
Shingrix

Versión GDSv07-IPIv02

SHINGRIX

Vacuna contra el herpes zóster (HZ o culebrilla) (sin virus vivos, recombinante, adyuvada con AS01B)

Composición Cualitativa y Cuantitativa

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene 50 microgramos de antígeno gE¹ adyuvado con AS01B².

¹Glucoproteína E (gE) del virus varicela-zóster (VZV) producida en células de ovario de hámster chino (OHC) mediante tecnología de ADN recombinante

²El sistema adyuvante AS01B de propiedad exclusiva de GlaxoSmithKline está compuesto por el extracto de la planta *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21) (50 microgramos) y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de *Salmonella minnesota* (50 microgramos)

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

Información Clínica

Indicaciones

Shingrix está indicada para la prevención del herpes zóster (HZ) y complicaciones relacionadas con el HZ, como la neuralgia posherpética (NPH), en:

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

El uso de Shingrix debe basarse en las recomendaciones oficiales.

Posología y Administración

Forma farmacéutica: polvo y suspensión para preparar suspensión para inyección.

Los esquemas de inmunización de Shingrix deben basarse en las recomendaciones oficiales.

Posología

El esquema de vacunación primaria consiste en dos dosis de 0,5 ml cada una; una dosis inicial seguida de una segunda dosis de 2 a 6 meses después.

En sujetos que son inmunodeficientes o que están o podrían llegar a estar inmunodeprimidos debido a una terapia o patología conocida y que podrían beneficiarse con un programa de vacunación más corto, la segunda dosis puede administrarse de 1 a 2 meses después de la dosis inicial (ver *Efectos farmacodinámicos*).

No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de refuerzo.

Shingrix puede administrarse con el mismo esquema a individuos que recibieron previamente la vacuna viva atenuada contra el HZ (ver *Efectos farmacodinámicos*).

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

Forma de Administración

Shingrix es solo para inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver *Uso y manipulación*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los componentes de la vacuna (ver *Composición cualitativa y cuantitativa* y *Lista de excipientes*).

Advertencias y Precauciones

Antes de la Inmunización

Es una buena práctica clínica realizar una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a vacunaciones previas y a la posible aparición de eventos adversos) y un examen clínico antes de la vacunación.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse con prontitud y en todo momento de supervisión y tratamiento médicos adecuados para los casos de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Como con otras vacunas, debe posponerse la vacunación con Shingrix en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección leve, como un resfrío, no debe resultar en la postergación de la vacunación.

Al igual que con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las personas vacunadas.

En un estudio observacional posterior a la comercialización en personas de 65 o más años de edad se observó un aumento del riesgo de padecer síndrome de Guillain-Barré (estimado en un exceso de 3 casos por millón de dosis administradas) durante los 42 días posteriores a la vacunación con Shingrix. La información disponible no es suficiente para establecer una relación causal con Shingrix.

Precauciones de Uso

No administrar la vacuna por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

La mala administración por vía subcutánea puede dar lugar a un aumento de las reacciones locales transitorias.

Al igual que otras vacunas administradas por vía intramuscular, Shingrix debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o con cualquier trastorno de la coagulación ya que puede producirse hemorragia en estos sujetos tras la administración intramuscular.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, puede producirse un síncope (desmayo) como reacción psicogénica a la inyección con aguja. Es importante implementar procedimientos para evitar lesiones a causa de estos desmayos.

Interacciones

Uso con Otras Vacunas

Shingrix puede administrarse de forma concomitante con la vacuna contra la influenza estacional no adyuvada, la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23), la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) o la vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido (dTpa) (ver *Efectos farmacodinámicos*).

Las reacciones adversas de fiebre y temblores fueron más frecuentes al coadministrar Shingrix con la vacuna PPV23 que al administrar Shingrix sola (ver *Reacciones adversas*).

