking van 1 zonder naald
EU/1/18/1272/004 – verpakking van 10 zonder naald

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Shingrix injectie
Herpes zoster-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis
(0,5 ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Shingrix poeder en suspensie voor suspensie voor injectie
Herpes zoster-vaccin (recombinant, met adjuvans)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Shingrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt Shingrix toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Shingrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
Shingrix is een vaccin dat helpt bij de bescherming van volwassenen tegen gordelroos (herpes zoster) en postherpetische neuralgie, een lang aanhoudende zenuwpijn die volgt na gordelroos.

Shingrix wordt toegediend aan:
- volwassenen van 50 jaar en ouder;
- volwassenen van 18 jaar en ouder die een hoger risico hebben op het krijgen van gordelroos.

Shingrix kan niet worden gebruikt voor het voorkomen van waterpokken (varicella).

Wat is gordelroos?
- Gordelroos is een huiduitslag met blaren die vaak pijnlijk is. Het treedt doorgaans op in één deel van het lichaam en kan meerdere weken duren.
- Gordelroos wordt veroorzaakt door hetzelfde virus dat waterpokken veroorzaakt.
- Nadat u waterpokken heeft gehad, blijft het virus dat het veroorzaakt heeft in zenuwcellen in uw lichaam zitten.
- Soms kan na vele jaren, als uw immuunsysteem (de natuurlijke verdediging van het lichaam) zwakker wordt (vanwege uw leeftijd, een ziekte of een geneesmiddel dat u gebruikt), het virus gordelroos veroorzaken.

Complicaties in verband met gordelroos
Gordelroos kan tot complicaties leiden.
De meest voorkomende complicatie van gordelroos is:
- lang aanhoudende zenuwpijn – dit wordt postherpetische neuralgie of PHN genoemd. Nadat de blaren van de gordelroos genezen zijn, kunt u pijn krijgen die maanden of jaren kan aanhouden en die ernstig kan zijn.

Andere complicaties van gordelroos zijn:
- littekens op de plaats van de blaren.
- huidinfecties, zwakte, spierverlamming en verlies van het gehoor of gezichtsvermogen – deze bijwerkingen komen minder vaak voor.

Hoe werkt Shingrix?

Shingrix herinnert uw lichaam aan het virus dat gordelroos veroorzaakt. Dit helpt uw immuunsysteem (de natuurlijke verdediging van het lichaam) om voorbereid te zijn om het virus aan te vallen en u te beschermen tegen gordelroos en de complicaties ervan.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Symptomen van een allergische reactie kunnen onder andere bestaan uit een jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van gezicht of tong.

U mag Shingrix niet toegediend krijgen als het bovenstaande op u van toepassing is. Bespreek het met uw arts of apotheker als u twijfelt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt als u:
- een ernstige infectie heeft met een hoge temperatuur (koorts). In deze gevallen kan het zijn dat de vaccinatie moet worden uitgesteld tot u bent hersteld. Een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou geen probleem moeten zijn, maar bespreek dit eerst met uw arts;
- een bloedingsprobleem heeft of makkelijk blauwe plekken krijgt.

Als het bovenstaande op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Shingrix krijgt toegediend.

Flauwvallen kan optreden voor of na een injectie met een naald. Vertel het daarom uw arts of verpleegkundige als u bij een eerdere injectie bent flauwgevallen.

Shingrix kan niet als behandeling gebruikt worden als u al gordelroos heeft of complicaties die te maken hebben met gordelroos.

Net als alle vaccins beschermt Shingrix mogelijk niet volledig alle mensen die zijn gevaccineerd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Shingrix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen of als u onlangs een ander vaccin heeft gekregen.

Shingrix kan tegelijkertijd worden toegediend met andere vaccins zoals een seizoensgebonden influenzavaccin (geïnactiveerd, zonder adjuvans), een 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin, een 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin, een difterie (gereduceerde antigeeninhoud)-tetanus-acellulair pertussisvaccin, een COVID-19 mRNA-vaccin, of een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin (recombinant, met adjuvans). Voor elk vaccin wordt een andere injectieplaats gebruikt.

De kans dat u last krijgt van koorts en/of rillingen is groter als het 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin gelijktijdig wordt toegediend met Shingrix.

