1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Shingrix prášek a suspenze pro injekční suspenzi
Vakcína proti pásovému oparu (herpes zoster) (rekombinantní, adjuvovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci obsahuje jedna dávka (0,5 ml):
Glykoprotein E[2,3] viru *Varicella Zoster* (virus vyvolávající plané neštovice a pásový opar[1])
50 mikrogramů

[1]*Varicella zoster* virus (virus vyvolávající plané neštovice a pásový opar) = VZV
[2]Adjuvovaný na $AS01_B$ obsahující:

výtažek z kůry stromu Mydlokor tupolistý (*Quillaja saponaria Molina*), frakce 21 (QS-21)	50 mikrogramů
3-O-deacyl-4'-monofosforyllipid A (MPL) z bakterie *Salmonella minnesota*	50 mikrogramů

[3]glykoprotein E (gE) produkovaný ovariálními buňkami čínských křečíků (CHO) technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a suspenze pro injekční suspenzi.
Prášek je bílý.
Suspenze je opalescentní, bezbarvá až světle nahnědlá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Shingrix je indikována k prevenci herpes zoster (HZ) a postherpetické neuralgie (PHN) u:
- dospělých ve věku 50 let nebo starších;
- dospělých ve věku 18 let nebo starších se zvýšeným rizikem HZ.

Použití vakcíny Shingrix se má řídit místním oficiálním doporučením.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Schéma primárního očkování se skládá ze dvou dávek, každá po 0,5 ml: úvodní dávka, následovaná po 2 měsících druhou dávkou.
Pokud je nutná flexibilita očkovacího schématu, může být druhá dávka podána mezi 2 a 6 měsíci po první dávce. (viz bod 5.1).

U jedinců, kteří mají nebo mohou mít imunodeficienci, nebo kteří podstupují nebo by mohli podstoupit imunosupresivní léčbu a u nichž by bylo vhodnější zrychlené očkovací schéma, může být druhá dávka podána 1 až 2 měsíce po první dávce (viz bod 5.1).

Potřeba podání posilujících dávek po primárním očkovacím schématu nebyla stanovena (viz bod 5.1).

U jedinců dříve očkovaných živou oslabenou vakcínou HZ může být podána vakcína Shingrix ve stejném schématu (viz bod 5.1).

Vakcína Shingrix není indikována k prevenci primární infekce planými neštovicemi.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vakcíny Shingrix u dětí a dospívajících nebyly stanoveny.
Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Vakcína je určena k intramuskulárnímu podání, nejlépe do oblasti deltového svalu.

Pokyny jak vakcínu rekonstituovat před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Před očkováním

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Podobně jako u jiných vakcín, u jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním má být podání vakcíny Shingrix odloženo. Avšak, méně závažná infekce, jako je nachlazení, nemá vést k odkladu očkování.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovaných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Vakcína je určena pouze k profylaxi a není určena k léčbě vzniklého klinického onemocnění.

Vakcína Shingrix se nemá aplikovat intravaskulárně nebo intradermálně.

Subkutánní podání se nedoporučuje.
Nesprávné subkutánní podání může vést ke zvýšení přechodných místních reakcí.

Nemocným s trombocytopenií nebo s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína Shingrix aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení.

V souvisloti s vakcinací se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit v průběhu nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdloby učiněna opatření k zamezení zranění.

V observační studii po uvedení vakcíny na trh bylo u jedinců ve věku 65 let a starších pozorováno zvýšené riziko Guillainova-Barrého syndromu (odhadují se navíc 3 případy na milion podaných

dávek) během 42denního sledování po podání vakcíny Shingrix. Dostupné údaje nejsou dostatečné pro stanovení kauzální souvislosti s vakcínou Shingrix.

Neexistují žádné údaje týkající se bezpečnosti, imunogenity nebo účinnosti, které podporují zaměnitelnost vakcíny Shingrix s jinými vakcínami proti HZ.

Existují omezené údaje, které podporují používání vakcíny Shingrix u jedinců s anamnézou HZ (viz bod 5.1). Proto u jednotlivých případů musí zdravotničtí pracovníci zvážit přínosy a rizika HZ očkování.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol draslíku (39 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vakcína Shingrix může být podána souběžně s neadjuvovanou inaktivovanou vakcínou proti sezónní chřipce, 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou (PPV23), 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV13), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi (acelulární komponenta) se sníženým obsahem antigenů (dTpa), nebo mRNA vakcínou proti koronavirovému onemocnění 2019 (onemocnění covid-19). Vakcíny mají být podávány do různých míst.