Si Shingrix debe administrarse al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes lugares de inyección.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales no pusieron de manifiesto ningún efecto de Shingrix en la fertilidad de machos o hembras.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de Shingrix en mujeres embarazadas. Los estudios en animales en los que se administró Shingrix a ratas hembra no pusieron de manifiesto ningún efecto perjudicial con respecto a la preñez (ver *Datos preclínicos*).

Lactancia

No se ha estudiado el efecto en bebés lactantes tras la administración de Shingrix a sus madres.

Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de Shingrix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones Adversas

Datos de ensayos Clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis agrupado de más de 14.500 adultos \geq 50 años de edad, que recibieron al menos una dosis de Shingrix. Estos datos se generaron en estudios clínicos controlados con placebo (realizados en Europa, América del Norte, América Latina, Asia y Australia) en los que Shingrix se administró de acuerdo con un esquema de 0, 2 meses.

Además, en estudios clínicos, 1587 sujetos \geq 18 años de edad que son inmunodeficientes o inmunodeprimidos debido a una patología o terapia (denominados inmunocomprometidos [IC]) fueron vacunados con al menos 1 dosis de Shingrix. Las reacciones adversas notificadas fueron coherentes con las presentadas en la tabla que aparece a continuación.

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

Muy frecuentes (\geq 1/10); Frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10); Poco frecuentes (\geq 1/1000 a $<$ 1/100); Raras (\geq 1/10000 a $<$ 1/1000); Muy raras ($<$ 1/10000)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	síntomas gastrointestinales (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	mialgia
	Poco frecuentes	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (como dolor, enrojecimiento, hinchazón), fatiga, escalofríos, fiebre
	Frecuentes	prurito en el lugar de la inyección, malestar general

En general, hubo una mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos etarios más jóvenes. Sin embargo, la frecuencia y la gravedad generales de estos eventos no indican un perfil de reactividad diferente clínicamente significativo en los estratos etarios más jóvenes. En estudios en adultos IC, hubo una mayor incidencia de dolor en el lugar de la inyección, fatiga, mialgia, dolor de cabeza, temblores y fiebre en sujetos de 18 a 49 años de edad, en comparación con aquellos de 50 años o más. En estudios en adultos mayores, hubo una mayor incidencia de dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, fatiga, mialgia, dolor de cabeza, temblores, fiebre y síntomas gastrointestinales en sujetos de 50 a 69 años de edad, en comparación con aquellos de 70 años o más.

En un estudio clínico en el que 119 sujetos \geq 50 años de edad fueron vacunados con Shingrix siguiendo un esquema de 0, 6 meses, el perfil de seguridad fue similar al observado en sujetos vacunados con Shingrix siguiendo un esquema de 0, 2 meses.

En un estudio clínico que incluyó 865 adultos \geq 50 años de edad, se notificaron fiebre y temblores con más frecuencia cuando la vacuna PPV23 se coadministró con Shingrix (16 % y 21 %, respectivamente) que cuando Shingrix se administró sola (7 % para ambas reacciones adversas).

Datos Posteriores a la Comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Raros	reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción, urticaria, angioedema

Sobredosis

No se dispone de datos suficientes.

Características Farmacológicas

Farmacodinamia

Código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la varicela zóster, código ATC: J07BK03.

Mecanismo de Acción

Shingrix está diseñada para inducir respuestas inmunes humorales y celulares antígeno-específicas en individuos con inmunidad preexistente frente al VVZ.

Los datos preclínicos demuestran que el AS01a induce una activación local y transitoria del sistema inmune innato a través de vías moleculares específicas. Esto facilita el reclutamiento y la activación de células presentadoras de antígeno que portan antígenos derivados de la gE en el ganglio linfático de drenaje, lo que, a su vez, conduce a la generación de linfocitos T CD4+ y anticuerpos con especificidad frente a gE. El efecto adyuvante del AS01a es el resultado de interacciones entre el MPL y el QS-21 formulados en liposomas.

