
SHINGRIX
Versión EMA Oct2022

SHINGRIX

1.- Nombre del Producto Medicinal

Shingrix polvo y suspensión para suspensión inyectable

Vacuna contra el Herpes zoster (recombinante, con adyuvante)

2.- Composición Cualitativa y Cuantitativa

Después de reconstituida, una dosis (0.5 mL) contiene:

Antígeno de la glicoproteína E ^{2,3} del Virus de la Varicella Zoster ¹	50 microgramos
¹ Virus de la Varicella Zoster = VZV ² con el adyuvante AS01a que contiene: Extracto de la planta <i>Quillaja saponaria</i> Molina, fracción 21 (QS-21) 50 microgramos Lípido A 3-O-desacil-4'-monofosforil (MPL) de la <i>Salmonella Minnesota</i> 50 microgramos ³ glicoproteína E (gE) producida en células del ovario del hámster chino (CHO) por medio de la tecnología del ADN recombinante	

Ver la Sección 6.1 para la lista completa de los excipientes.

3.- Presentación Farmacéutica

Polvo y suspensión para la suspensión inyectable.

El polvo es de color blanco.

La suspensión es un líquido opalescente incoloro a chocolatoso pálido.

4.- Particularidades Clínicas

4.1.- Indicaciones terapéuticas

Shingrix es de uso indicado en la prevención del herpes zoster (HZ) y después de una neuralgia herpética (PHN) en:

Adultos de 50 años de edad y mayores;

Adultos de 18 años de edad y mayores con mayor riesgo de HZ.

Shingrix se debe usar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2.- Posología y método de administración

Posología

El programa de la vacunación primaria consiste de dos dosis de 0.5 mL cada una: una dosis inicial seguida por una segunda dosis 2 meses después.

Cuando en el programa de vacunación se requiera de flexibilidad, la segunda dosis podrá ser administrada entre los 2 y 6 meses después de la primera dosis (ver la sección 5.1).

En los sujetos que están o podrían resultar inmunodeficientes o inmunosuprimidos debido a alguna enfermedad o terapia, y quienes se beneficiarían de un programa de vacunación más corto la segunda dosis se podrá administrar 1 a 2 meses después de la dosis inicial (ver la sección 5.1).

La necesidad de una dosis de refuerzo después del programa de la vacunación primaria no se ha establecido (ver la sección 5.1).

Shingrix se podrá administrar en individuos que han sido previamente vacunados con la vacuna del virus del HZ vivo atenuado por medio del mismo programa (ver la sección 5.1).

Shingrix no es de uso indicado en la prevención de una infección primaria por la varicela (varicela)

Población Pediátrica

La seguridad y eficacia de Shingrix en niños y adolescentes no han sido establecidas.

No existen datos disponibles.

Método de Administración

Solo para inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides.

Para las instrucciones sobre el cómo reconstituir el producto medicinal antes de la administración ver la sección 6.6.

4.3.- Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4.- Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso

Antes de la Inmunización

Al igual que con todas las vacunas que son inyectables, se deberá poder disponer fácilmente del tratamiento médico y de supervisión apropiado para en caso de algún evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con las otras vacunas, se deberá posponer la vacunación con Shingrix en aquellos sujetos que padecen de enfermedades febriles activas severas. Sin embargo, la presencia de alguna infección menor, como por ejemplo un resfriado, no deberá dar como resultado que la vacuna sea diferida.

Al igual que con cualquiera vacuna, podría ser que la respuesta inmune no se desarrollara en todos los vacunados.

La vacuna es solo para uso profiláctico y no tiene como intención ser usada en el tratamiento de una enfermedad clínica establecida.

La vacuna no se debe administrar de intravascular o intradérmica.

No se recomienda la administración subcutánea.

La mala administración vía subcutánea podría conllevar a un aumento en las reacciones locales transitorias.

Shingrix deberá ser administrada con cautela a los individuos con trombocitopenia o con cualquier desorden de coagulación, ya que en estos sujetos podría ocurrir sangrado después de la administración intramuscular.

Después de, o aún antes de cualquiera vacunación podría ocurrir un síncope (desmayo) como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Este podría ir acompañado por varios signos neurológicos, como por ejemplo, trastornos visuales transitorios, parestesia y movimiento tónico-clónico de las extremidades durante la recuperación. Es importante que los procedimientos estén en uso para evitar las lesiones durante los desmayos.

En un estudio observacional posterior a la comercialización en personas de 65 años o más, se observó un aumento en el riesgo de síndrome de Guillain-Barré (estimado en 3 casos en exceso por millón de dosis administradas) durante los 42 días posteriores a la vacunación con Shingrix. La información disponible es insuficiente para determinar una relación causal con Shingrix.

No existen datos sobre la seguridad, inmunogenicidad o eficacia que respalden el reemplazo de una de las dosis de Shingrix con una dosis de otra vacuna del HZ.

Los datos que respaldan el uso de Shingrix en personas con antecedentes de HZ son limitados (ver sección 5.1). Por lo tanto, los profesionales de la salud deben sopesar los beneficios y los riesgos de la vacunación contra el HZ de forma individual.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, básicamente 'libre de sodio'.

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis, es decir, básicamente 'libre de potasio'.