V pěti kontrolovaných, otevřených klinických studiích fáze III byli randomizováni dospělí ve věku ≥ 50 let, kteří dostali 2 dávky vakcíny Shingrix s odstupem 2 měsíců. První dávka byla podána buď současně, nebo byla podána odděleně s neadjuvovanou inaktivovanou sezónní vakcínou proti chřipce (n = 828; Zoster-004), PPV23 vakcínou (n = 865; Zoster-035), PCV13 vakcínou (n = 912; Zoster-059), dTpa vakcínou obsahující 0,3 miligramů Al^{3+} (n = 830; Zoster-042), nebo posilovací dávkou 50 mikrogramů monovalentní vakcíny proti onemocnění covid-19 mRNA-1273 (původní kmen SARS-CoV-2) (n = 539, Zoster-091). Imunitní odpověď současně podávaných vakcín nebyla ovlivněna s výjimkou nižších geometrických průměrných koncentrací protilátek (GMCs) pro jeden z pertusových antigenů (pertaktin) při současném podávání vakcíny Shingrix s dTpa vakcínou. Klinický význam těchto údajů není znám.

Při současném podávání vakcíny PPV23 s vakcínou Shingrix se častěji vyskytovaly nežádoucí účinky horečka a třesavka (16 % a 21 %) v porovnání se samostatným podáním vakcíny Shingrix (7 % u obou nežádoucích účinků).

U dospělých ve věku 50 let a výše byly systémové nežádoucí účinky, které jsou po samostatném podání vakcíny Shingrix hlášeny velmi často (viz tabulka 1; jako jsou myalgie 32,9 %, únava 32,2 % a bolest hlavy 26,3 %) a artralgie hlášená méně často, hlášeny s vyšší četností při současném podávání s mRNA vakcínou proti onemocnění covid-19 (myalgie 64 %, únava 51,7 %, bolest hlavy 39 % a arthralgie 30,3 %).

Souběžné použití s jinými než výše uvedenými vakcínami se nedoporučuje vzhledem k nedostatečným údajům.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou dostupná data týkající se podávání vakcíny Shingrix ženám v období těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na graviditu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Preventivně je vhodné se vyhnout podání vakcíny Shingrix v období těhotenství.

Kojení

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podána vakcína Shingrix, nebyl v klinických studiích hodnocen. Není známo, zda se vakcína Shingrix vylučuje do lidského mateřského mléka.

Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu u mužů nebo žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V průběhu 2 – 3 dnů po očkování má vakcína Shingrix malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání se může objevit únava a malátnost (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

U dospělých ve věku 50 let a starších byly nejčastěji hlášenými nežádoucími reakcemi bolest v místě vpichu (68,1 % celkově/dávka; 3,8 % závažnost/dávka), myalgie (32,9 % celkově/dávka; 2,9 % závažnost/dávka), únava (32,2 % celkově/dávka; 3,0 % závažnost/dávka) a bolest hlavy (26,3 % celkově/dávka; 1,9 % závažnost/dávka). Většina těchto reakcí nebyla dlouhodobá (medián trvání 2 až 3 dny). Reakce hlášené jako závažné trvaly 1 až 2 dny.

U dospělých ve věku ≥ 18 let, kteří mají imunodeficiencí nebo kteří podstupují imunosupresivní léčbu (označovaných jako imunokompromitovaní jedinci (IC)) byl bezpečnostní profil shodný s profilem u dospělých ve věku 50 let a starších. U dospělých ve věku 18 – 49 let, kteří nejsou IC a u nichž existuje zvýšené riziko HZ, jsou údaje omezené.

Celkově byl zaznamenán vyšší výskyt některých nežádoucích účinků u mladších věkových skupin:
- studie u IC dospělých ve věku ≥ 18 let (souhrnná analýza): výskyt bolesti v místě vpichu, únava, myalgie, bolest hlavy, třes a horečka byly vyšší u jedinců ve věku 18 – 49 let než u jedinců ve věku 50 let a starších.
- studie u dospělých ve věku ≥ 50 let (souhrnná analýza): výskyt myalgie, únavy, bolest hlavy, třesu, horečky a gastrointestinálních symptomů byly vyšší u jedinců ve věku 50 – 69 let než u jedinců ve věku 70 let nebo starších.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Níže uvedený bezpečnostní profil je založen na souhrnné analýze údajů získaných z placebem kontrolovaných klinických studií u 5 887 dospělých ve věku 50 – 69 let a 8 758 dospělých ve věku ≥ 70 let.

V klinických studiích u IC dospělých ve věku ≥ 18 let (1 587 jedinců) je bezpečnostní profil shodný s údaji uvedenými v tabulce 1 níže.

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu postmarketingového sledování jsou rovněž uvedeny v tabulce níže. Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle četnosti výskytu:

Velmi časté	(≥ 1/10);
Časté	(≥ 1/100 až < 1/10);
Méně časté	(≥ 1/1 000 až < 1/100);
Vzácné	(≥ 1/10 000 až < 1/1 000);

Velmi vzácné (< 1/10 000).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky hlášeny v pořadí s klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů[1]	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	hypersenzitivní reakce, včetně vyrážky, kopřivky, angioedému[2]
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	gastrointestinální symptomy (včetně nauzey, zvracení, průjmu a/nebo bolesti břicha)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	myalgie
	Méně časté	artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	reakce v místě vpichu (jako bolest, zarudnutí, otok), únava, třesavka, horečka
	Časté	svědění v místě vpichu, malátnost

[1] Podle terminologie MedDRA (lékařského slovníku pro regulační činnosti)
[2] Spontánně hlášené nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, vakcíny proti infekcím vyvolaným virem varicella-zoster, ATC kód: J07BK03.