Efectos Farmacodinámicos

Eficacia de Shingrix

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

Se llevaron a cabo dos estudios de fase III, controlados con placebo, con observador ciego, para evaluar la eficacia de Shingrix en adultos ≥ 50 años de edad que recibieron 2 dosis administradas con 2 meses de diferencia:

- Zoster-006 (ZOE-50): cohorte total vacunada (TVC) de 15.405 sujetos ≥ 50 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N = 7695) o de placebo (N = 7710).
- Zoster-022 (ZOE-70): TVC de 13.900 sujetos ≥ 70 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N = 6950) o de placebo (N = 6950).

Se llevaron a cabo dos estudios de fase III, controlados con placebo, con observador ciego, para evaluar la eficacia de Shingrix en adultos ≥ 18 años que recibieron 2 dosis administradas con 1 a 2 meses de diferencia:

- Zoster-002: TVC de 1846 receptores de trasplantes autólogos de células madre hematopoyéticas (TaCMH) que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N = 922) o de placebo (N = 924) después del trasplante.
- Zoster-039: TVC de 562 sujetos con neoplasias hematológicas malignas que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N = 283) o de placebo (N = 279) durante el curso de una terapia contra el cáncer o después de completar el curso de terapia contra el cáncer.

La incidencia de casos de HZ y NPH, así como también la eficacia de la vacuna, se evaluaron en la cohorte total vacunada modificada (mTVC, es decir, excluidos los sujetos que no recibieron la segunda dosis de la vacuna o que tuvieron un diagnóstico confirmado de HZ en el periodo de un mes tras la segunda dosis).

Shingrix redujo de forma significativa la incidencia de HZ y NPH, en comparación con el placebo, en:

- adultos ≥ 50 años (Zoster-006): 6 casos de HZ frente a 210 y 0 casos de NPH frente a 18;
- adultos ≥ 70 años (análisis agrupado de Zoster-006 y Zoster-022): 25 casos de HZ frente a 284 y 4 casos de NPH frente a 36;
- adultos ≥ 18 años que recibieron TaCMH (Zoster-002): 49 casos de HZ frente a 135 y 1 caso de NPH frente a 9;
- adultos ≥ 18 años con neoplasias hematológicas malignas (Zoster-039): 2 casos de HZ frente a 14 (la NPH no se evaluó como criterio de valoración del estudio). La eficacia de la vacuna se calculó en un análisis post hoc.

Los resultados de eficacia de la vacuna se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Eficacia de Shingrix frente al HZ y a la NPH (mTVC)

Edad (años)	HZ			NPH		
	N	Eficacia (%)	CI del 95 %	N	Eficacia (%)	CI del 95 %
Zóster-006*						
≥ 50	7344	97,2	93,7; 99,0	7340	100,0	77,1; 100,0
50-59	3492	96,6	89,6; 99,4	3491	100,0	40,8; 100,0
≥ 60	3852	97,6	92,7; 99,6	3849	100,0	55,2; 100,0
60-69	2141	97,4	90,1; 99,7	2140	100,0 [§]	< 0; 100,0
Zoster-006 y Zoster-022 agrupados**						
≥ 70	8250	91,3	86,8; 94,5	8250	88,8	68,7; 97,1
70-79	6468	91,3	86,0; 94,9	6468	93,0	72,4; 99,2
≥ 80	1782	91,4	80,2; 97,0	1782	71,2 [§]	< 0; 97,1
Zoster-002*** (receptores de TaCMH[†])						
≥ 18	870	68,2	55,5; 77,6	870	89,3	22,5; 99,8
18-49	213	71,8	38,7; 88,3	213	100,0 [§]	< 0; 100,0
≥ 50	657	67,3	52,6; 77,9	657	88,0	10,4; 99,8