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

4.5.- Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción

Shingrix se puede administrar de forma concomitante con la vacuna contra la influenza estacional inactivada sin adyuvante, la Vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23-valencias (PPV23), la vacuna antineumocócica conjugada de 13-valencia (PCV13) o la vacuna antidiftérica-tétanos-tos ferina acelular de antígeno reducido (dTpa). Las vacunas deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

En cuatro estudios clínicos abiertos, controlados y de fase III, adultos de ≥ 50 años de edad fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir las 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia, administradas ya sea de manera concomitante con la primera dosis o de forma no concomitante con una vacuna contra la influenza estacional inactivada sin adyuvante (N=828; Zoster-004), una vacuna PPV23 (N=865; Zoster-035), una vacuna PCV13 (N=912; Zoster-059), o una vacuna de dTpa formulada con 0.3 miligramos de Al³⁺ (N=830; Zoster-042). Las respuestas inmunes de las vacunas coadministradas no se vieron afectadas, con excepción de las concentraciones geométricas promedio (GMC) más bajas que se observan en uno de los antígenos de pertussis (la Pertactina) cuando Shingrix fue coadministrada con la vacuna de dTpa. La relevancia clínica de estos datos se desconoce.

Las reacciones adversas de fiebre y escalofríos fueron más frecuentes cuando se coadministró la vacuna PPV23 con Shingrix (16 % y 21 %, respectivamente) en comparación con Shingrix sola (7 % en ambas reacciones adversas).

No se recomienda el uso concomitante con otras vacunas debido a la falta de datos.

4.6.- Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Shingrix en mujeres embarazadas. Los estudios que se realizaron en animales no indicaron efectos dañinos directos, ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo del embrión/feto, el parto o el desarrollo posnatal (ver la sección 5.3)

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de Shingrix durante el embarazo.

Lactancia

El efecto de la administración de Shingrix a las madres lactando sobre los lactantes no ha sido estudiado.

Se desconoce si Shingrix es excretado en la leche humana.

Fertilidad

Los estudios que se han realizado en animales no indican efectos directos o indirectos con respecto a la fertilidad de los machos o las hembras (ver la sección 5.3).

4.7.- Efectos sobre la Habilidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos de Shingrix sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias

Shingrix podría tener una pequeña influencia sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias durante los 2-3 días siguientes a la vacunación. Después de la administración podría ocurrir fatiga y malestar general (ver la sección 4.8).

4.8.- Efectos no deseados

Resumen del Perfil de Seguridad

En adultos de 50 años o más, las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron dolor en el sitio de la inyección (68.1 % en general/dosis; 3.8 % severa/dosis), mialgia (32.9 % en general/dosis; 2.9 % severa/dosis), fatiga (32.2 % en general/dosis; 3.0 % severa/dosis) y dolor de cabeza (26.3 % en general/dosis; 1.9 % severa/dosis). La mayoría de estas reacciones no fueron de larga duración (mediana de 2 a 3 días de duración). Las reacciones reportadas como severas duraron de 1 a 2 días.

En los adultos de ≥ 18 años inmunodeficientes o inmunosuprimidos debido a alguna enfermedad o tratamiento (denominados inmunocomprometidos (IC)), el perfil de seguridad resultó ser consistente con el que se observa en los adultos de 50 años o más. Los datos que existen en adultos de 18 a 49 años con mayor riesgo de HZ que no están IC son limitados.

En los grupos de edades más jóvenes hubo en general una mayor incidencia de algunas de las reacciones adversa:

En los estudios que se realizaron en adultos IC de ≥ 18 años (análisis conjunto): la incidencia de dolor en el sitio de la inyección, fatiga, mialgia, dolor de cabeza, escalofríos y fiebre resultó ser mayor entre los adultos de 18 a 49 años de edad, en comparación con los de 50 años o más.

En los estudios que se realizaron en adultos de ≥ 50 años de edad (análisis conjunto): la incidencia de mialgia, fatiga, dolor de cabeza, escalofríos, fiebre y síntomas gastrointestinales fue mayor entre los adultos de 50 a 69 años en comparación con los de 70 años o más.

Lista tabulada de las Reacciones Adversas

El perfil de seguridad que se presenta a continuación está basado en el análisis combinado de los datos que se generaron en los estudios clínicos controlados con placebo en 5887 adultos de 50 a 69 años y 8,758 adultos de ≥ 70 años.

En los estudios clínicos que se realizaron en adultos IC de ≥ 18 años de edad (1,587 sujetos), el perfil de seguridad resultó ser consistente con los datos que se presentan en la siguiente tabla.

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia posterior a la comercialización también se encuentran tabuladas a continuación.

Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo a la siguiente frecuencia:

Muy común	(≥1/10)
Común	(≥1/100 a <1/10)
Poco común	(≥1/1,000 a <1/100)
Rara	(≥1/10,000 a <1/1,000)
Muy rara	(<1/10,000)

Las recciones adversas de encuentran agrupadas bajo cada frecuencia en el orden de seriedad.

Clase de órgano del sistema ¹	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del Sistema sanguíneo y linfático	Poco común	Linfadenopatía
Trastorno del Sistema inmune	Raro	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones, urticaria, angioedema ²
Trastorno del Sistema nervioso	Muy común	Dolor de cabeza
trastornos gastrointestinales	Muy común	Síntomas gastrointestinales (incluyendo náusea, vómito, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos del músculo esqueleto y tejido conectivo	Muy común	Mialgia
	Poco común	Artralgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común	Reacciones en el sitio de la inyección (como, por ejemplo, dolor, enrojecimiento, hinchazón), fatiga, escalofríos y fiebre
	Común	Prurito en el sitio de la inyección, malestares
¹ De acuerdo a la terminología del MedDRA (diccionario médico para actividades regulatorias)		
² Reacciones adversas que se obtuvieron de los reportes espontáneos.		