Mechanismus účinku

Kombinací VZV specifického antigenu (gE) s adjuvantním systémem ($AS01_B$) je vakcína Shingrix navržena tak, aby indukovala antigenní specifickou buněčnou a humorální imunitní odpověď u jedinců s již existující imunitou proti VZV.

Neklinické údaje ukazují, že $AS01_B$ indukuje lokální a přechodné aktivování vrozeného imunitního systému specifickými molekulárními cestami. To usnadňuje nábor a aktivaci antigen prezentujících

buněk, které nejsou antigeny odvozené od gE v odtokové části lymfatické uzliny, což vede k tvorbě gE specifických CD4 + T buněk a protilátek. Adjuvantní účinek $AS01_B$ je výsledkem interakcí mezi MPL a QS-21 formulovanými v liposomech.

Klinická účinnost vakcíny Shingrix

Účinnost proti herpes zoster (HZ) a postherpetické neuralgii (PHN)

U dospělých ve věku ≥ 50 let byly provedeny dvě placebem kontrolované zaslepené observační klinické studie fáze III zaměřené na účinnost vakcíny Shingrix, přičemž jedincům byly podány 2 dávky v odstupu 2 měsíců:

- ZOE-50 (Zoster-006): celková očkovaná kohorta (TVC - Total Vaccinated Cohort) zahrnovala 15 405 dospělých ≥ 50 let, kterým byla podána alespoň jedna dávka buď vakcíny Shingrix (n = 7 695) nebo placeba (n = 7 710);
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC zahrnovala 13 900 dospělých ≥ 70 let, kterým byla podána alespoň jedna dávka buď vakcíny Shingrix (n = 6 950) nebo placeba (n = 6 950).

Studie nebyly navrženy tak, aby demonstrovaly účinnost v podskupinách slabých jedinců, včetně těch, s více komorbiditami, i když tito jedinci nebyli ze studií vyloučeni.

U IC dospělých ve věku ≥ 18 let byly provedeny dvě placebem kontrolované zaslepené observační klinické studie fáze III zaměřené na účinnost vakcíny Shingrix, přičemž jedincům byly podány 2 dávky v odstupu 1 – 2 měsíců:

- Zoster-002: TVC zahrnovala 1 846 příjemců autologních hematopoetických kmenových buněk (aHSCT), jimž byla podána alespoň jedna dávka buď vakcíny Shingrix (n = 922) nebo placeba (n = 924) v odstupu 50 – 70 dnů po transplantaci, 21,3 % (Shingrix) a 20,5 % (placebo) jedinců s HSCT podstoupilo alespoň jednu imunosupresivní (IS) léčbu (po dobu nejméně jednoho dne) až do 30 dnů po 2. dávce (TVC). Podíl jedinců podle základního onemocnění byl: 53,1 % (Shingrix) a 53,4 % (placebo) u mnohočetného myelomu (MM) a 46,9 % (Shingrix) a 46,6 % (placebo) u jiných diagnóz.
- Zoster-039: TVC zahrnovala 562 jedinců s hematologickými malignitami, jimž byla podána alespoň jedna dávka buď vakcíny Shingrix (n = 283) nebo placeba (n = 279) v průběhu protinádorové léčbě (37 %) nebo po jejím dokončení (63 %). Podíl jedinců léčených základní onemocnění byl: 70,7 % (Shingrix) a 71,3 % (placebo) u MM a dalších onemocnění, 14,5 % (Shingrix) a 14,0 % (placebo) u non-Hodgkinova B-buněčného lymfomu (NHBCL) a 14,8 % (Shingrix) a 14,7 % (placebo) u chronické lymfocytární leukemie (CLL).

Tyto studie nebyly navrženy tak, aby posoudily dopad souběžného užívání IS léčby na účinnost vakcíny, nebo posoudily dopad specifických způsobů IS léčby na účinnost vakcíny. Většina očkovaných nebyla v době vakcinace na IS terapii (viz výše). Ve studovaných populacích nebyly použity všechny druhy IS léčby.

Výskyt případů HZ a PHN a účinnost vakcíny byly hodnoceny v rámci modifikované celkové očkované kohorty (mTVC – modified Total Vaccinated Cohort), tj. s výjimkou dospělých, kterým nebyla podána druhá dávka vakcíny nebo kteří měli potvrzenou diagnózu HZ během jednoho měsíce po druhé dávce.

Vakcína Shingrix významně snížila výskyt HZ ve srovnání s placebem u:

- dospělých ve věku ≥ 50 let (ZOE-50): 6 proti 210 případům;
- dospělých ve věku ≥ 70 let (souhrnná analýza ZOE-50 a ZOE-70): 25 proti 284 případům;
- dospělých ve věku ≥ 18 let s aHSCT (Zoster-002): 49 proti 135 případům;
- dospělých ve věku ≥ 18 let s hematologickými malignitami (Zoster-039): 2 proti 14 případům. Účinnost vakcíny byla vypočítána post-hoc.