Zoster-039 (pacientes con neoplasias hematológicas malignas [†])						
≥ 18	259	87,2 ^{****}	44,2; 98,6	-	-	-
N	Cantidad de sujetos evaluables					
CI	Intervalo de confianza					
*	Durante una mediana de seguimiento de 3,1 y 4,1 años para notificar casos de HZ y NPH, respectivamente					
**	Durante una mediana de seguimiento de 4,0 años para notificar casos de HZ y NPH					
***	Durante una mediana de seguimiento de 21 meses para notificar casos de HZ y NPH					
****	El cálculo de la EV se llevó a cabo post hoc; mediana de seguimiento de 11,1 meses					
#	Profilaxis antiviral permitida según el estándar de atención local					
§	Estadísticamente no significativo					
	mTVC de Zoster-006: N (Shingrix) = 7344, N (placebo) = 7415					
	Análisis agrupado de la mTVC de Zoster-006 y Zoster-022: N (Shingrix) = 8250, N (placebo) = 8346					
	mTVC de Zoster-002: N (Shingrix) = 870, N (placebo) = 851					
	mTVC de Zoster-039: N (Shingrix) = 259, N (placebo) = 256					

En el cuarto año posterior a la vacunación, la eficacia frente al HZ fue del 93,1 % (CI del 95 %: 81,2; 98,2) y del 87,9 % (CI del 95 %: 73,3; 95,4) en sujetos ≥ 50 años (Zoster-006 y en sujetos ≥ 70 años (Zoster-006 y Zoster-022 agrupados), respectivamente.

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

Eficacia frente a otras complicaciones relacionadas con el HZ

Las complicaciones relacionadas con el HZ (excluida la NPH) que se evaluaron fueron las siguientes: vasculitis por HZ, enfermedad diseminada, enfermedad oftálmica, enfermedad neurológica, incluido el accidente cerebrovascular, y enfermedad visceral.

En el análisis agrupado de Zoster-006 y Zoster-022, Shingrix redujo de forma significativa las complicaciones relacionadas con el HZ en un 93,7 % (CI del 95 %: 59,5; 99,9) y en un 91,6 % (CI del 95 %: 43,3; 99,8) en sujetos ≥ 50 años (1 caso frente a 16) y en sujetos ≥ 70 años (1 caso frente a 12), respectivamente.

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

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

Efecto de Shingrix en el dolor asociado con el HZ

En Zoster-022, Shingrix redujo significativamente el uso y la duración del uso de medicamentos para el dolor asociado con el HZ en un 39,6 % (CI del 95 %: 10,7; 64,8) y en un 49,3 % (CI del 95 %: 2,9; 73,5), respectivamente, en sujetos ≥ 70 años con al menos un episodio confirmado de HZ. La mediana de duración del uso de medicamentos para el dolor fue de 30,0 y 38,0 días en el grupo de Shingrix y en el grupo de placebo, respectivamente.

Globalmente, hubo una tendencia general hacia una menor intensidad del dolor relacionado con el HZ en los sujetos vacunados con Shingrix frente a los que recibieron placebo.

En Zoster-002, Shingrix redujo significativamente la duración del dolor más intenso relacionado con el HZ en un 38,5 % (CI del 95 %: 11,0; 57,6) en receptores de TaCMH ≥ 18 años con al menos un episodio confirmado de HZ.

Inmunogenicidad de Shingrix

No se ha establecido un correlato inmunológico de protección; por lo tanto, se desconoce el nivel de respuesta inmune que confiere protección frente al HZ.

En adultos ≥ 50 años, las respuestas inmunes a Shingrix se evaluaron en un subgrupo de sujetos de los estudios de eficacia de fase III Zoster-006 (inmunidad humoral e inmunidad celular) y Zoster-022 (inmunidad humoral). Las respuestas inmunes (humoral y celular) específicas frente a gE inducidas por Shingrix una vez transcurrido 1 mes después de la dosis 2 se presentan en las tablas 2 y 3, respectivamente.