De kans dat u last krijgt van koude rillingen, vermoeidheid, koorts, maag-darmklachten (waaronder misselijkheid, overgeven, diarree en/of buikpijn), hoofdpijn, spierpijn of pijn in de gewrichten is groter wanneer een COVID-19 mRNA-vaccin gelijktijdig wordt toegediend met Shingrix.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige van de bijwerkingen vermeld in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen” kunnen tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen machines te gebruiken beïnvloeden. Rijd niet of gebruik geen machines als u zich niet goed voelt.

Shingrix bevat polysorbaat 80, natrium en kalium
Dit middel bevat 0,08 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.
Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

3. Hoe wordt Shingrix toegediend?

- Shingrix wordt toegediend als een injectie in een spier (doorgaans in de bovenarm).
- U krijgt 2 injecties met een tussenperiode van 2 maanden. Indien flexibiliteit in het vaccinatieschema noodzakelijk is, kan de tweede dosis toegediend worden tussen 2 en 6 maanden na de eerste dosis.
  Op basis van uw medische toestand kan uw arts ook adviseren dat u de tweede injectie 1 maand na de eerste injectie krijgt.
- U krijgt te horen wanneer u terug moet komen voor de tweede dosis Shingrix.

Zorg ervoor dat u het volledige vaccinatieprogramma afmaakt. Dit maximaliseert de bescherming die Shingrix biedt.

Shingrix kan gegeven worden als u eerder gevaccineerd bent met een levend, verzwakt herpes zoster-vaccin. Vraag uw arts om meer informatie.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

<u>Bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken zijn gemeld en nadat Shingrix in de handel is gebracht:</u>

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin):
- hoofdpijn
- maag-darmklachten (waaronder misselijkheid, overgeven, diarree en/of buikpijn)
- spierpijn (myalgie)
- pijn, roodheid en zwelling op de plaats waar de injectie is toegediend
- vermoeid gevoel
- koude rillingen
- koorts

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin):
- jeuk op de plaats waar de injectie is toegediend (pruritus)
- algeheel gevoel van niet lekker zijn

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin):
- gezwollen klieren in de nek, oksel of lies
- pijn in de gewrichten
- verharding van de huid op de plaats waar de injectie is toegediend

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 doses van het vaccin):
- allergische reacties waaronder huiduitslag, galbulten (urticaria), zwelling van het gezicht, de tong of de keel wat mogelijk leidt tot moeite met slikken of ademhalen (angio-oedeem)

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 doses van het vaccin):
- Een ziekte van de zenuwen. Deze ziekte begint vaak met tintelingen of minder kracht in armen of benen. Bij verergering kan deze ziekte ook leiden tot verlamming van een deel van het lichaam of van het hele lichaam (syndroom van Guillain-Barré).

De meeste van deze bijwerkingen zijn licht tot matig in intensiteit en houden niet lang aan.

Volwassenen bij wie het afweersysteem niet goed werkt (immuungecompromitteerde volwassenen) van 18-49 jaar ervaren mogelijk meer bijwerkingen in vergelijking met immuungecompromitteerde volwassenen van ≥ 50 jaar.

Volwassen van 50-69 jaar krijgen mogelijk meer bijwerkingen in vergelijking met volwassenen van ≥ 70 jaar.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stoffen in dit middel zijn:

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):
Varicellazostervirus[1]-glycoproteïne E-antigeen[2] 50 microgram

[1] varicellazostervirus
[2] met $AS01_B$ als adjuvans waarin:
plantenextract van *Quillaja saponaria* Molina, fractie 21 (QS-21) 50 microgram
3-O-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) afkomstig van *Salmonella minnesota* 50 microgram

Glycoproteïne E is een eiwit dat aanwezig is in het varicellazostervirus. Dit eiwit veroorzaakt geen infecties.

Het adjuvans ($AS01_B$) wordt gebruikt om de reactie van het lichaam op het vaccin te verbeteren.

- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - **Poeder:** sacharose, polysorbaat 80 (E 433), natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E 339), dikaliumfosfaat (E 340).
  - **Suspensie:** dioleoylfosfatidylcholine (E 322), cholesterol, natriumchloride, watervrij dinatriumfosfaat (E 339), kaliumdiwaterstoffosfaat (E 340) en water voor injectie.