Výsledky účinnosti vakcíny proti HZ jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost vakcíny Shingrix proti HZ (mTVC)

Věk (roky)	Shingrix			Placebo			Účinnost vakcíny (%) [95% CI]
	Počet hodnocených jedinců	Počet případů herpes zoster	Incidence na 1 000 pacientoroků	Počet hodnocených jedinců	Počet případů herpes zoster	Incidence na 1 000 pacientoroků	
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]
Souhrnně ZOE-50 a 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* (příjemci 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 (pacienti s hematologickými malignitami[#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	**87,2**** [44,2; 98,6]

CI Interval spolehlivosti

* Průměrný medián sledování byl 3,1 let

** Průměrný medián sledování byl 4,0 roky
Data u jedinců ve věku ≥ 70 let pocházejí z předem stanovených souhrnných analýz ZOE-50 a ZOE-70 (mTVC), protože tyto analýzy poskytují nejrobustnější odhady účinnosti vakcíny v této věkové skupině.

*** Průměrný medián sledování byl 21 měsíců.

**** Účinnost vakcíny byla vypočtena post-hoc; průměrný medián sledování byl 11,1 měsíců.

Byla povolena protivirová profylaxe v souladu s místními léčebnými standardy.

Přibližně 13 000 jedinců se základním onemocněním, včetně onemocnění spojených s vyšším rizikem HZ, bylo zařazeno do ZOE-50 a ZOE-70. Post-hoc analýzy účinnosti proti potvrzenému HZ u pacientů s častými stávajícími onemocněními (chronické onemocnění ledvin, chronická obstrukční plicní nemoc, onemocnění koronární arterie, deprese nebo diabetes mellitus) ukázaly, že účinnost vakcíny je v souladu s celkovou HZ účinností.

Vakcína Shingrix významně snížila výskyt PHN ve srovnání s placebem u:
- dospělých ve věku ≥ 50 let (ZOE-50): 0 proti 18 případům;
- dospělých ve věku ≥ 70 let (v souhrnných analýzách ZOE-50 a ZOE-70): 4 proti 36 případům;
- dospělých ve věku ≥ 18 let s aHSCT (Zoster-002): 1 proti 9 případům.

Výsledky účinnosti vakcíny proti PHN jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Účinnost vakcíny Shingrix proti PHN (mTVC)

Věk (roky)	**Shingrix**			**Placebo**			**Účinnost vakcíny (%)** [95% CI]
	Počet hodnocených jedinců	**Počet případů PHN***	**Incidence na 1 000 pacientoroků**	**Počet hodnocených jedinců**	**Počet případů PHN**	**Incidence na 1 000 pacientoroků**	
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]
Souhrnně ZOE-50 a 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** (příjemci 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]

* PHN byla definována jako bolest spojená s herpes zoster, hodnocená jako ≥ 3 (na škále 0-10) podle Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI), která přetrvává nebo se objevuje více než 90 dní po nástupu herpes zoster.
CI Interval spolehlivosti.
** Průměrný medián sledování byl 4,1 let.
*** Průměrný medián sledování byl 4,0 roky.
Data u jedinců ve věku ≥ 70 let pocházejí z předem stanovených souhrnných analýz v ZOE-50 a ZOE-70 (mTVC), protože tyto analýzy poskytují nejrobustnější odhady účinnosti vakcíny v této věkové skupině.
**** Průměrný medián sledování byl 21 měsíců.
§ Nejsou statisticky významné.
# Byla povolena protivirová profylaxe v souladu s místními léčebnými standardy.

Přínos vakcíny Shingrix v prevenci PHN může být přisuzován vlivu vakcíny na prevenci vzniku HZ. Další snížení výskytu PHN u jedinců s potvrzeným HZ nebylo možné prokázat kvůli omezenému počtu případů HZ ve skupině s očkovací látkou.

Ve čtvrtém roce po očkování byla účinnost proti HZ 93,1 % (95% CI: 81,2; 98,2) a 87,9 % (95% CI: 73,3; 95,4) u dospělých ≥ 50 let (ZOE-50) a dospělých ≥ 70 let (souhrnně ZOE-50 a ZOE-70). Délka ochrany nad 4 roky je v současné době předmětem dalšího výzkumu.

V Zoster-002 po dobu sledování, která začala jeden měsíc po aplikaci druhé dávky (tj. cca 6 měsíců po aHSCT) do jednoho roku po aHSCT, kdy je riziko HZ nejvyšší, dosáhla účinnost proti HZ 76,2 % (95% CI: 61,1; 86,0).