Tabla 2: Inmunogenicidad humoral de Shingrix en adultos ≥ 50 años una vez transcurrido 1 mes después de la dosis 2 (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Respuesta inmune anti-gE [^]				
Grupo etario (años)	N	VRR [§] (%) (CI del 95 %)	GMC (CI del 95 %)	Mediana de aumento de las concentraciones, en cantidad de veces, respecto del nivel prevacunación (Q1; Q3)
Zoster-006				
≥ 50	1070	98,5 (97,6; 99,1)	52.376,6 (50.264,1; 54.577,9)	41,9 (20,8; 86,9)
Zoster-006 y Zoster-022 agrupados				
≥ 70	742	96,6 (95,1; 97,8)	49.691,5 (47.250,8; 52.258,2)	34,3 (16,7; 68,5)
ATP	De acuerdo con el protocolo			
^	Respuesta inmune anti-gE = niveles de anticuerpos anti-gE, medidos por ensayo de inmunoadsorción enzimática anti-gE (ELISA para gE)			
N	Cantidad de sujetos evaluables en el momento de valoración especificado (para la GMC)			
§	La tasa de respuesta de la vacuna (VRR) para anticuerpos anti-gE se define como el porcentaje de sujetos que presentan un aumento de al menos 4 veces en la concentración de anticuerpos anti-gE después de la dosis 2 en comparación con los anticuerpos anti-gE antes de la vacunación (sujetos seropositivos al inicio), o en comparación con el valor de corte de los anticuerpos anti-gE para la seropositividad (sujetos seronegativos al inicio)			
CI	Intervalo de confianza			
GMC	Concentración de la media geométrica			
Q1; Q3	Primer y tercer cuartiles			

Una vez transcurridos 3 años después de la dosis 2, la mediana de aumento en cantidad de veces respecto del inicio fue de 9,3 (Q1: 4,9; Q3: 19,5) en adultos ≥ 50 años (Zoster-006) y de 7,2 (Q1: 3,5; Q3: 14,5) en adultos ≥ 70 años (Zoster-006 y Zoster-022 agrupados).

Tabla 3: Inmunogenicidad celular de Shingrix en adultos ≥ 50 años una vez transcurrido 1 mes después de la dosis 2 (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Respuesta de linfocitos T CD4[2+] con especificidad frente a gE ^Δ			
Grupo etario (años)	N	Mediana de frecuencia (Q1; Q3)	Mediana de aumento de la frecuencia, en cantidad de veces, respecto del nivel prevacunación (Q1; Q3)
Zoster-006			
≥ 50	164	1844,1 (1253,6; 2932,3)	24,6 (9,9; 744,2)
≥ 70*	52	1494,6 (922,9; 2067,1)	33,2 (10,0; 1052,0)
ATP	De acuerdo con el protocolo		
Δ	Respuesta de linfocitos T CD4[2+] con especificidad frente a gE = actividad de linfocitos T CD4+ con especificidad frente a gE, medida a través del ensayo de tinción intracelular de citoquinas (ICS) (linfocitos T CD4[2+] = linfocitos T CD4+ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores inmunológicos seleccionados)		
N	Cantidad de sujetos evaluables en el momento de valoración especificado para la mediana de frecuencia		
Q1; Q3	Primer y tercer cuartiles		
*	Los datos de CD4[2+] con especificidad frente a gE en el grupo ≥ 70 años de edad se generaron únicamente en Zoster-006 ya que la actividad de los linfocitos T CD4+ no se evaluó en Zoster-022.		

Una vez transcurridos 3 años después de la dosis 2, en Zoster-006, la mediana de aumento en cantidad de veces respecto del inicio fue de 7,9 (Q1: 2,7; Q3: 31,6) en adultos ≥ 50 años y de 7,3 (Q1: 1,7; Q3: 31,6) en adultos ≥ 70 años.