Zie rubriek 2 “Shingrix bevat polysorbaat 80, natrium en kalium”.

Hoe ziet Shingrix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Poeder en suspensie voor suspensie voor injectie. Het poeder is wit.
De suspensie is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

Eén verpakking Shingrix bestaat uit:
- Poeder (antigeen) voor 1 dosis in een injectieflacon
- Suspensie (adjuvans) voor 1 dosis in een injectieflacon

Shingrix is beschikbaar in een verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon poeder en 1 injectieflacon suspensie of in een verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons poeder en 10 injectieflacons suspensie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l’Institut 89
1330 Rixensart
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Lietuva
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: + 359 80018205

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

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

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

Malta
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

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

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

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

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

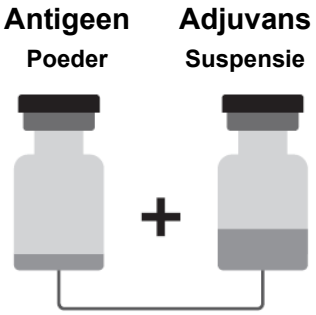
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Shingrix wordt geleverd als een injectieflacon met een bruine flip-off-dop met het poeder (antigeen) en een injectieflacon met een blauwgroene flip-off-dop met de suspensie (adjuvans).
Het poeder en de suspensie moeten voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd.



1 dosis (0,5 ml)

Het poeder en de suspensie moeten visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, reconstitueer het vaccin dan niet.

Hoe moet Shingrix worden bereid

Shingrix moet voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd.

1. Zuig de gehele inhoud van de injectieflacon met suspensie op in een spuit met een geschikte naald (21G tot 25G).
2. Voeg de gehele inhoud van de spuit toe aan de injectieflacon met het poeder.
3. Schud voorzichtig tot het poeder volledig is opgelost.

Het gereconstitueerde vaccin is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

Het gereconstitueerde vaccin moet visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, dien het vaccin dan niet toe.

Na reconstitutie moet het vaccin direct worden gebruikt; als dit niet mogelijk is, moet het vaccin in de koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard. Het vaccin moet worden weggegooid als het niet binnen 6 uur na reconstitutie is gebruikt.

Voor toediening

1. Zuig de gehele inhoud van de injectieflacon met het gereconstitueerde vaccin op in de spuit.
2. Vervang de naald zodat u een nieuwe naald gebruikt om het vaccin toe te dienen.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Shingrix suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Herpes zoster-vaccin (recombinant, met adjuvans)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Shingrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt Shingrix toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Shingrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
Shingrix is een vaccin dat helpt bij de bescherming van volwassenen tegen gordelroos (herpes zoster) en postherpetische neuralgie, een lang aanhoudende zenuwpijn die volgt na gordelroos.

Shingrix wordt toegediend aan:
- volwassenen van 50 jaar en ouder;
- volwassenen van 18 jaar en ouder die een hoger risico hebben op het krijgen van gordelroos.

Shingrix kan niet worden gebruikt voor het voorkomen van waterpokken (varicella).

Wat is gordelroos?
- Gordelroos is een huiduitslag met blaren die vaak pijnlijk is. Het treedt doorgaans op in één deel van het lichaam en kan meerdere weken duren.
- Gordelroos wordt veroorzaakt door hetzelfde virus dat waterpokken veroorzaakt.
- Nadat u waterpokken heeft gehad, blijft het virus dat het veroorzaakt heeft in zenuwcellen in uw lichaam zitten.
- Soms kan na vele jaren, als uw immuunsysteem (de natuurlijke verdediging van het lichaam) zwakker wordt (vanwege uw leeftijd, een ziekte of een geneesmiddel dat u gebruikt), het virus gordelroos veroorzaken.

Complicaties in verband met gordelroos
Gordelroos kan tot complicaties leiden.
De meest voorkomende complicatie van gordelroos is:
- lang aanhoudende zenuwpijn – dit wordt postherpetische neuralgie of PHN genoemd. Nadat de blaren van de gordelroos genezen zijn, kunt u pijn krijgen die maanden of jaren kan aanhouden en die ernstig kan zijn.