Účinnost proti komplikacím souvisejícím s HZ jiným než PHN

Hodnocené komplikace související s herpes zoster (jiné než PHN) byly: HZ vaskulitida, diseminovaná nemoc, oční onemocnění, neurologické onemocnění včetně cévní mozkové příhody a viscerální onemocnění. V souhrnné analýze ZOE-50 a ZOE-70 vakcína Shingrix významně snížila tyto komplikace související s herpes zoster o 93,7 % (95% CI: 59,5; 99,9) a 91,6 % (95% CI: 43,3; 99,8) u dospělých ≥ 50 let (1 proti 16 případům) a u dospělých ≥ 70 let (1 proti 12 případům). Během těchto studií nebyly hlášeny případy viscerálního onemocnění nebo cévní mozkové příhody.

V Zoster-002 vakcína Shingrix u příjemců aHSCT ve věku ≥ 18 let významně snížila komplikace související s HZ o 77,8 % (95% CI: 19,0; 96,0) (3 proti 13 případům).

V Zoster-002 navíc vakcína Shingrix významně snížila počet hospitalizací souvisejících s HZ o 84,7 % (95% CI: 32,1; 96,6) (2 proti 13 případům).

Účinek vakcíny Shingrix na bolest spojenou s HZ

Ve studiích ZOE-50 a ZOE-70 byla u jedinců očkovaných vakcínou Shingrix ve srovnání s placebem obecná tendence k výskytu méně závažné bolesti spojené s herpes zoster. V důsledku vysokého účinku vakcíny proti HZ byl nízký přírustek průlomových případů, a proto nebylo možné vyvodit pevné závěry o těchto studijních cílech.

U jedinců ve věku ≥ 70 let s alespoň jednou potvrzenou epizodou HZ (souhrnně ZOE-50 a ZOE-70), vakcína Shingrix významně snížila užívání léků proti bolesti a trvání léčby bolesti spojené s HZ o 39,0 % (95% CI: 11,9; 63,3) a 50,6 % (95% CI: 8,8; 73,2). Medián užívání léků proti bolesti byl 32,0 dní ve skupině s vakcínou Shingrix a 44,0 dní ve skupině s placebem.

U jedinců s alespoň jednou potvrzenou epizodou HZ, vakcína Shingrix významně snížila maximální průměrné skóre bolesti oproti placebu po celou epizodu HZ (průměr = 3,9 oproti 5,5; p-hodnota = 0,049 a průměr = 4,5 oproti 5,6; p-hodnota = 0,043; u jedinců ≥ 50 let (ZOE-50) a ≥ 70 let (souhrnně ZOE-50 a ZOE-70). Navíc, u jedinců ve věku ≥ 70 let (souhrnně ZOE-50 a ZOE-70), vakcína Shingrix významně snížila maximální skóre nejhorší bolesti proti placebu po celou HZ epizodu (průměr = 5,7 oproti 7,0; p-hodnota = 0,032).

Hodnota skóre zátěžového onemocnění (burden-of-illness BOI) zahrnuje výskyt HZ se závažností a trváním akutní a chronické bolesti spojené s HZ po dobu 6 měsíců po nástupu vyrážky. Účinnost snížení BOI byla u jedinců ≥ 50 let (ZOE-50) 98,4 % (95% CI: 92,2; 100) a u jedinců ≥ 70 let 92,1 % (95% CI: 90,4; 93,8) (souhrnně ZOE-50 a ZOE-70).

V Zoster-002 vakcína Shingrix u příjemců aHSCT ve věku ≥ 18 let s alespoň jednou potvrzenou epizodou HZ významně snížila dobu trvání závažné „nejhorší“ bolesti spojené s HZ o 38,5 % (95% CI: 11,0; 57,6). Vakcína Shingrix významně snížila maximální průměrné skóre bolesti oproti placebu po celou epizodu HZ (průměr = 4,7 oproti 5,7; p-hodnota = 0,018) a maximální skóre nejhorší bolesti proti placebu po celou epizodu HZ (průměr = 5,8 oproti 7,1; p-hodnota = 0,011).

Podíl jedinců s alespoň jednou potvrzenou epizodou HZ ve studii Zoster-002, kteří užívali alespoň jeden lék proti bolesti, činil 65,3 % ve skupině s vakcínou Shingrix a 69,6 % ve skupině s placebem. Střední délka užívání léků proti bolesti činila 21,5 dne ve skupině s vakcínou Shingrix, a 47,5 dne ve skupině s placebem.

Dále ve studii Zoster-002 byla účinnost snižování BOI 82,5 % (95% CI: 73,6 %, 91,4 %).

Imunogenita vakcíny Shingrix

Imunologický korelát ochrany nebyl stanoven, proto není známa úroveň imunitní odpovědi, která poskytuje ochranu proti HZ.

U dospělých ve věku ≥ 50 let byly imunitní odpovědi na vakcínu Shingrix podanou ve dvou dávkách v odstupu dvou měsíců hodnoceny u podskupin jedinců ve studii účinnosti fáze III ZOE-50 [humorální imunita a imunita zprostředkovaná buňkami (CMI)] a ZOE-70 (humorální imunita). Shingrix vyvolával vyšší gE-specifickou imunitní odpověď (humorální a CMI), jak je uvedeno v tabulkách 4 a 5.