Los datos provenientes de un estudio clínico de seguimiento, de fase II, abierto, de un solo grupo, en adultos de ≥ 60 años (Zoster-024), indican que la respuesta inmune (humoral y celular) inducida por la vacuna persiste hasta el mes 72 (aproximadamente 6 años después de la dosis 1, es decir, 70 meses después de la dosis 2), siguiendo un esquema de 0, 2 meses (N = 119).

La mediana de concentración de anticuerpos anti-gE fue más de 7 veces mayor que la mediana de concentración inicial antes de la vacunación. La mediana de frecuencia de linfocitos T CD4 [2+] con especificidad frente a gE fue más de 3,7 veces mayor que la mediana de frecuencia inicial antes de la vacunación.

En adultos IC ≥ 18 años, las respuestas de inmunidad humoral y de inmunidad celular a Shingrix se evaluaron en:

- un estudio de fase I/II: Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH);
- un estudio de fase II/III: Zoster-028 (pacientes con tumores sólidos en quimioterapia);
- tres estudios de fase III: Zoster-002 (receptores de TaCMH vacunados después del trasplante), Zoster-039 (pacientes con neoplasias hematológicas malignas vacunados durante el curso de una terapia contra el cáncer o después de completar el curso de una terapia contra el cáncer), y Zoster-041 (receptores de trasplante renal en tratamiento inmunosupresor crónico en el momento de la vacunación).

Las respuestas inmunes (humoral y celular) específicas frente a gE inducidas por Shingrix una vez transcurrido 1 mes después de la dosis 2 en todas las poblaciones IC estudiadas se presentan en las tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla 4: Inmunogenicidad humoral de Shingrix en adultos IC ≥ 18 años una vez transcurrido 1 mes después de la dosis 2 (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Respuesta inmune anti-gE ^Δ			
N	VRR [§] (%) (CI del 95 %)	GMC (CI del 95 %)	Mediana de aumento de las concentraciones, en cantidad de veces, respecto del nivel prevacunación (Q1; Q3)
Zoster-002 (receptores de TaCMH)			
82	67,1 (55,8; 77,1)	12.753,2 (7973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)
Zoster-028 (pacientes con tumores sólidos)			
87	86,2 (77,1; 92,7)	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0; 45,2)
Zoster-039 (pacientes con neoplasias hematológicas malignas)			
217	65,4 (58,7; 71,7)	13.445,6 (10.158,9; 17.795,6)	17,2 (1,4; 87,4)
Zoster-041 (receptores de trasplante renal)			
121	80,2 (71,9; 86,9)	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)
Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH)			
53	98,1 (89,9; 100)	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)
ATP	De acuerdo con el protocolo		
Δ	Respuesta inmune anti-gE = niveles de anticuerpos anti-gE, medidos por ensayo de inmunoadsorción enzimática anti-gE (ELISA para gE)		
N	Cantidad de sujetos evaluables en el momento de valoración especificado (para la GMC)		
§	La tasa de respuesta de la vacuna (VRR) para anticuerpos anti-gE se define como el porcentaje de sujetos que presentan un aumento de al menos 4 veces en la concentración de anticuerpos anti-gE después de la dosis 2 en comparación con los anticuerpos anti-gE antes de la vacunación (sujetos seropositivos al inicio), o en comparación con el valor de corte de los anticuerpos anti-gE para la seropositividad (sujetos seronegativos al inicio)		
CI	Intervalo de confianza		
GMC	Concentración de la media geométrica		
Q1; Q3	Primer y tercer cuartiles		

Tabla 5: Inmunogenicidad celular de Shingrix en adultos IC ≥ 18 años una vez transcurrido 1 mes después de la dosis 2 (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Respuesta de linfocitos T CD4[2+] con especificidad frente a gE ^Δ		
N	Mediana de frecuencia (Q1; Q3)	Mediana de aumento de la frecuencia, en cantidad de veces, respecto del nivel prevacunación (Q1; Q3)
Zoster-002 (receptores de TaCMH)		
51	6644,9 (1438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2716,4)