Andere complicaties van gordelroos zijn:
- littekens op de plaats van de blaren.
- huidinfecties, zwakte, spierverlamming en verlies van het gehoor of gezichtsvermogen – deze bijwerkingen komen minder vaak voor.

Hoe werkt Shingrix?

Shingrix herinnert uw lichaam aan het virus dat gordelroos veroorzaakt. Dit helpt uw immuunsysteem (de natuurlijke verdediging van het lichaam) om voorbereid te zijn om het virus aan te vallen en u te beschermen tegen gordelroos en de complicaties ervan.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Symptomen van een allergische reactie kunnen onder andere bestaan uit een jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van gezicht of tong.

U mag Shingrix niet toegediend krijgen als het bovenstaande op u van toepassing is. Bespreek het met uw arts of apotheker als u twijfelt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt als u:
- een ernstige infectie heeft met een hoge temperatuur (koorts). In deze gevallen kan het zijn dat de vaccinatie moet worden uitgesteld tot u bent hersteld. Een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou geen probleem moeten zijn, maar bespreek dit eerst met uw arts;
- een bloedingsprobleem heeft of makkelijk blauwe plekken krijgt.

Als het bovenstaande op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Shingrix krijgt toegediend.

Flauwvallen kan optreden voor of na een injectie met een naald. Vertel het daarom uw arts of verpleegkundige als u bij een eerdere injectie bent flauwgevallen.

Shingrix kan niet als behandeling gebruikt worden als u al gordelroos heeft of complicaties die te maken hebben met gordelroos.

Net als alle vaccins beschermt Shingrix mogelijk niet volledig alle mensen die zijn gevaccineerd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Shingrix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen of als u onlangs een ander vaccin heeft gekregen.

Shingrix kan tegelijkertijd worden toegediend met andere vaccins zoals een seizoensgebonden influenzavaccin (geïnactiveerd, zonder adjuvans), een 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin, een 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin, een difterie (gereduceerde antigeeninhoud)-tetanus-acellulair pertussisvaccin, een COVID-19 mRNA-vaccin, of een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin (recombinant, met adjuvans). Voor elk vaccin wordt een andere injectieplaats gebruikt.

De kans dat u last krijgt van koorts en/of rillingen is groter als het 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin gelijktijdig wordt toegediend met Shingrix.

De kans dat u last krijgt van koude rillingen, vermoeidheid, koorts, maag-darmklachten (waaronder misselijkheid, overgeven, diarree en/of buikpijn), hoofdpijn, spierpijn of pijn in de gewrichten is groter wanneer een COVID-19 mRNA-vaccin gelijktijdig wordt toegediend met Shingrix.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige van de bijwerkingen vermeld in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen” kunnen tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen machines te gebruiken beïnvloeden. Rijd niet of gebruik geen machines als u zich niet goed voelt.

Shingrix bevat polysorbaat 80, natrium en kalium
Dit middel bevat 0,08 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.
Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

3. Hoe wordt Shingrix toegediend?

- Shingrix wordt toegediend als een injectie in een spier (doorgaans in de bovenarm).
- U krijgt 2 injecties met een tussenperiode van 2 maanden. Indien flexibiliteit in het vaccinatieschema noodzakelijk is, kan de tweede dosis toegediend worden tussen 2 en 6 maanden na de eerste dosis.
  Op basis van uw medische toestand kan uw arts ook adviseren dat u de tweede injectie 1 maand na de eerste injectie krijgt.
- U krijgt te horen wanneer u terug moet komen voor de tweede dosis Shingrix.

Zorg ervoor dat u het volledige vaccinatieprogramma afmaakt. Dit maximaliseert de bescherming die Shingrix biedt.