Tabulka 4: Humorální imunogenita vakcíny Shingrix u dospělých ve věku ≥ 50 let (kohort ATP pro imunogenitu)

Anti-gE imunitní odpověď^						
Věková skupina (roky)	**3. měsíc***			**38. měsíc****		
	n	**GMC (mIU/ml) (95% CI)**	**Medián násobku zvýšení koncentrací oproti před očkováním (Q1; Q3)**	**n**	**GMC (mIU/ml) (95% CI)**	**Medián násobku zvýšení koncentrací oproti před očkováním (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)
Souhrnně ZOE-50 a 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 dle protokolu
^ anti-gE imunitní odpověď = hladiny anti-gE protilátek, měřeno pomocí anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay (gE ELISA)
* 3. měsíc 1. měsíc po 2. dávce
** 38. měsíce = 3 roky po 2. dávce
n počet zhodnocených jedinců ve specifickém čase (pro GMC)
CI Interval spolehlivosti
GMC Geometrická střední koncentrace
Q1; Q3 první a třetí kvartily

Tabulka 5: Imunita zprostředkovaná buňkami (CMI) vakcíny Shingrix u dospělých ≥ 50 let (kohorta ATP pro imunogenitu)

T buněčná odpověď gE-specifických CD4[2+] T^						
Věková skupina (roky)	**3. měsíc***			**38. měsíc****		
	n	**Medián četnosti (Q1; Q3)**	**Medián násobku zvýšení četnosti oproti před očkováním (Q1; Q3)**	**n**	**Medián četnosti (Q1; Q3)**	**Medián násobku zvýšení četnosti oproti před očkováním (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 podle protokolu
^ T buněčná odpověď gE-specifických CD4[2+] = T buněčná aktivita gE-specifických CD4+ T, měřeno pomocí intracelulární cytokiny barvící (ICS) assay (CD4[2+] T buňky = CD4+ T buňky exprimující alespoň 2 ze 4 vybraných imunitních markerů)
* 3. měsíc = 1. měsíc po 2. dávce
** 38. měsíc = 3 roky po 2. dávce
n počet zhodnocených jedinců ve specifickém čase pro medián četnosti
Q1; Q3 první a třetí kvartily
*** data gE-specifických CD4[2+] ve věkové skupině ≥ 70 let byly vytvořeny pouze v ZOE-50 protože T buněčná aktivita CD4+ nebyla v ZOE-70 hodnocena

Data z fáze II, otevřené, jednorázové, následné klinické studie u dospělých ≥ 60 let (Zoster-024) naznačují, že imunitní odpověď vyvolaná očkováním (humorální a CMI) přetrvává až po dobu přibližně 6 let při schématu v měsících 0, 2 (n = 119). Medián koncentrace anti-gE protilátek byl více než sedmkrát vyšší než výchozí střední hodnota před očkováním. Medián frekvence gE-specifických CD4 [2+] T buněk byl 3,7krát větší než výchozí střední frekvence před očkováním.

U imunokompromitovaných dospělých ve věku ≥ 18 let byly humorální a CMI odpovědi na vakcínu Shingrix podanou ve dvou dávkách v odstupu jednoho až dvou měsíců hodnoceny v rámci:
- jedné studie fáze I/II: Zoster-015 (jedinci infikovaní HIV, většina (76,42 %) stabilní na antiretrovirovou léčbu (nejméně jeden rok) s množstvím CD4 T-buněk ≥ 200/mm^3);
- jedné studie fáze II/III: Zoster-028 (pacienti se solidními tumory podstupující chemoterapii);
- tří studie fáze III: Zoster-002 (příjemci aHSCT očkovaní po transplantaci), Zoster-039 (pacienti s hematologickými malignitami očkovaní během protinádorové terapie nebo po absolvování komplexního cyklu protinádorové terapie) a Zoster-041 (příjemci po transplantaci ledviny, kteří byli v okamžiku očkování dlouhodobě na imunosupresivní léčbě).

gE-specifické imunitní odpovědi (humorální a CMI) vyvolané vakcínou Shingrix u všech sledovaných IC populací jsou uvedeny v tabulce 6, resp. 7.

Tabulka 6: Humorální imunogenita vakcíny Shingrix u IC dospělých ve věku ≥ 18 let (kohorta ATP pro imunogenitu)