Zoster-028* (pacientes con tumores sólidos)		
22	778,8 (393,1; 1098,2)	4,9 (1,7; 33,0)
Zoster-039 (pacientes con neoplasias hematológicas malignas)		
53	3081,9 (1766,2; 7413,6)	45,9 (16,4; 2221,9)
Zoster-041 (receptores de trasplante renal)		
32	2149,0 (569,4; 3695,1)	47,7 (14,7; 439,6)
Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH)		
41	2809,7 (1554,5; 4663,7)	23,4 (8,5; 604,1)
ATP	De acuerdo con el protocolo	
Δ	Respuesta de linfocitos T CD4[2+] con especificidad frente a gE = actividad de linfocitos T CD4+ con especificidad frente a gE, medida a través del ensayo de tinción intracelular de citoquinas (ICS) (linfocitos T CD4[2+] = linfocitos T CD4+ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores inmunológicos seleccionados)	
N	Cantidad de sujetos evaluables en el momento de valoración especificado para la mediana de frecuencia	
Q1; Q3	Primer y tercer cuartiles	
*	La sangre para la determinación de la inmunogenicidad celular se obtuvo solo del grupo de sujetos que recibieron la primera dosis de Shingrix entre 8 y 30 días antes del inicio de un ciclo de quimioterapia (es decir, del grupo más grande del estudio)	

Una vez transcurrido 1 año después de la dosis 2, la mediana de aumento en cantidad de veces respecto del inicio osciló entre 2,7 y 6,5 en términos de concentración de anticuerpos anti-gE y entre 2,0 y 43,6 en términos de frecuencias de linfocitos T CD4[2+] con especificidad frente a gE (estudios Zoster-002, Zoster-028, Zoster-039 y Zoster-041).

Una vez transcurridos 2 años después de la dosis 2, en Zoster-002, la mediana de aumento en cantidad de veces respecto del inicio fue de 1,3 en términos de concentración de anticuerpos anti-gE y de 50,9 en términos de frecuencias de linfocitos T CD4[2+] con especificidad frente a gE.

Inmunogenicidad tras vacunación concomitante

En cuatro estudios clínicos de fase III, controlados, abiertos, adultos ≥ 50 años de edad fueron asignados aleatoriamente para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia, administrando la primera dosis de forma concomitante o no concomitante con la vacuna contra la influenza estacional no adyuvada (N = 828; Zoster-004), la vacuna PPV23 (N = 865; Zoster-035), la vacuna PCV13 (N = 912; Zoster-059) o la vacuna dTpa formulada con 0,3 miligramos de Al³⁺ (N=830; Zoster-042). La tasa de respuesta de la vacuna (en términos de anticuerpos anti-gE) fue del 95,8 % (CI del 95 %: 93,3; 97,6), 98,3 % (CI del 95 %: 96,4; 99,3), 99,1 % (CI del 95 %: 97,6; 99,7) y 97,8 % (CI del 95 %: 95,8; 99,1) tras la coadministración de Shingrix con la vacuna contra la influenza, la PPV23, la PCV13 y la dTpa, respectivamente. Las respuestas inmunes de las vacunas coadministradas no se vieron afectadas, excepto por concentraciones de la media geométrica (GMC) más bajas para uno de los antígenos de tos ferina (pertactina) al coadministrarse Shingrix con la vacuna dTpa. Sin embargo, estos datos no sugieren una interferencia relevante desde el punto de vista clínico.

Inmunogenicidad en sujetos con antecedentes de HZ previos a la vacunación

En un estudio clínico de fase III, no controlado, abierto (Zoster-033), 96 adultos ≥ 50 años de edad, con antecedentes de HZ, recibieron 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia. La tasa de respuesta de la vacuna (anticuerpos anti-gE) una vez transcurrido 1 mes después de la vacunación fue del 90,2 % (CI del 95 %: 81,7; 95,7).