Reporte de las Reacciones Adversas Sospechadas

El reporte de las reacciones adversas sospechadas del medicamento después de su autorización es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud notificar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación listado en el Apéndice V.

4.9.- Sobredosis

No se ha reportado ningún caso de sobredosis.

5. Propiedades Farmacológicas

5.1.- Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la Varicella zoster ATC Código: J07BK03.

Mecanismo de Acción

Al combinar el antígeno específico del VZV (gE) con un sistema adyuvante (AS01_®), Shingrix está diseñado para inducir respuestas inmunes humorales y celulares específicas en individuos con inmunidad preexistente contra el VZV.

Los datos no clínicos muestran que el AS01_® induce una activación local y transitoria del sistema inmune innato a través de las vías moleculares específicas. Esto facilita el reclutamiento y la activación de las células presentadoras de antígenos que transportan los antígenos derivados del gE en el ganglio linfático de drenaje, lo que a su vez conduce a la generación de las células T CD4+ específicas de gE y los anticuerpos. El efecto adyuvante del AS01_® es el resultado de las interacciones entre el MPL y el QS-21 formulado en los liposomas.

Eficacia de Shingrix

Eficacia contra Herpes Zoster (HZ) y la Neuralgia Post-Herpética (PHN)

Se han realizados dos estudios fase III sobre la eficacia de Shingrix, controlados con placebo y ciegos en adultos de ≥ 50 años con 2 dosis administradas con 2 meses de diferencia:

ZOE-50 (Zoster-006): Cohorte vacunada total (TVC) de 15,405 adultos de ≥ 50 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=7,695) o del placebo (N=7,710).

ZOE-70 (Zoster-022): TVC de 13,900 adultos de ≥ 70 años que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=6950) o del placebo (N=6950).

Los estudios no fueron diseñados para demostrar la eficacia en subgrupos de individuos frágiles, incluidos aquellos con múltiples comorbilidades, aunque estos sujetos no fueran excluidos de los estudios.

Dos estudios fase III sobre la eficacia de Shingrix, controlados con placebo y ciegos fueron realizados en adultos IC de ≥ 18 años con las 2 dosis administradas con 1-2 meses de diferencia:

Zoster-002: TVC de 1,846 receptores de trasplantes autólogos de células madre hematopoyéticas (aHSCT) que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=922) o del placebo (N=924) 50-70 días después del trasplante, el 21.3 % (Shingrix) y el 20.5 % (placebo) de los sujetos recibió al menos un tratamiento inmunosupresor (IS) (durante al menos un día) desde el HSCT hasta 30 días después de la dosis 2 (TVC). La proporción de sujetos por enfermedad subyacente fue de: 53.1 % (Shingrix) y 53.4 % (placebo) con mieloma múltiple (MM) y de 46.9 % (Shingrix) y 46.6 % (placebo) con otros diagnósticos.

Zoster-039: TVC de 562 sujetos con neoplasias hematológicas que recibieron al menos una dosis de Shingrix (N=283) o del placebo (N=279) durante un curso de la terapia contra el cáncer (37 %) o después del curso completo de terapia contra el cáncer (63 %). La proporción de sujetos por enfermedad subyacente fue: 70.7 % (Shingrix) y 71.3 % (placebo) con MM y otras enfermedades, 14.5 % (Shingrix) y 14.0 % (placebo) con linfoma de células B no Hodgkin (NHBCL) y 14.8 % (Shingrix) y 14.7% (placebo) con leucemia linfocítica crónica (LLC).

Estos estudios no fueron diseñados para evaluar el impacto del uso concomitante de la terapia IS sobre la eficacia de la vacuna o para evaluar el impacto de tratamientos IS específicos sobre la eficacia de la vacuna. La mayoría de los receptores de la vacuna no estaban bajo terapia de algún IS al momento de la vacunación (ver información previa). No todos los tipos de terapias IS fueron usados en las poblaciones estudiadas.

La incidencia de casos de HZ y PHN, así como la eficacia de la vacuna fue evaluada en la Cohorte del Total de Vacunados modificada (mTVC), es decir, excluyendo a los adultos que no recibieron la segunda dosis de la vacuna o que tenían un diagnóstico confirmado de HZ dentro del mes posterior a la segunda dosis.

Shingrix disminuyó significativamente la incidencia de HZ en comparación con el placebo en:

Los adultos de ≥ 50 años (ZOE-50): 6 vs 210 casos;

Los adultos de ≥ 70 años (análisis conjunto de los estudios ZOE-50 y ZOE-70): 25 vs. 284 casos;

Los adultos de ≥ 18 años con aHSCT (Zoster-002): 49 vs. 135 casos;

Los adultos de ≥ 18 años con neoplasias hematológicas (Zoster-039): 2 vs. 14 casos. La eficacia de la vacuna fue calculada post-hoc.