Anti-gE imunitní odpověď^					
	3. měsíc			**13./18./25. měsíc**	
n	**GMC (mIU/ml) (95% CI)**	**Medián násobku zvýšení koncentrací oproti před očkováním (Q1; Q3)**	**n**	**GMC (mIU/ml) (95% CI)**	**Medián násobku zvýšení koncentrací oproti před očkováním (Q1; Q3)**
Zoster-002 (příjemci aHSCT)					
82	12 753,2 (7 973,0; 20 399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	13. měsíc: 3 183,8 (1 869,8; 5 421,2)	13. měsíc: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	25. měsíc: 2 819,0 (1 387,1; 5 729,1)	25. měsíc: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (pacienti se solidním tumorem)					
87	18 291,7 (14 432,1; 23 183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	13. měsíc: 4 477,3 (3 482,4; 5 756,3)	13. měsíc: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (pacienti s hematologickými malignitami)					
217	13 445,6 (10 158,9; 17 795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	13. měsíc: 5 202,7 (4 074,8; 6 642,8)	13. měsíc: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (příjemci transplantované ledviny)					
121	19 163,8 (15 041,5; 24 416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	13. měsíc: 8 545,1 (6753,7; 10 811,5)	13. měsíc: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (jedinci infikovaní HIV)					
53	42 723,6 (31 233,0; 58 441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	18. měsíc: 25 242,2 (19 618,9; 32 477,3)	18. měsíc: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP podle protokolu
^ anti-gE imunitní odpověď = hladiny anti-gE protilátek, měřeno pomocí anti-gE enzyme-linked immunosorbent assay (gE ELISA)
n počet zhodnocených jedinců ve specifickém čase (pro GMC)
CI Interval spolehlivosti
GMC Geometrická střední koncentrace
Q1; Q3 první a třetí kvartily

V Zoster-028, byl GMC 1 měsíc po 2. dávce 22 974,3 (19 080,0; 27 663,5) ve skupině jedinců, které byla podána první dávka vakcíny Shingrix nejméně 10 dní před cyklem chemoterapie (skupina PreChemo) a 9 328,0 (4 492,5; 19 368,2) ve skupině, která dostávala první dávku vakcíny Shingrix současně s cyklem chemoterapie (skupina OnChemo). U Zoster-039 byl GMC 1 měsíc po 2. dávce 19 934,7 (14 674,1; 27 081,2) ve skupině, které byla podána první dávka vakcíny Shingrix po plné protinádorové léčbě, a 5 777,4 (3 342,5; 9 985,9) ve skupině, která dostávala první dávku vakcíny Shingrix během protinádorové léčbě. Klinický význam z hlediska dopadu na účinnost z krátkodobého i dlouhodobého hlediska není znám.

Tabulka 7: Buňkami sprostředkovaná imunita (CMI) vakcíny Shingrix u dospělých ve věku ≥ 18 let (kohorta ATP pro imunogenitu)

T buněčná odpověď gE-specifických CD4[2+]^					
	3. měsíc			**13./18./25. měsíc**	
n	**Medián četnosti (Q1; Q3)**	**Medián násobku zvýšení četnosti oproti před očkováním (Q1; Q3)**	**n**	**Medián četnosti (Q1; Q3)**	**Medián násobku zvýšení četnosti oproti před očkováním (Q1; Q3)**
Zoster-002 (příjemci aHSCT)					
51	6 644,9 (1 438,3; 13 298,6)	109,0 (34,4; 2 716,4)	32	13. měsíc: 1 706,4 (591,4; 5 207,0)	13. měsíc: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	25. měsíc: 2 294,4 (455,2; 3 633,2)	25. měsíc: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (pacienti se solidním tumorem)					
22	778,8 (393,1; 1 098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	13. měsíc: 332,9 (114,9; 604,6)	13. měsíc: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (pacienti s hematologickými malignitami)					
53	3 081,9 (1 766,2; 7 413,6)	45,9 (16,4; 2 221,9)	44	13. měsíc: 1 006,7 (416,0; 3 284,5)	13. měsíc: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (příjemci transplantované ledviny)					
32	2 149,0 (569,4; 3 695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	13. měsíc: 1 066,3 (424,8; 1 481,5)	13. měsíc: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (jedinci infikovaní HIV)					
41	2 809,7 (4 554,5; 4 663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	18. měsíc: 1 533,0 (770,0; 2 643,1)	18. měsíc: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP podle protokolu

^ T buněčná odpověď gE-specifických CD4[2+] = T buněčná aktivita gE-specifických CD4+ T, měřeno pomocí intracelulární cytokiny barvící (ICS) assay (CD4[2+] T buňky = CD4+ T buňky exprimující alespoň 2 ze 4 vybraných imunitních markerů)

n počet hodnocených jedinců ve specifickém čase pro medián četnosti

Q1; Q3 první a třetí kvartily

* Krev pro CMI byla odebrána pouze skupině jedinců, kteří obdrželi první dávku vakcíny Shingrix 8–30 dnů před zahájením cyklu chemoterapie (tj. největší skupině ve studii)

Imunogenita u jedinců, kterým byly podány 2 dávky vakcíny Shingrix s odstupem 6 měsíců

Účinnost nebyla zhodnocena pro schéma 0, 6 měsíců.
V otevřené klinické studii fáze III (Zoster-026), kde bylo 238 dospělých ≥ 50 let rovnoměrně randomizováno do skupin, které obdržely 2 dávky vakcíny Shingrix s odstupem 2 nebo 6 měsíců, bylo prokázáno, že humorální imunitní odpověď při schématu v měsících 0, 6, je non-inferiorní k odpovědi při schématu v měsících 0, 2. Anti-gE GMC 1 měsíc po poslední dávce očkovacího schématu

v měsících 0, 6 byl 38 153,7 mIU/ml (95% CI: 34 205,8; 42 557,3) a 44 376,3 mIU/ml (95% CI: 39 697,0; 49 607,2) při schématu v měsících 0, 2.