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

En un estudio clínico de fase III, abierto (Zoster-026), en el que 238 sujetos ≥ 50 años de edad fueron asignados de forma aleatoria y equitativa a recibir 2 dosis de Shingrix con 2 o 6 meses de diferencia, la tasa de respuesta de la vacuna (anticuerpos anti-gE) una vez transcurrido 1 mes después de la vacunación en un esquema de 0, 6 meses fue del 96,5 % (CI del 95 %: 90,4; 99,2).

La respuesta inmune humoral (concentración de anticuerpos anti-gE) tras el esquema de 0, 6 meses no fue inferior a la respuesta inmune humoral tras el esquema de 0, 2 meses, ya que el límite superior (CI de 97,5 %) de la proporción de concentración de anticuerpos estuvo por debajo de 1,50 [1,16 (CI del 97,5 %: 0,98; 1,39)].

Inmunogenicidad en individuos que recibieron previamente vacuna viva atenuada contra el herpes zóster (HZ)

En un estudio clínico de fase III, abierto, multicéntrico (Zoster-048), 430 adultos ≥ 65 años de edad con o sin antecedentes de haber recibido vacuna viva atenuada contra el HZ ≥ 5 años antes fueron agrupados en una proporción de 1:1 para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia. La respuesta inmune a Shingrix no se vio afectada por la vacunación previa con vacuna viva atenuada contra el HZ.

Farmacocinética

No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de las vacunas.

Estudios Clínicos

Ver *Efectos farmacodinámicos*.

Información No Clínica

Toxicología Reproductiva

La administración de ASO1a con gE de VVZ a ratas hembra no puso de manifiesto ningún efecto perjudicial con respecto a la fertilidad, la preñez, el desarrollo embrionario-fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

El tratamiento de ratas macho no afectó su desempeño en el apareamiento, su fertilidad ni el desarrollo embrionario temprano.

Toxicología y/o Farmacología en Animales

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en función de los estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local y farmacología de seguridad cardiovascular/respiratoria.

Informaciones Farmacéuticas

Lista de Excipientes

Polvo (antígeno gE):

Sacarosa, polisorbato 80, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato dipotásico

Suspensión (sistema adyuvante AS01_B):

Dióleoil fosfatidilcolina, colesterol, cloruro de sodio, fosfato disódico anhidro, dihidrogenofosfato de potasio, agua para inyección

Periodo de Validez

La fecha de caducidad se indica en el envase.

Para consultar el período de validez tras la reconstitución del medicamento, ver *Uso y manipulación*.

Conservación

Conservar en refrigerador (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el envase original para proteger de la luz. Las condiciones de conservación se detallan en el envase.

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver *Uso y manipulación*.

Naturaleza y Contenido del Envase

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

Uso y Manipulación

El polvo y la suspensión deben examinarse visualmente para detectar cualquier materia particulada extraña o cualquier cambio de aspecto. Si se observa cualquiera de ellos, no reconstituir la vacuna.

Cómo preparar Shingrix:

Shingrix debe reconstituirse antes de su administración.

1. Pasar todo el contenido del vial que contiene la suspensión a la jeringa.
2. Agregar todo el contenido de la jeringa al vial que contiene el polvo.
3. Agitar suavemente hasta que el polvo se disuelva por completo.

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

La vacuna reconstituida debe examinarse visualmente para detectar cualquier materia particulada extraña o cualquier cambio de aspecto. Si se observa cualquiera de ellos, no administrar la vacuna.

Tras la reconstitución, la vacuna debe utilizarse de inmediato; si eso no es posible, debe almacenarse en refrigerador (entre 2 °C y 8 °C). Si no se utiliza en un período de 6 horas, debe desecharse.

Antes de la Administración:

1. Pasar todo el contenido del vial que contiene la vacuna reconstituida a la jeringa.
2. Cambiar la aguja de modo de utilizar una nueva aguja para administrar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales de desecho debe realizarse de acuerdo con la normativa local.

Version number: GDSv07-IPIv02

Date of issue: 14 June 2022