Los resultados de la eficacia de la vacuna contra el HZ se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Eficacia de Shingrix contra el HZ (mTVC)

Edad (años)	Shingrix			Placebo			Eficaci a de la vacuna (%) [95% CI]
	Número de sujetos evaluables	Númer o de casos de HZ	Tasa de la incidencia a por 1000 personas años	Número de sujetos evaluables	Númer o de casos de HZ	Tasa de la incidencia a por 1000 personas años	
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]
ZOE-50 y ZOE-70 en conjunto**							
≥ 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*** (receptores de 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 (pacientes con malignidades hematológicas#)							
≥ 18	259	2	8.5	256	14	66.2	87.2*** * [44.2; 98.6]
CI Intervalo de confianza							
* Durante un período de seguimiento con una mediana de 3.1 años							
** Durante un período de seguimiento con una mediana de 4.0 años							
Los datos en sujetos de ≥ 70 años de edad provienen de los análisis agrupados preespecificados en los estudios ZOE-50 y ZOE-70 (mTVC), ya que estos análisis proporcionan las estimaciones más sólidas de la eficacia de la vacuna en este grupo de edad.							
*** Durante el seguimiento con una mediana de 21 meses							
**** El cálculo de la VE fue realizado post-hoc; mediana de seguimiento de 11.1 meses							
# Se permitió la profilaxis antiviral de acuerdo a la norma local de atención							

Aproximadamente 13,000 sujetos con condiciones médicas subyacentes, incluidas las condiciones asociadas con un mayor riesgo de HZ, fueron inscritos en los estudios ZOE-50 y ZOE-70. El análisis post-hoc de la eficacia contra el HZ confirmada realizado en pacientes con afecciones comunes (enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arteriopatía coronaria, depresión o diabetes mellitus), indica que la eficacia de la vacuna va alineada con la eficacia general contra el HZ.

Shingrix disminuyó significativamente la incidencia de NPH en comparación con el placebo en:

Los adultos de ≥ 50 años (ZOE-50): 0 vs 18 casos;

Los adultos de ≥ 70 años (análisis conjunto de los estudios ZOE-50 y ZOE-70): 4 vs. 36 casos;

Los adultos de ≥ 18 años con aHSCT (Zoster-002): 1 vs. 9 casos.

Los resultados de la eficacia de la vacuna contra la NPH se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Eficacia de Shingrix contra la NPH (mTVC)

Edad (años)	Shingrix			Placebo			Eficaci a de la vacuna (%) [95% CI]
	Numero de sujetos evaluables	Númer o de casos de PHN*	Tasa de la incidenci a por 1000 personas años	Numero de sujetos evaluables	Númer o de casos de PHN*	Tasa de la incidenci a por 1000 personas años	
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]

Edad (años)	Shingrix			Placebo			Eficacia de la vacuna (%) [95% CI]
	Numero de sujetos evaluables	Número de casos de PHN*	Tasa de la incidencia a por 1000 personas años	Numero de sujetos evaluables	Número de casos de PHN*	Tasa de la incidencia a por 1000 personas años	
≥ 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]
Estudios ZOE-50 and ZOE-70 en conjunto***							
≥ 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**** (receptores de aHSCT#)							
≥ 18	870	0	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 fue definido como dolor relacionado al zoster con una clasificación de ≥3 (en una escala de 0-10), persistente o que aparece después de más de 90 días del inicio de la erupción del zoster usando el Inventario del Dolor Breve del Zoster (ZBPI) CI Intervalo de confianza ** Periodo de seguimiento con una mediana de 4.1 años *** Durante un periodo de seguimiento con una mediana de 4.0 años Los datos en sujetos de ≥ 70 años de edad provienen de los análisis en conjunto previamente especificados en los estudios ZOE-50 y ZOE-70 (mTVC), ya que estos análisis proporcionan las estimaciones más sólidas de la eficacia de la vacuna en este grupo de edad. **** Durante el seguimiento con una mediana de 21 meses § No de significado estadístico. # Se permitió la profilaxis antiviral en línea con la norma local de atención.							

El beneficio de Shingrix en la prevención de la NPH se puede atribuir al efecto de la vacuna en la prevención del HZ. No se pudo demostrar una disminución mayor en la incidencia de NPH en sujetos con HZ confirmado, debido al número limitado de casos de HZ en el grupo vacunado.

En el cuarto año tras la vacunación, la eficacia contra el HZ fue del 93.1% (IC 95%: 81.2; 98.2) y del 87.9% (IC 95%: 73.3; 95.4) en adultos de ≥ 50 años (ZOE-50) y en adultos de ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 en conjunto), respectivamente. Actualmente se está investigando la duración de la protección más allá de los 4 años.

En el Zoster-002, durante el periodo de seguimiento que comenzó 1 mes después de la dosis 2 (es decir, aproximadamente 6 meses después de un HSCT) hasta 1 año después de un HSCT, cuando el riesgo de HZ es más alto, la eficacia contra HZ fue del 76.2 %. (IC 95%: 61.1; 86.0).

Eficacia contra las Complicaciones Relacionadas con el HZ, además de la NPH

Las complicaciones relacionadas con el HZ que fueron evaluadas (además de la NPH) son: la vasculitis por HZ, la enfermedad diseminada, la enfermedad oftálmica, la enfermedad neurológica que incluye accidente cerebrovascular y enfermedad visceral. En el análisis combinado de los estudios ZOE-50 y ZOE-70, Shingrix redujo significativamente estas complicaciones relacionadas con el HZ en un 93.7 % (IC 95 %: 59.5; 99.9) y 91.6 % (IC 95 %: 43.3; 9..8) en adultos de ≥ 50 años (1 vs. 16 casos) y en adultos de ≥ 70 años (1 vs. 12 casos), respectivamente. Durante estos estudios no hubo reportes de casos de enfermedad visceral o accidente cerebrovascular.