Shingrix kan gegeven worden als u eerder gevaccineerd bent met een levend, verzwakt herpes zoster-vaccin. Vraag uw arts om meer informatie.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

<u>Bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken zijn gemeld en nadat Shingrix in de handel is gebracht:</u>

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin):
- hoofdpijn
- maag-darmklachten (waaronder misselijkheid, overgeven, diarree en/of buikpijn)
- spierpijn (myalgie)
- pijn, roodheid en zwelling op de plaats waar de injectie is toegediend
- vermoeid gevoel
- koude rillingen
- koorts

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin):
- jeuk op de plaats waar de injectie is toegediend (pruritus)
- algeheel gevoel van niet lekker zijn

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin):
- gezwollen klieren in de nek, oksel of lies
- pijn in de gewrichten
- verharding van de huid op de plaats waar de injectie is toegediend

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 doses van het vaccin):
- allergische reacties waaronder huiduitslag, galbulten (urticaria), zwelling van het gezicht, de tong of de keel wat mogelijk leidt tot moeite met slikken of ademhalen (angio-oedeem)

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 doses van het vaccin):
- Een ziekte van de zenuwen. Deze ziekte begint vaak met tintelingen of minder kracht in armen of benen. Bij verergering kan deze ziekte ook leiden tot verlamming van een deel van het lichaam of van het hele lichaam (syndroom van Guillain-Barré).

De meeste van deze bijwerkingen zijn licht tot matig in intensiteit en houden niet lang aan.

Volwassenen bij wie het afweersysteem niet goed werkt (immuungecompromitteerde volwassenen) van 18-49 jaar ervaren mogelijk meer bijwerkingen in vergelijking met immuungecompromitteerde volwassenen van ≥ 50 jaar.

Volwassen van 50-69 jaar krijgen mogelijk meer bijwerkingen in vergelijking met volwassenen van ≥ 70 jaar.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stoffen in dit middel zijn:

Eén dosis (0,5 ml) bevat:

Varicellazostervirus[1]-glycoproteïne E-antigeen[2]	50 microgram

[1] varicellazostervirus
[2] met $AS01_B$ als adjuvans waarin:

plantenextract van *Quillaja saponaria* Molina, fractie 21 (QS-21)	50 microgram
3-O-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) afkomstig van *Salmonella minnesota*	50 microgram

Glycoproteïne E is een eiwit dat aanwezig is in het varicellazostervirus. Dit eiwit veroorzaakt geen infecties.

Het adjuvans ($AS01_B$) wordt gebruikt om de reactie van het lichaam op het vaccin te verbeteren.

- De andere stoffen in dit middel zijn:

  Sacharose, polysorbaat 80 (E 433), natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E 339), dikaliumfosfaat (E 340), dioleoylfosfatidylcholine (E 322), cholesterol, natriumchloride, watervrij dinatriumfosfaat (E 339), kaliumdiwaterstoffosfaat (E 340) en water voor injectie.
  Zie rubriek 2 “Shingrix bevat polysorbaat 80, natrium en kalium”.

Hoe ziet Shingrix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Suspensie voor injectie (injectie) in een voorgevulde spuit.
De suspensie is een opaalachtige, kleurloze tot lichtbruine vloeistof.

Shingrix is verkrijgbaar in een 1-dosis voorgevulde spuit zonder naald, in verpakkingsgrootten van 1 of 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l’Institut 89
1330 Rixensart
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

България
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline Biologicals SA

Lietuva
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS

Tel: +372 8002640

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

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

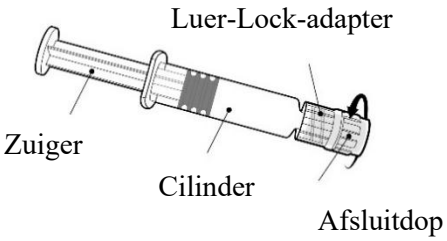
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

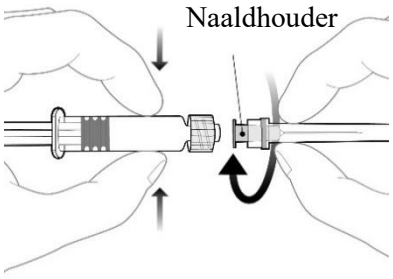
Het vaccin moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of een afwijkende verschijningsvorm.
Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, dien het vaccin dan niet toe.

Instructies voor de voorgevulde spuit



Houd de spuit vast bij de cilinder, niet bij de zuiger.

Draai de afsluitdop van de spuit door hem tegen de klok in te draaien.



Om de naald te bevestigen, sluit de naaldhouder aan op de Luer-Lock-adapter en draai een kwartslag met de klok mee totdat u een weerstand voelt.

Trek de zuiger niet uit de cilinder. Als dit gebeurt, dien het vaccin dan niet toe.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.