Imunogenita u jedinců s anamnézou HZ před očkováním

Jedinci s anamnézou HZ byli vyřazeni ze studií ZOE-50 a ZOE-70. V nekontrolované, otevřené klinické studii fáze III (Zoster-033) obdrželo 96 dospělých ≥ 50 let, s anamnézou HZ zdokumentovanou lékařem, 2 dávky vakcíny Shingrix s odstupem 2 měsíců. Laboratorní potvrzení případů HZ nebylo součástí studijních postupů. Koncentrace anti-gE GMC 1 měsíc po poslední dávce vakcíny byla 47 758,7 mIU/ml (95% CI: 42 258,8; 53 974,4).
Bylo provedeno 9 hlášení o podezření na HZ, u 6 jedinců po dobu déle než jeden rok. Jedná se o vyšší míru recidivy, než je obecně hlášeno v observačních studiích u neočkovaných jedinců s anamnézou HZ (viz bod 4.4).

Imunogenita u jedinců dříve očkovaných živou oslabenou vakcínou herpes zoster (HZ)

V otevřené, multicentrické klinické studii fáze III (Zoster-048) bylo posuzováno 2dávkové očkovací schéma vakcínou Shingrix s odstupem 2 měsíců u 215 dospělých ve věku ≥ 65 let s anamnézou očkování živou oslabenou HZ vakcínou před ≥ 5 lety v porovnání se srovnatelnou skupinou 215 dospělých, kteří nikdy živou oslabenou HZ vakcínu neobdrželi. Imunitní odpověď na vakcínu Shingrix nebyla ovlivněna předchozím očkováním živou oslabenou HZ vakcínou.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Shingrix v jedné nebo více podskupinách pediatrické populace v prevenci reaktivace viru varicella zoster (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po akutním a opakovaném podávání, lokální tolerance, hodnocení farmakologie kardiovaskulární/respirační bezpečnosti a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek (gE antigen)

Sacharóza
Polysorbát 80 (E433)
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)
Hydrogenfosforečnan draselný (E340)

Suspenze ($AS01_B$ adjuvantní systém)

Kolfosceril-oleát (E322)
Cholesterol
Chlorid sodný
Hydrogenfosforečnan sodný (E339)

Dihydrogenfosforečnan draselný (E340)
Voda pro injekci

Adjuvans – viz rovněž bod 2.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 30° C.

Z mikrobiologického hlediska má být vakcína použita ihned. Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a obvykle doba nemá být delší než 6 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

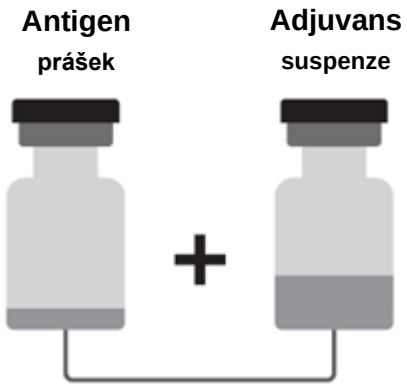
- Prášek pro 1 dávku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylpryž).
- Suspenze pro 1 dávku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylpryž).

Vakcína Shingrix je dostupná v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku s práškem a l injekční lahvičku se suspenzí, nebo v balení po 10 injekčních lahvičkách s práškem a 10 injekčních lahvičkách se suspenzí.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcína Shingrix se dodává jako injekční lahvička s hnědým odtrhovacím víčkem obsahujícím prášek (antigen) a injekční lahvička s modrozeleným odrhovacím víčkem obsahujícím suspenzi (adjuvans). Prášek a suspenze musí být před podáním rekonstituovány.



1 dávka (0,5 ml)

Prášek a suspenze musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost cizích částic a/nebo změnu vzhledu. Pokud je některá z nich pozorována, vakcínu nerekonstituujte.

Jak připravit vakcínu Shingrix:

Vakcína Shingrix musí být před podáním rekonstituována.

1. Natáhněte celý obsah injekční lahvičky obsahující suspenzi do injekční stříkačky.
2. Přidejte celý obsah injekční stříkačky do injekční lahvičky obsahující prášek.
3. Jemně protřepávejte, dokud se prášek úplně nerozpustí.

Rekonstituovaná vakcína je opalescentní, bezbarvá až světle nahnědlá tekutina.

Rekonstituovaná vakcína má být vizuálně zkontrolována na přítomnost cizích částic a/nebo změnu vzhledu. Pokud je některá z nich pozorována, vakcínu nepodávejte.

Po rekonstituci má být vakcína použita okamžitě; pokud to není možné, vakcína má být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není použita během 6 hodin, je třeba ji zlikvidovat.

Před podáním:

1. Do injekční stříkačky si natáhněte celý obsah injekční lahvičky obsahující rekonstituovanou vakcínu.
2. Vyměňte jehlu tak, že k podání vakcíny použijete novou jehlu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 5. prosince 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

26/10/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.