En el Zoster-002, Shingrix redujo significativamente las complicaciones relacionadas con el HZ en un 77.8 % (IC del 95 %: 19.0; 96.0) en los receptores de aHSCT de ≥ 18 años (3 versus 13 casos).

Además, en el Zoster-002, Shingrix redujo significativamente las hospitalizaciones relacionadas con el HZ en un 84.7 % (IC del 95 %: 32.1; 96.6) (2 versus 13 casos).

Efecto de Shingrix Sobre el Dolor Relacionado con el HZ

En general, en los estudios ZOE-50 y ZOE-70 hubo una tendencia hacia un dolor menos intenso relacionado con el HZ entre los sujetos vacunados con Shingrix en comparación con los del placebo. Como consecuencia de la alta eficacia de la vacuna contra el HZ, el número de casos acumulados que avanzó fue bajo, por lo que no fue posible sacar conclusiones firmes sobre los objetivos de este estudio.

En los sujetos de ≥ 70 años con al menos un episodio de HZ confirmado (ZOE-50 y ZOE-70 en conjunto), Shingrix redujo significativamente el uso y la duración de analgésicos relacionados con el HZ en un 39.0 % (IC del 95 %: 11.9; 63.3) y 50.6% (IC 95%: 8.8; 73.2), respectivamente. La mediana de la duración del uso de analgésicos fue de 32.0 y 44.0 días en el grupo de Shingrix y del placebo, respectivamente.

En los sujetos con al menos un episodio de HZ confirmado, Shingrix redujo significativamente la mediana baja del puntaje del dolor en comparación con el placebo durante todo el episodio de HZ (promedio = 3.9 frente a 5.5, valor-p = 0.049 y promedio = 4.5 frente a 5.6, valor-p = 0.043, en los sujetos de ≥ 50 años (ZOE-50) y ≥ de 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 en conjunto), respectivamente). Además, en los sujetos de ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE-70 agrupados), Shingrix redujo significativamente la puntuación máxima del peor dolor en comparación con el placebo durante todo el episodio del HZ (promedio= 5.7 versus 7.0, valor P = 0.032).

La puntuación de la carga de la enfermedad (BOI) incorpora la incidencia de HZ con la gravedad y la duración del dolor agudo y crónico relacionado con el HZ durante un periodo de 6 meses después del inicio de la erupción.

La eficacia en disminuir la BOI fue del 98.4 % (IC 95 %: 92.2; 100) en los sujetos de ≥ 50 años (ZOE-50) y del 92.1 % (IC 95 %: 90.4; 93.8) en los sujetos de ≥ 70 años (ZOE-50 y ZOE -70 en conjunto).

En Zoster-002, Shingrix redujo significativamente la duración del "peor" dolor grave asociado con el HZ en un 38.5 % (IC del 95 %: 11.0; 57.6) en los receptores de aHSCT de ≥ 18 años con al menos un episodio de HZ confirmado. Shingrix

redujo significativamente la puntuación máxima promedio de dolor versus el placebo durante todo el episodio de la HZ (promedio = 4.7 versus 5.7, valor-p = 0.018) y la puntuación máxima del peor dolor versus el placebo durante todo el episodio de HZ (promedio = 5.8 versus 7.1, valor-p = 0.011).

El porcentaje de sujetos con al menos un episodio de HZ confirmado en el Zoster-002 que usaban al menos un analgésico fue del 65.3 % y del 69.6 % en el grupo de Shingrix y del placebo respectivamente. La mediana de la duración del uso de la medicación para el dolor fue de 21.5 y 47.5 días en el grupo de Shingrix y del placebo respectivamente.

Además, en el Zoster-002, la eficacia en disminuir la puntuación de BOI fue del 82.5 % (IC del 95 %: 73.6 %, 91.4 %).

Inmunogenicidad de Shingrix

No se ha establecido la protección inmunológica correlacionada; por lo tanto, se desconoce el nivel de la respuesta inmune que confiere la protección contra el HZ.

Las respuestas inmunes a Shingrix administrada en 2 dosis con 2 meses de diferencia en adultos de ≥ 50 años fueron evaluadas en un subconjunto de los sujetos de los estudios Fase III de la eficacia ZOE-50 [inmunidad humoral e inmunidad mediada por las células (CMI)] y ZOE -70 (inmunidad humoral). En las Tablas 3 y 4 respectivamente se presentan las respuestas inmunes específicas de gE (humoral y CMI) estimulada por Shingrix.

Respuesta inmune del Anti-gE ^						
Grup o de edad (años)	Mes 3*			Mes 38**		
	N	GMC (mIU/mL) (95% CI)	Mediana de las veces del aumento en las concentraciones vs. antes de la vacunación (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/mL) (95% CI)	Mediana de las veces del aumento en las concentraciones vs. antes de la vacunación (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)
ZOE-50 y ZOE-70 en conjunto						
≥ 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 De Acuerdo-al protocolo ^ Respuesta inmune Anti-gE = niveles del anticuerpo anti-gE medidos por medio del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas anti-gE (ELISA gE) * Mes 3 = 1 mes después de la dosis 2 ** Mes 38 = 3 años después de la dosis 2 N Número de sujetos evaluables en una etapa específica (del GMC). CI Intervalo de confianza GMC Concentración geométrica promedio Q1; Q3 Primer y tercer cuartiles						

Tabla 4: Inmunogenicidad de Shingrix mediada por células en adultos de ≥ 50 años (Cohorte ATP de inmunogenicidad)

Respuesta específica de las células T CD4[2+] gE ^						
Grup o de edad (años)	Mes 3*			Mes 38**		
	N	Frecuencia media (Q1; Q3)	Mediana de las veces del aumento en la frecuencia versus antes de la vacunación (Q1; Q3)	N	Frecuencia Media (Q1; Q3)	Mediana de las veces del aumento en la frecuencia versus antes de la vacunación (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 De-Acuerdo-al protocolo ^ Respuesta de las células T CD4[2+] específicas de gE = actividad de células T CD4+ específicas de gE, medida mediante ensayo de la tinción de las citoquinas intracelulares (ICS) (células T CD4[2+] = células T CD4+ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores de inmunidad seleccionados) * Mes 3 = 1 mes después de la dosis 2 ** Mes 38 = 3 años después de la dosis 2 N Número de sujetos evaluables para la mediana de la frecuencia en la etapa especificada Q1; Q3 Primer y tercer cuartiles *** Los datos de las CD4[2+] específicos de gE en el grupo de edad de ≥70 años solo se generaron del ZOE-50 debido a que la actividad de las células T CD4+ no fue evaluada en el estudio ZOE-70.						

Los datos de un estudio clínico de seguimiento Fase II, abierto, de un solo grupo que fue realizado en adultos de ≥ 60 años (Zoster-024) indican que la respuesta inmune inducida por la vacuna (humoral y CMI) persiste hasta aproximadamente 6 años después del programa de 0 , 2 meses (N= 119). La mediana de la concentración de anticuerpos anti-gE resultó ser de más de 7 veces superior que la mediana de la concentración inicial antes de la vacunación. La frecuencia media de células T CD4[2+] específicas de gE fue superior a 3.7 veces por encima de la frecuencia media previa a la vacunación inicial.

Las respuestas humorales y la CMI a Shingrix, administradas en 2 dosis con 1 a 2 meses de diferencia en los adultos IC de ≥ 18 años fueron evaluadas en:

un estudio fase I/II: Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH, la mayoría (76.42%) de los cuales permanecían estables con la terapia antirretroviral (durante al menos un año) con un recuento de células T CD4 de ≥200 /mm³);

un estudio fase II/III: Zoster-028 (pacientes con tumores sólidos bajo quimioterapia);

tres estudios fase III: Zoster-002 (receptores de aHST vacunados después del trasplante), Zoster-039 (pacientes con neoplasias hematológicas malignas vacunados durante transcurso de terapia contra el cáncer o después del curso completo de la terapia contra el cáncer) y el Zoster-041 (receptores de trasplante renal bajo tratamientos inmunosupresores crónicos al momento de la vacunación).

Las respuestas inmunes específicas de gE (humorales y CMI) estimuladas por Shingrix en

todas las poblaciones de IC estudiadas se presentan en las tablas 5 y 6, respectivamente.

Table 5: Inmunogenicidad humoral de Shingrix en adultos IC de ≥ 18 años (cohorte de ATP de inmunogenicidad)

Respuesta inmune Anti-gE ^					
	Mes 3			Mes 13/18/25	
N	GMC (mIU/mL) (95% CI)	Mediana de las veces del aumento en las concentraciones vs. antes de la vacunación (Q1; Q3)	N	GMC (mIU/mL) (95% CI)	Mediana de las veces del aumento en las concentraciones vs. antes de la vacunación (Q1; Q3)
Zoster-002 (receptores de aHST)					
82	12,753.2 (7,973.0; 20,399.4)	14.1 (1.7; 13 7.0)	54	Mes 13: 3,183.8 (1,869.8; 5,421.2)	Mes 13: 2.7 (1.0; 24.0)
			39	Mes 25: 2,819.0 (1,387.1; 5,729.1)	Mes 25: 1.3 (0.6; 44.7)
Zoster-028 (pacientes con tumor sólido)					
87	18,291.7 (14,432.1; 23,183.5)	21.5 (7.0; 45.2)	68	Mes 13: 4,477.3 (3,482.4; 5,756.3)	Mes 13: 4.1 (2.1; 7.9)
Zoster-039 (pacientes con malignidad hematológica)					
217	13,445.6 (10,158.9; 17,795.6)	17.2 (1.4; 87.4)	167	Mes13: 5,202.7 (4,074.8; 6,642.8)	Mes 13: 5.1 (1.1; 17.0)
Zoster-041 (pacientes de trasplante renal)					
121	19,163.8 (15,041.5; 24,416.0)	15.1 (6.1; 35.0)	111	Mes 13: 8,545.1 (6,753.7; 10,811.5)	Mes 13: 6.5 (3.1; 13.3)
Zoster-015 (pacientes infectados por el VIH)					
53	42,723.6 (31,233.0; 58,441.6)	40.9 (18.8; 93.0)	49	Mes 18: 25,242.2 (19,618.9; 32,477.3)	Mes 18: 24.0 (9.8; 39.7)
ATP	De-Acuerdo-al Protocolo				
A	Respuesta inmune Anti-gE = niveles del anticuerpo anti-gE, medidos por medio del ensayo				
	inmunoabsorbente ligado a enzimas anti-gE (ELISA gE)				
N	Número de sujetos evaluables en la etapa especificada (el GMC)				
CI	Intervalo de confianza				
GMC	Concentración geométrica promedio.				
	Q1; Q3 Primer y tercer cuartil.				

En el Zster-028, las GMC 1 mes después de la dosis 2 fueron de 22,974.3 (19,080.0; 27,663.5) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix al menos 10 días antes de un ciclo de quimioterapia (grupo PreChemo) y de 9,328.0 (4,492.5; 19,368.2) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix simultáneamente con el ciclo de quimioterapia (grupo OnChemo). En el Zoster-039, el GMC 1 mes después de la dosis 2 fue de 19,934.7 (14,674.1; 27,081.2) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix después serie completa de la terapia contra el cáncer y de 5,777.4 (3,342.5; 9,985.9) en el grupo que recibió la primera dosis de Shingrix durante un curso de terapia contra el cáncer. Se desconoce la relevancia clínica en términos del impacto sobre la eficacia, a corto y largo plazo.

Tabla 6: Inmunogenicidad mediada por células de Shingrix en adultos IC de ≥ 18 años (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Respuesta de las células T CD4[2+] gE específica^					
	Mes 3			Mes 13/18/25	
N	Frecuencia media (Q1; Q3)	Mediana de las veces del aumento en la frecuencia versus antes de la vacunación (Q1; Q3)	N	Frecuencia Media (Q1; Q3)	Mediana de las veces del aumento en la frecuencia versus antes de la vacunación (Q1; Q3)
Zoster-002 (receptores de aHST)					
51	6,644.9 (1,438.3; 13,298.6)	109.0 (34.4; 2,716.4)	32	Mes 13: 1,706.4 (591.4; 5,207.0)	Mes 13: 43.6 (13.1; 977.8)
			30	Mes 25: 2,294.4 (455.2; 3,633.2)	Mes 25: 50.9 (15.3; 515.2)
Zoster-028* (pacientes de tumor sólido)					
22	778.8 (393.1; 1,098.2)	4.9 (1.7; 33.0)	18	Mes 13: 332.9 (114.9; 604.6)	Mes 13: 2.0 (1.3; 5.2)
Zoster-039 (pacientes con malignidad hematológica)					
53	3,081.9 (1,766.2; 7,413.6)	45.9 (16.4; 2,221.9)	44	Mes 13: 1,006.7 (416.0; 3,284.5)	Mes 13: 21.4 (7.5; 351.4)

Respuesta de las células T CD4[2+] gE específica^					
Mes 3			Mes 13/18/25		
N	Frecuencia media (Q1; Q3)	Mediana de las veces del aumento en la frecuencia versus antes de la vacunación (Q1; Q3)	N	Frecuencia Media (Q1; Q3)	Mediana de las veces del aumento en la frecuencia versus antes de la vacunación (Q1; Q3)
Zoster-041 (receptores de trasplante renal)					
32	2,149.0 (569.4; 3,695.1)	47.7 (14.7; 439.6)	33	Mes 13: 1,066.3 (424.8; 1,481.5)	Mes 13: 16.9 (5.9; 211.4)
Zoster-015 (sujetos infectados por el VIH)					
41	2,809.7 (1,554.5; 4,663.7)	23.4 (8.5; 604.1)	49	Mes 18: 1,533.0 (770.0; 2643.1)	Mes 18: 12.0 (5.7; 507.0)
ATP ^	De-Acuerdo-al Protocolo Respuesta gE específica de las células T CD4[2+] = actividad de las células T CD4+ específicas de gE, medida mediante el ensayo de la tinción de las citoquinas intracelulares (ICS) (células T CD4[2+] = células T CD4+ que expresan al menos 2 de los 4 marcadores de inmunidad seleccionados)				
N	Número de sujetos evaluables para la mediana de la frecuencia en la etapa especificada				
Q1; Q3	Primer y tercer cuartiles				
*	Solo se recolectó sangre para CMI en el grupo de sujetos que recibieron la primera dosis de Shingrix 8-30 días antes del inicio de un ciclo de quimioterapia (es decir, el grupo más grande del estudio)				

Inmunogenicidad en Sujetos que Recibieron 2 Dosis de Shingrix con 6 Meses de Diferencia

La eficacia del programa de 0,6 meses no ha sido evaluada.

En un estudio clínico abierto Fase III (Zoster-026) en el que 238 adultos de ≥ 50 años de edad fueron igualmente aleatorizados para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 o 6 meses de diferencia, la respuesta inmune humoral después del programa de 0, 6 meses demostró no ser inferior a la respuesta que se obtiene con el programa 0, 2-meses. Las GMC anti-gE 1 mes después de la última dosis de la vacuna fueron de 38,153.7 mIU/ml (IC del 95%: 34,205.8; 42,557.3) y de 44.,376.3 mIU/ml (IC del 95%: 39,697.0; 49,607.2) respectivamente con el programa de 0,6 meses y el programa de 0, 2 meses.

Sujetos con Historia de HZ Antes de la Vacunación

Los sujetos con historia de HZ fueron excluidos de los estudios ZOE-50 y ZOE-70. En un estudio clínico controlado Fase III abierto (Zoster-033), 96 adultos de ≥ 50 años de edad con historia de HZ documentada por el médico, recibieron las 2 dosis de Shingrix con dos meses de diferencia. La confirmación de los casos de HZ en el laboratorio no formó parte de los procedimientos del estudio. Las GMC anti-gE GMC 1 mes después de la última dosis de la vacuna fue de 47,758.7 mIU/mL (95% CI: 42,258.8; 53,974.4).

Durante el período de seguimiento de un año hubo 9 reportes de sospecha de HZ en 6 de los sujetos. Esta es la tasa más alta de recurrencia reportada en general en los estudios observacionales entre los individuos no vacunados con historia de HZ. (Ver la sección 4.4)

Inmunogenicidad en Individuos Vacunados Previamente con la Vacuna del Herpes Zoster (HZ) Vivo Atenuado

El programa de las 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia fue evaluado en un estudio clínico Fase III abierto realizado en múltiples centros en el que 215 adultos de ≥ 65 años de edad con historia previa de haber sido vacunados con la vacuna del HZ vivo atenuado hacia ≥ 5 años fueron comparados con 215 sujetos que no habían nunca recibido la vacuna del HZ vivo atenuado. La respuesta inmune de Shingrix no resultó afectada por la vacunación previa con la vacunal de HZ vivo atenuado.

Poliozación Pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha diferido la obligación de presentar los resultados de los estudios con Shingrix en la prevención de la reactivación del virus de la varicela zoster en uno o más de los subgrupos de la población pediátrica (ver la sección 4.2 para la información sobre el uso pediátrico).

5.2.- Propiedades Farmacocinéticas

No aplica.

5.3.- Datos Preclínicos de Seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no han mostrado ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de la toxicidad aguda y de dosis repetidas, la tolerancia local, la farmacología de la seguridad cardiovascular/respiratoria y la toxicidad reproductiva y el desarrollo.

6.- Particularidades Farmacéuticas

6.1.- Lista de los Excipientes

Polvo (Antígeno de gE):

Sucrosa

Polisorbato 80 (E 433)

Dihidrato de fosfato de sodio dihidrogenado (E 339)

Fosfato de potasio (E 340)

Suspensión (Sistema de Aduyante AS01a):

Dioleoil fosfatidilcolina (E 322)

Colesterol

Cloruro de sodio

Fosfato disódico anhidrido (E 339)

Fosfato de potasio dihidrogenado (E 340)

Agua para inyectables

Ver también la sección 2 para el adyuvante.

6.2.- Incompatibilidades

Este producto no se debe mezclar con otros productos medicinales.

6.3.- Vida Útil

3 años

Después de la Reconstitución

La estabilidad química y física por 24 horas a 30°C durante el uso ha sido demostrada.

Desde el punto de vista microbiológico se deberá usar la vacuna inmediatamente. De no ser usada inmediatamente, el tiempo que permanezca almacenada mientras en uso antes de ser usada será responsabilidad del usuario, debiendo éste por lo general no exceder las 6 horas a

2°C a 8°C.

6.4.- Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Guardar en el refrigerador (2°C – 8°C).

No congelar.

Guardar en el empaque original para protegerla de la luz.

Ver la sección 6.3 para las condiciones de almacenamiento después de que el producto medicinal haya sido reconstituido.

6.5.- Naturaleza y Contenidos del Envase

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

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

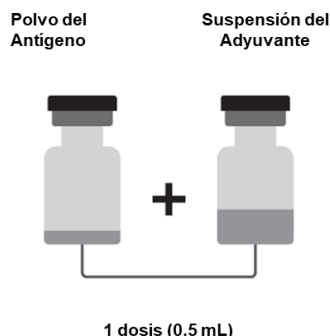
Shingrix está disponible en un tamaño de envase de 1 vial del polvo más 1 vial de la suspensión o en un tamaño de envase de 10 viales del polvo más 10 viales de la suspensión.

Es posible que no todos los tamaños de envase estén siendo comercializados

6.6.- Precauciones Especiales para el Descarte y Otras Manipulaciones

Shingrix se presenta en un vial con una tapa abatible chocolate que contiene el polvo (antígeno) y un vial con una tapa abatible azul verdosa que contiene la suspensión (adyuvante).

El polvo y la suspensión deben reconstituirse antes de la administración.



El polvo y la suspensión se deberán observar visualmente por la presencia de partículas extrañas y/o variaciones en la apariencia. De observar cualquiera de los dos, la vacuna no deberá ser administrada.

Cómo Preparar Shingrix:

Shingrix debe ser reconstituida antes de su administración.

1. Retire por completo los contenidos del vial que contiene la suspensión con una jeringuilla.
2. Añada el total de los contenidos al vial que contiene el polvo.
3. Suavemente agite el polvo hasta disolverlo por completo.

La vacuna reconstituida es un líquido opalescente incoloro a chocolate pálido.

La vacuna reconstituida se deberá inspeccionar visualmente por cualquier partícula extraña o variación en la apariencia. De observar cualquiera de los dos la vacuna no se debe administrar.

Después de reconstituida se deberá usar la vacuna prontamente; de no ser posible, la vacuna se deberá guardar en el refrigerador (2°C – 8°C). De no usarse dentro de las próximas 6 horas ésta deberá ser descartada.

Antes de la Administración:

1. Retire la totalidad de los contenidos del vial que contiene la vacuna reconstituida con una jeringuilla.
2. Cambie la aguja de forma que cuando administre la vacuna esté usando una aguja nueva.

Cualquier producto medicinal no usado o material de desecho deberá ser descartado conforme a los requerimientos locales.

7.- Titular de la Autorización de Comercialización

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Bélgica

8.- Número(s) de la Autorización de Comercialización

EU/1/18/1272/001

EU/1/18/1272/002

9.- Fecha de la Primera Autorización /Renovación de la Autorización

Fecha de la primera autorización: 21 marzo 2018

10.- Fecha de Revisión del Texto

20 octubre 2022

La información detallada sobre este producto medicinal está disponible en la Página Web de la Agencia Europea de Medicamento <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix#product-information-section>